



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

PCT

INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-62881

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

FILE: MACROLIDOS (Ver folio 227)

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCION: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

AGK 31/7048

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 21 de Junio de 2007

381

P2007/0095

5-5

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000098

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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 79782747Bta

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/003829

Fecha

Diciembre 12, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/067589

Fecha

Junio 29, 2006

6

Título (54) MACROLIDOS (ver folio 223)

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

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Diciembre 21, 2004

Septiembre 14, 2005

(31) Número de Solicitud

60/638.097

60/717.530

9

Comprobante de pago No. 07 - 49.158

Fecha 20 de Junio de 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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Dta T.P. 74.295

3

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/003829

LOUIS STANLEY CHUPAK

Eastern Point Road,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

MARK EDWARD FLANAGAN

Eastern Point Road,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

TAKUSHI KANEKO,

Eastern Point Road,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

THOMAS VICTOR MAGEE

Eastern Point Road,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

MARK CARL NOE

Eastern Point Road,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

USA REILLY

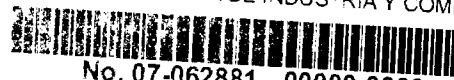
Eastern Point Road,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Británica

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062881- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 49,158
FECHA : JUNIO 20 DE 2007

Fecha: 2007-06-21 16:35:37 Dep. 2020 NUECREACIONES
Lib. 11 PATENTE Y II Eje. 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 224

***** CONSIGNACION *****

DEPORTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	52331002	19/06/2007	3,603,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS CIENTO Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian

Escritura Voluntaria del Director de
Bogotá, Dando fe de la autenticación
que este copia coincide con documento
original presentado para su autenticación.
Ampliado de Of. de la Capital de Colombia

07 MAY 2007

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 27.272

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION NO. 0138 DE 2002 DEL 11/2/02
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

Notaría Voluntaria del Distrito de Nueva York
Fogarty, Como Notaría Voluntaria Fogarty continúa
que ésta copia concide con documento
original guardado para su autenticación.
Notaría de N.Y. de la Corte pública de Colombia

SERGIO ANDRÉS ALEJANDRO
C. C. C.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN NO. 0138 DE FEBRERO 11 DE 2004
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

07 MAY 2007

7

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número **NYC-10404952A**

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
Licencia No. 0138 de febrero 14, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Notaría Voluntaria del Circuito de Bogotá de Bogotá, como Notaría Voluntaria Hago constar que esta copia coincide con documento original presentada para su autenticación.
Bogotá D.C., 07 MAY 2007

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

8

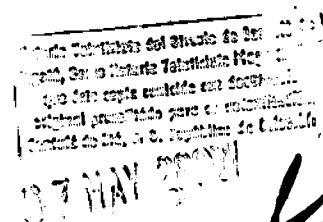
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



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

Zayde Chahin
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

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 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.

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 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:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City, Country/Ciudad, País: New York, NY USA

Notarial Certification

Certificación Notarial

10

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

mayor de edad y domiciliado

of legal age and domiciled in

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

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

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01KI6116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

Notario Público del Estado de Nueva York
Mesa, Susan Z. Killian, Notario Público, No. 01KI6116521
que este copia convalida con documento
original presentado para su autenticación.
Firmado en la ciudad de Nueva York, el 17 de Noviembre de 2005
37 MAY 2007
ka

11

Sébase que Yo, STEPHEN DAVID FINN, de 31 Amersham Hill Drive High Wycombe, Buckinghamshire Reino Unido un Notario Público debidamente autorizado.

CERTIFICO UNICAMENTE QUE EL DOCUMENTO ANEXADO AL PRESENTE LLAMADO:

CESION DE INVENCION, firmada por LOUIS STANLEY CHUPAK, MARK EDWARD FLANAGAN, TAKUSHI KANEKO, THOMAS VICTOR MAGEE, MARK CARL NOE y USA REILLY.

Ha sido presentado ante mi en esta fecha por los Servicios Consulares de Blair Limited en nombre de su cliente Pfizer Products Inc, y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limited han representado ante mi como presentación de su cliente con base en un documento original con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 31 Amersham Hill Drive según lo dicho anteriormente, el día de hoy 14 de mayo de 2007.

[Firmado y sellado]

STEPHEN FINN
Notario Público

12

Apostilla

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Stephen David Finn
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 16 de mayo de 2007
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. No. H388366
9. Sello / Estampilla
[Sellado]
10. Firma: M. Western
[Firmado]

13

PC32425A

CO-1

CESIÓN

A cambio de una contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección de correos es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada PFIZER PRODUCTS INC., la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de **MACROLIDAS**, en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada PFIZER PRODUCTS INC., de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

(Fdo) Louis Stanley CHUPAK – 20 de octubre de 2005 - Groton, CT, USA

Lugar, fecha y firma – Louis Stanley CHUPAK

(Fdo) Mark Edward FLANAGAN – 20 de octubre de 2005 - Groton, CT, USA

Lugar, fecha y firma – Mark Edward FLANAGAN

(Fdo) Takushi KANEKO – 20 de octubre de 2005 - Groton, CT, USA

Lugar, fecha y firma – Takushi KANEKO

(Fdo) Thomas Victor MAGEE – 20 de octubre de 2005 - Groton, CT, USA

Lugar, fecha y firma – Thomas Victor MAGEE

12

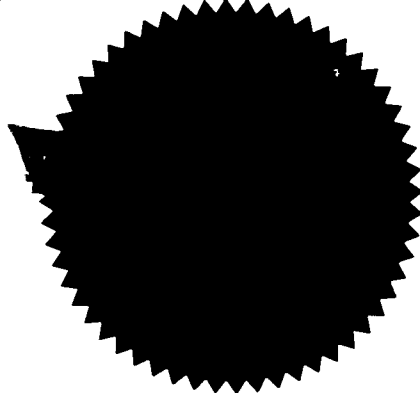
(Fdo) Mark Carl NOE – 20 de octubre de 2005 - Groton, CT, USA

Lugar, fecha y firma – Mark Carl NOE

(Fdo) Usa REILLY – 20 de octubre de 2005 - Groton, CT, USA

Lugar, fecha y firma – Usa REILLY

15



BE IT KNOWN that I, STEPHEN DAVID FINN of 31 Amersham Hill Drive High Wycombe Buckinghamshire United Kingdom a duly authorised Notary Public

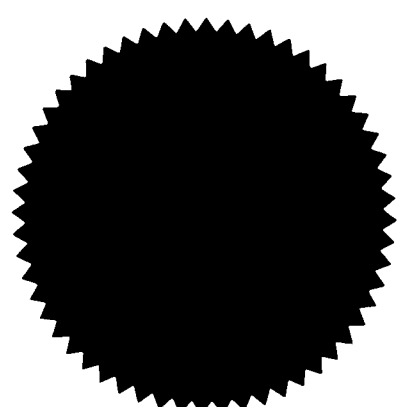
CERTIFY only that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT OF INVENTION signed by LOUIS STANLEY CHUPAK, MARK EDWARD FLANAGAN, TAKUSHI KANEKO, THOMAS VICTOR MAGEE, MARK CARL NOE and USA REILLY

has this day been presented to me by Blair Consular Services on behalf of their client Pfizer Products Inc , and that the said Blair Consular Services have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the annexed document is an authentic original document.

SIGNED and sealed at 31 Amersham Hill Drive aforesaid on 14th May 2007.

Stephen Finn
Notary Public



APOSTILLE

ber 1961 / Convention de La Haye d

GREAT BRITAIN AND NORTH

Great Britain and Northern Ireland
-Bretagne et d'Irlande du Nord

nt acte public

phen David Finn

ary Public

Said Notary Public

Certified/Attesté
6. the/le 16 May

etary of State for Foreign and Comm
I de Sa Majesté aux Affaires Etrangèr

388366

10. Signature: N

For the Secretary of State / Pour le Sec

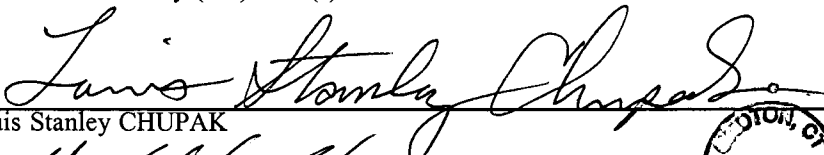
country which is not party to the Ha
onsular section of the mission repr
y confirms that the signature, seal or
nents of the document are correct or
ie contents.

16

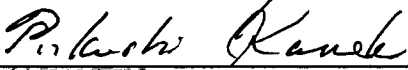
ASSIGNMENT

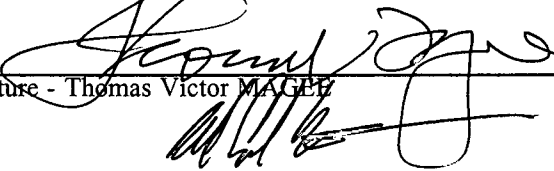
For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the **State of Connecticut, United States of America** whose full post office address is **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **MACROLIDES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this


Place, date and signature - Louis Stanley CHUPAK

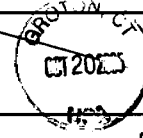
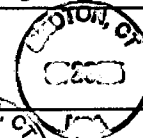

Place, date and signature - Mark Edward FLANAGAN

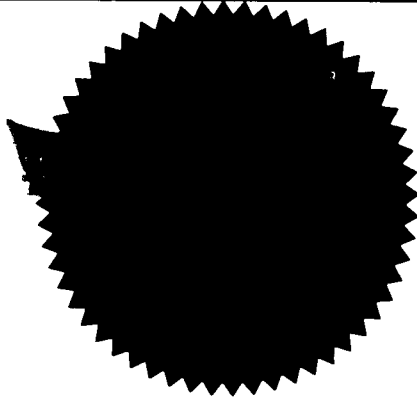

Place, date and signature - Takushi KANEKO


Place, date and signature - Thomas Victor MAGEE


Place, date and signature - Mark Carl NOE


Place, date and signature - Usa REILLY





15

BE IT KNOWN that I, STEPHEN DAVID FINN of 31 Amersham Hill Drive
High Wycombe Buckinghamshire United Kingdom a duly authorised Notary
Public

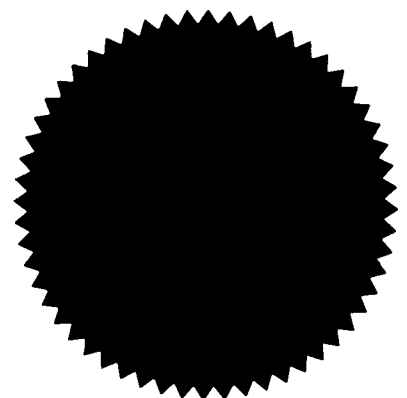
CERTIFY only that the document annexed hereto, namely:

**ASSIGNMENT OF INVENTION signed by LOUIS STANLEY CHUPAK,
MARK EDWARD FLANAGAN, TAKUSHI KANEKO, THOMAS VICTOR
MAGEE, MARK CARL NOE and USA REILLY**

has this day been presented to me by Blair Consular Services on behalf of
their client Pfizer Products Inc , and that the said Blair Consular Services have
represented to me by such presentation that their said client has represented
to them that the annexed document is an authentic original document.

SIGNED and sealed at 31 Amersham Hill Drive aforesaid on 14th May 2007.

Stephen Finn
Notary Public



16

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the **State of Connecticut, United States of America** whose full post office address is **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **MACROLIDES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Place, date and signature - Louis Stanley CHUPAK

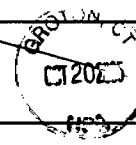
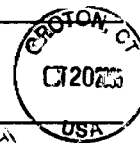
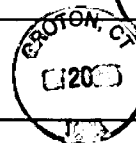
Place, date and signature - Mark Edward FLANAGAN

Place, date and signature - Takushi KANEKO

Place, date and signature - Thomas Victor MAGER

Place, date and signature - Mark Carl NOE

Place, date and signature - Usa REILLY



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 **Stephen David Finn**
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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **16 May 2007**

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 **H388366**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **M. Western**



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.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 June 2006 (29.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/067589 A1

(51) International Patent Classification:

C07H 17/08 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). REILLY, Usa [GB/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:

PCT/IB2005/003829

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc., MS8260-1615, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(22) International Filing Date:

12 December 2005 (12.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/638,097 21 December 2004 (21.12.2004) US
60/717,530 14 September 2005 (14.09.2005) US

(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.

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHUPAK, Louis, Stanley [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). FLANAGAN, Mark, Edward [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). KANEKO, Takushi [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). MAGEE, Thomas, Victor [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). NOE, Mark, Carl [US/US]; Pfizer Global Research and Development,

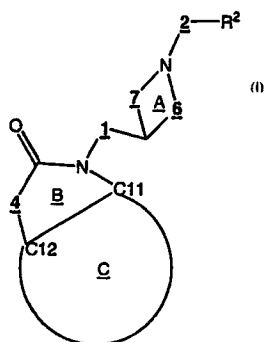
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

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: MACROLIDES



(57) Abstract: Macrolide compounds per se, as shown below and defined herein, and their use, e.g., as antibacterial and antiprotozoal agents in animals, including humans: Formula (I). Also disclosed are methods of preparing the compounds, intermediates, and pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating or preventing disease by administering the compounds to subjects in need. This abstract is only an excerpt and is not limiting of the invention.

MACROLIDES**FIELD AND BACKGROUND**

This invention relates to macrolide compounds and their use, *e.g.*, as antibacterial and antiprotozoal agents in animals, including humans. The invention also relates to methods of preparing compounds, intermediates useful in preparing compounds, and pharmaceutical compositions containing compounds. The present invention further includes methods of treating and/or preventing disease, *e.g.*, bacterial and/or protozoal infections (or for other indications, *e.g.*, cancer, inflammation, atherosclerosis, or gastric motility reduction), by administering compounds or compositions to subjects in need of such treatment.

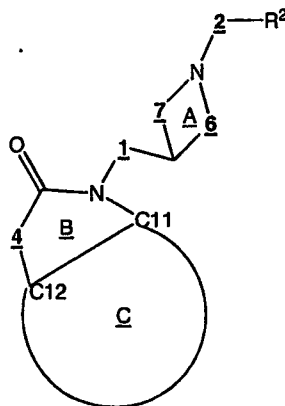
Erythromycin and clarithromycin are well known macrolides. Other erythromycin-based macrolide compounds have been prepared, *e.g.*, by introducing modifications at various positions of erythromycin or clarithromycin, *e.g.*, as in: US 4,331,803; US 4,474,768; US 4,517,359; US 5,523,399; US 5,527,780; US 5,635,485; US 5,804,565; US 6,020,521; US 6,025,350; US 6,075,133; US 6,162,794; US 6,191,118; US 6,248,719; US 6,291,656; US 6,437,151; US 6,472,371; US 6,555,524; US 2002/0052328; US 2002/0061856; US 2002/0061857; US 2002/0077302; US 2002/0151507; US 2002/0156027; US 2003/0100518; US 2003/0100742; US 2003/0199458; US 2004/0077557; WO 99/11651; WO 99/21866; WO 99/21869; WO 99/35157; EP 1 114 826; and *J. Med. Chem.*, 46, 2706 (2003). Additional relevant publications are cited hereinbelow. These and all documents cited herein are fully incorporated by reference herein for all purposes, including for the teachings, modifications, and method(s) of modifying the subject positions on macrolide rings in various combinations. Thus, derivatives can include, *e.g.*, modifications at the C-2, C-3, C-6, C-9, C-10, C-11, C-12, and C-13 erythromycin positions, etc., and corresponding azalide derivatives.

There is a desire for new macrolides in response to the increasing emergence of resistant organisms, to improve safety, and to improve activity spectrum, among other reasons.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to certain macrolide compounds *per se*, their preparation and useful intermediates, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating and preventing, *e.g.*, infections therewith. In many embodiments, the compounds are active and effective against organisms that are resistant to other antibiotics, including other macrolides.

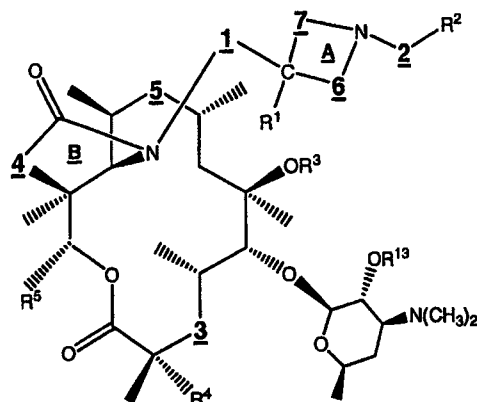
The present invention includes the compounds of the general formula:



wherein C11 and C12 represent carbons at positions C-11 and C-12 of erythromycin-based macrolide Ring C by conventional macrolide numbering, and the other variables shown are defined herein; their preparation

and intermediates; compositions; and use thereof to treat, *e.g.*, bacterial infection. The structure of Ring C is not limited. Group $2-R^2$ is a "headpiece" attached to Ring A.

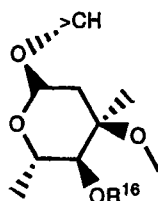
In some aspects, the present invention more specifically relates to the compounds of Formula I:



wherein diradical 1 can be absent (absent meaning that Ring A is directly attached to Ring B by a single covalent bond), $>CH_2$, $>C(CH_3)H$, or other alkyl or substituted alkyl diradical (the ">" symbol indicating single bonds to Rings A and B; $-CH_2-$ has the same meaning as $>CH_2$).

Diradical 2 can be $-C(O)(CH_2)_m-$, $-S(O)_2(CH_2)_m-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-C(O)O(CHR^{20})_m-$, $-(C(R^6)(R^7))_m-$, or $-C(O)N(R^6)-$, wherein *m* is an integer from 0 to 3.

Diradical 3 represents carbon C-3 of the macrolide ring, directly bonded to C-2 and C-4, and which can be substituted, *e.g.*, diradical 3 can be $>C(O)$, $(>CH(OC(O)R^{14}))$ the ">" symbol indicating single bonds to C-2 and C-4, meaning that C-3 is substituted by $-OC(O)R^{14}$, $>CH(OC(O)N(R^{14})R^{15})$, $>CH(OC(O)OR^{14})$, $>CH(OC(O)CH(N(R^{14})R^{15})(CR^aR^b)_nAr)$, $>CH(OC(O)CH(N(R^{14})R^{15})R^{14})$, $>CH(OC(O)C(=NOR^{14})(CR^aR^b)_nAr)$, $>CH(OC(O)C(=NOR^{14})R^{14})$, $>CH(OC(O)(CR^aR^b)_nAr)$, $>CH(OC(O)(CR^aR^b)_nN(R^{14})(CR^aR^b)_nAr)$, or:



wherein *n* is an integer from 0 to 5.

Diradical 4 can be $>O$ or $>N(R^{10})$, preferably with the proviso that when diradical 3 is not $>C(O)$, diradical 4 is $>O$.

Diradical 5, which is bonded to C-8 and C-10 of the macrolide ring and can be substituted, can be $>C(O)$, $-C(O)NH-$, $-N(H)C(O)-$, $>CH(N(R^8)R^9)$, $>C(=NC(O)R^{19})$, or $>C(=NOR^{19})$. As an addition to this group, diradical 5 can also be $>C(=NR^{17})$.

Diradical 6 can be $-(C(R^6)(R^d))_x-$, wherein *x* is an integer from 0 to 5; diradical 7 can be $-(C(R^6)(R^e))_y-$, wherein *y* is an integer from 0 to 5; preferably with the proviso that the sum of *x+y* in 6 and 7 is from 1 to 5.

Group R^1 can be H, OH, halo, or (C_1-C_6) alkyl, preferably with the proviso that when 1 is absent, R^1 is H.

Group R^2 can be H or Ar. In some embodiments, R^2 or $2-R^2$ is a protecting group, *e.g.*, H, Bn, Bzh, CBZ, benzyloxymethyl, or BOC, or any other suitable group.

Group R^3 can be (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, or (C_2-C_6) alkynyl, any of which can be substituted, *e.g.*, by Ar.

Group R^4 can be H or F, preferably with the proviso that when diradical 3 is not $>C(O)$, R^4 is H.

Groups R^5 and R^{20} can independently be (C_1-C_6) alkyl, which can be substituted, *e.g.*, by 1 to 3 of the Group S substituents.

Each R^6 and R^7 can be independently H, (C_1-C_{12}) alkyl, (C_2-C_{12}) alkenyl, or 4-6 membered heterocyclic; wherein any of which, except H, can be substituted, *e.g.*, by 1 to 3 of the Group S substituents; and independently wherein said (C_1-C_{12}) alkyl and (C_2-C_{12}) alkenyl can have 1 to 2 carbons independently replaced by, *e.g.*, Group T diradicals; and independently up to one R^6/R^7 pair, together with the carbon to which they are attached, can form a 3 to 8 membered (preferably carbocyclic) ring; preferably with the proviso that no more than a total of two of the R^6 and R^7 groups are other than H.

Each R^8 and R^9 can be independently H, (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)(C_1-C_6)$ alkyl, $-S(O_2)(C_1-C_6)$ alkyl, any of which, except H, can be substituted, *e.g.*, by 1 to 3 of the Group S substituents. Preferably, and especially when R^8 is $-C(O)(C_1-C_6)$ alkyl or $-S(O_2)(C_1-C_6)$ alkyl, R^9 is H or (C_1-C_6) alkyl which, except H, can be substituted, *e.g.*, by 1 to 3 of the Group S substituents.

Group R^{10} can be H or (C_1-C_6) alkyl, which can be substituted, *e.g.*, by 1 to 3 of the Group S substituents.

Each R^{11} and R^{12} is independently (a) H, (C_1-C_{12}) alkyl, (C_2-C_{12}) alkenyl, (C_2-C_{12}) alkynyl, any of which, except H, can have one carbon replaced by, *e.g.*, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-N(4-10 \text{ membered heterocyclic})-$, $-N(4-10 \text{ membered carbocyclic})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, or $-S(O)_2-$, wherein the foregoing R^{11} and R^{12} , together with the atom to which they are attached, can form a 3 to 8 membered ring, or (b) 9-10 membered heterocyclic, 9-10 membered carbocyclic, 4-6 membered heterocyclic, or 4-6 membered carbocyclic, wherein any of (a) or (b), except H, can be substituted by, *e.g.*, 1 to 3 of: F, Cl, OH, (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, oxo, (C_1-C_3) alkyl, halo-substituted (C_1-C_3) alkyl, or (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkyl.

Groups R^{13} and R^{16} can be independently H, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ which can be substituted, $-C(O)Ar$, $-Si(phenyl)(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-Si(C_1-C_6 \text{ alkyl})_3$, or other protecting groups.

Each R^{14} and R^{15} can be independently H or (C_1-C_{10}) alkyl; which alkyl can be substituted, *e.g.*, by 1 to 3 of the Group S substituents; and independently wherein 1 to 2 carbons of the alkyl can be replaced, *e.g.*, by Group T diradicals; and independently wherein each R^{14}/R^{15} pair can, together with the atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered ring.

Group R^{17} can be OR^{19} , $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, or $-C(O)(4-10 \text{ membered carbo- or heterocyclic})$, either of which can be substituted, *e.g.*, by 1 to 3 of the Group S substituents.

Group R^{19} can be H, (C_1-C_6) alkyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-(4-10 \text{ membered carbo- or heterocyclic})$, or $(4-10 \text{ membered carbo- or heterocyclic})$; any of which groups, except H, can be substituted, *e.g.*, by 1 to 3 of the Group S substituents (or by F, Cl, OH, (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, oxo, (C_1-C_3) alkyl, halo-substituted (C_1-C_3) alkyl, or (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkyl); up to 1 carbon of which groups can be replaced, *e.g.*, by Group T diradicals (or by $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-N(4-10 \text{ membered carbo- or heterocyclic})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, or $-S(O)_2-$).

Each R^a and R^b can be independently H or (C_1-C_6) alkyl, which alkyl can be substituted, *e.g.*, by 1 to 3 of the Group S substituents; and wherein 1 to 2 carbons of the alkyl can be replaced, *e.g.*, by Group T diradicals; and each R^a/R^b pair together with the carbon to which they are attached can form a 3 to 10 membered ring.

Each R^c group can be independently H, F, Cl, (C_1-C_3) alkyl, hydroxy, (C_1-C_3) alkoxy, or CN, preferably with the proviso that when x of diradical 6 is from 2 to 5, only one R^c group can be other than H.

Each R^d and R^e group is H, except that up to one R^d group together with one R^e group can form a bridging single carbon-carbon bond or bridging (C₁-C₃)alkyl diradical such that Ring A is bicyclic.

Each Ar can be independently (a) 9-10 membered heterocyclic, (b) 9-10 membered carbocyclic, (c) 4-6 membered heterocyclic, or (d) 4-6 membered carbocyclic, wherein (c) or (d) can be substituted by 4-6 membered heterocyclic or 4-6 membered carbocyclic. The Ar ring system can be substituted with 1 to 3 Group S substituents. Ar and R^2 , however, are not limited to the ring sizes noted above and can include, e.g., larger ring systems and can be substituted by or fused to additional ring systems.

The Group S substituents include: nitro, halo, hydroxy, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, CN, CHO, (C₁-C₁₀)alkoxy (optionally substituted by CN), (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkyl, oxo, (C₁-C₁₀)alkanoyl, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₁₀)alkenyl, (C₂-C₁₀)alkynyl, 4-10 membered heterocyclic or carbocyclic, including 9-10 and 5-6 membered, hydroxy-substituted (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹¹, -C(O)(4-10 membered heterocyclic), -C(O)(4-10 membered carbocyclic), -C(O)₂(4-10 membered heterocyclic), -C(O)₂(4-10 membered carbocyclic), -O(4-10 membered carbocyclic), -O(4-10 membered heterocyclic), -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OC(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -SO₂NR¹¹R¹², and -S(O)_pR¹¹, wherein p is 0 to 2, and in cases where the Group S substituent substitutes a non-aromatic carbon, Group S can also be =NR¹¹R¹², =N-(4-10 membered heterocyclic), =N-(4-10 membered carbocyclic), =N-NHC(O)R¹¹, =N-NHC(O)NR¹¹R¹², -N(R¹¹)SO₂R¹², or =N-R¹⁷; wherein any of the heterocyclic and carbocyclic groups can be substituted by Cl, F, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₁-C₁₀)alkoxy, oxo, or CN.

The Group T diradicals include: -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N((C₁-C₆)alkyl)-, -NH-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(Ar)-, and -OC(O)O-.

Each Formula I variable definition includes any subset of that definition, and the definition of Formula I includes any combination of variable definition subsets.

In other aspects of the invention, there are provided methods for preparing compounds of the invention, and intermediates.

In other aspects of the invention, there are provided pharmaceutical compositions containing compounds of the invention.

In still other aspects of the invention, there are provided methods of treating subjects in need thereof with compounds and compositions according to the invention, including for treatment of bacterial and/or protozoal infections, and prevention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The following Detailed Description provides additional non-limiting details of the invention, including general preparations, and examples of the invention.

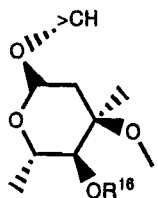
Compounds

As discussed above, the present invention includes erythromycin-based macrolides containing a C-11/C-12 cyclic urea or carbamate (Ring B) attached (directly or indirectly) to a cyclic amine (Ring A), which in turn can be attached to a headpiece (Group 2-R²). In some aspects, the invention includes the compounds of Formula I. Furthermore, the invention includes the subgenuses and disclosed species (embodiments), including preferred embodiments, encompassed by Formula I, including in particular the following:

In some aspects of the invention, diradical 1 can be absent or methylene; or in some preferred embodiments diradical 1 is specifically absent.

Diradical 2 can in some aspects be $-(C(R^6)(R^7))_m-$ (especially $>CH(R^6)$), $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-C(O)(CH_2)_m-$, or $-S(O)_2(CH_2)_m-$, wherein m is 0 to 2; or diradical 2 can be more specifically $>C(O)$, $>S(O)_2$, or $>CH(R^6)$. In some embodiments, R^6 can be H or (C_1-C_6) alkyl which, except H, can be substituted, e.g., by OH or by (C_1-C_3) alkoxy; or more specifically, R^6 can be H or unsubstituted (C_1-C_3) alkyl, in particular, H or methyl.

Diradical 3 can in some aspects be $>C(O)$. In other embodiments, diradical 3 can be cladinosyl. In other embodiments, diradical 3 can be $>CHOC(O)R^{14}$, $>CHOC(O)NR^{14}R^{15}$, $>CHOC(O)OR^{15}$, $>CHOC(O)CH(NR^{14}R^{15})((CR^aR^b)_nAr)$, $>CHOC(O)CH(NR^{14}R^{15})R^{14}$, $>CHOC(O)C(=NOR^{14})((CR^aR^b)_nAr)$, $>CHOC(O)C(=NOR^{14})R^{14}$, $>CHOC(O)(CR^aR^b)_nAr$, or:



In some aspects, each R^{14} and R^{15} can independently be H or (C_1-C_6) alkyl of which 1 to 3 methylene units can be replaced by $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, or $-NH-$; and each R^{14}/R^{15} pair, together with the atom to which they are both attached, can form a 3-8 membered ring; and said 3-8 membered ring can be substituted, e.g., by Ar or by 1 to 2 of the Group S substituents.

Diradical 4 can in some aspects be specifically $>O$.

Diradical 5 can in some aspects be $>C(O)$ or $>C(=NOR^{19})$, or specifically, $>C(O)$. In some embodiments, R^{19} can be H or (C_1-C_6) alkyl which can be interrupted by 1 to 3 oxygen atoms and/or substituted by 4-10 membered carbo- or heterocyclic.

Diradical 6 can in some aspects be $-(CH_2)_x-$ and diradical 7 can be $-(CH_2)_y-$, wherein x and y are independently integers from 0 to 4, and wherein the sum of $x+y$ is from 2 to 4; or more specifically x and y can be integers from 0 to 3 (or 1 to 2) for a sum of 2 to 3; or more specifically, diradicals 6 and 7 can both be methylene.

In some aspects, R^1 can be H, OH, or methyl; or R^1 can be specifically H.

In some aspects, R^3 can be (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, or (C_2-C_6) alkynyl, any of which can be substituted, e.g., by Ar ; or more specifically, R^3 can be unsubstituted methyl.

In some aspects, R^5 can be unsubstituted ethyl. In some embodiments, R^{13} and R^{16} (when present) can both be H.

In some aspects, Ar or R^2 ring(s) are as above and can be substituted, e.g., by 1 to 2 of: nitro, Br, Cl, F, hydroxy, (C_1-C_6) alkyl, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , CN, CHO, (C_1-C_6) alkoxy (optionally substituted by CN), (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkyl, oxo, (C_1-C_6) alkanoyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, hydroxy-substituted (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, $-NHC(O)R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}SO_2R^{12}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, and $-S(O)_nR^{11}$, wherein n is 0 to 2. In some embodiments, each R^{11} and R^{12} can independently be H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) alkenyl, or (C_3-C_6) alkynyl, any of which, except H, can be substituted by one or more substituents, e.g., independently selected from Cl, F, OH, (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, oxo, (C_1-C_3) alkyl, halo-substituted (C_1-C_3) alkyl, or (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkyl.

In some embodiments, R^2 can (a) 9-10 membered heterocyclic, (b) 9-10 membered carbocyclic, (c) 4-6 membered heterocyclic, or (d) 4-6 membered carbocyclic, wherein (c) or (d) can be substituted by 4-6 membered heterocyclic or 4-6 membered carbocyclic; and the R^2 ring(s) described above can be

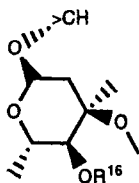
substituted, *e.g.*, by 1 to 2 of: SO_2R^{11} , hydroxy-substituted $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, CN, CHO, F, Cl, Br, hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$ - $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$, oxo, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkanoyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkynyl}$, or $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$ (optionally substituted by CN). In addition, there can be substitution by nitro, CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , or CHF_2 . As defined and discussed herein, the foregoing rings include both aryls and heteroaryl, among others.

- 5 In some embodiments, R^2 can be (a) 9-10 membered heterocyclic, or (b) 5-6 membered heterocyclic or 5-6 membered carbocyclic, wherein (b) is substituted by 5-6 membered heterocyclic or by 5-6 membered carbocyclic, wherein R^2 can be substituted by, *e.g.*, 1 to 2 of: SO_2R^{11} , hydroxy-substituted $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, CN, nitro, CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , CHF_2 , CHO, Br, Cl, F, CF_3 , hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$ (optionally substituted by CN), $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$ - $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$, oxo, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkanoyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$, or $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkynyl}$. In some preferred embodiments, the foregoing heterocyclics are heteroaryl. In some
10 embodiments, R^2 can be a substituted or unsubstituted 9-10 membered heteroaryl including 1 to 3 nitrogen atoms, or other 9-10 membered heterocyclic.

- In some embodiments, R^2 can be a 5-6 membered aryl or heteroaryl which is substituted by a 5-6 membered aryl or heteroaryl directly or with an intervening heteroatom. In some particular embodiments, R^2
15 can be selected from any of the heterocyclic radicals listed in the non-limiting general definitions section set forth in this specification, the claims, the examples, or elsewhere in the specification.

- In some embodiments, R^2 can be phenyl, pyridinyl, naphthalenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 4H-quinoliziny, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,5-naphthyridinyl, 1,6-naphthyridinyl, 1,7-naphthyridinyl, 1,8-naphthyridinyl, cinnoliny, phthalazinyl, pyrido[2,3-b]pyrazine, pyrido[3,4-b]pyrazine, pyrido[2,3-d]pyrimidine,
20 pyrido[2,3-c]pyridazine, pyrido[3,2-b]pyridazine, benzimidazolyl, indolyl, indazolyl, 1H-benzotriazolyl, 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridinyl, 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinyl, 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridinyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridinyl, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, 3H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, pyrrolo[1,2-a]pyridinyl, pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, pyrrolo[1,2-c]pyrimidinyl,
25 pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrrolo[1,5-a]pyrimidinyl, imidazo[1,5-a]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, benzo[d]thiazolyl, benzo[c][1,2,5]oxadiazolyl, benzo[d]isooxazolyl, benzo[d][1,3]dioxolyl, benzo[d]oxazolyl, benzo[d]isothiazolyl, 5-phenylthiazolyl, 2-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl, 4-phenylthiazolyl, 4-phenyl-1,2,3-thiadiazolyl, 5-phenyloxazolyl, 2-phenyl-1,3,4-oxadiazolyl, 5-phenyl-1,2,4-oxadiazolyl, 3-phenyl-1,2,4-oxadiazolyl, 1-phenyl-1H-pyrazolyl, 4-phenyl-4H-1,2,4-triazolyl, 1-phenyl-1H-1,2,4-triazolyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridinyl, 2-(1H-pyrazol-1-yl)pyridinyl, 1,3-dihydrobenzo-2,2-dioxo[c]thiophene,
30 benzo[d][1,3]dioxole, 1H-indenyl-2(3H)-sulfone, phenoxyphenyl, 4-(2-oxooxazolidin-3-yl)phenyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl-2,2-dioxide, or 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridinyl. Such R^2 groups can be substituted as discussed herein. For example, substitution can be by 1 to 2 of $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, CN, CHO, Cl, F, CF_3 , nitro, hydroxy, oxo, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkanoyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_3)\text{alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_3)\text{alkynyl}$, or $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$. Other heterocyclics can also
35 be used. See, *e.g.*, US 5,747,467 (cols. 2-4) or US 2004/0157787 (group Ar_2 therein), which are fully incorporated by reference herein. Any orientation (*i.e.*, ring atom attached to diradical 2) of R^2 with respect to diradical 2 can be used, even if not specifically mentioned above or otherwise herein. For example, 1,8-naphthyridinyl is a preferred group, which in some embodiments is attached at the 4-position, and which may be substituted, for example at the 3-position (ortho to the position of attachment to the macrolide).
- 40 Thus, a first subgenus (1) is a subgroup of Formula I wherein diradical 1 is absent or $>\text{CH}_2$; diradical 2 is $>\text{CH}(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m-$, or $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_m-$, wherein m is 0 to 2; diradical 3 is $>\text{C}(\text{O})$; diradical 4 is $>\text{O}$; diradical 5 is $>\text{C}(\text{O})$ or $>\text{C}(=\text{NOR}^{19})$; diradical 6 is $-(\text{CH}_2)_x-$, wherein x is an integer

from 0 to 4; diradical 7 is $-(CH_2)_y-$, wherein y is an integer of from 0 to 4; and wherein the sum of $x+y$ is from 2 to 4; R^1 is H, OH, or methyl; each R^{11} and R^{12} is independently H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) alkenyl, or (C_3-C_6) alkynyl, any of which, except H, can be substituted by 1 to 2 of: Cl, F, OH, (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, oxo, (C_1-C_3) alkyl, halo-substituted (C_1-C_3) alkyl, or (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkyl; R^{13} is H; R^{19} is H or (C_1-C_6) alkyl which can be interrupted by 1 to 3 oxygen atoms and can be substituted by 4-10 membered carbo- or heterocyclic; each Ar is independently (a) 9-10 membered heterocyclic, (b) 9-10 membered carbocyclic, (c) 4-6 membered heterocyclic, or (d) 4-6 membered carbocyclic, wherein (c) or (d) can be substituted by 4-6 membered heterocyclic or 4-6 membered carbocyclic; and wherein the foregoing Ar ring systems (*i.e.*, single ring, fused rings, or nonfused bicyclic systems) can be substituted by 1 to 2 (alternatively, 3) of: nitro, Br, Cl, F, hydroxy, (C_1-C_6) alkyl, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , CN, CHO, (C_1-C_6) alkoxy (optionally substituted by CN), (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkyl, oxo, (C_1-C_6) alkanoyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, hydroxy-substituted (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, $-NHC(O)R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}SO_2R^{12}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, or $-S(O)_pR^{11}$, wherein p is 0 to 2. Alternatively, R^{13} can be $-C(O)(C_1-C_6)$ alkyl in the above. Independently, diradical 3 can alternatively be $>CHOC(O)R^{14}$, $>CHOC(O)NR^{14}R^{15}$, $>CHOC(O)OR^{15}$, $>CHOC(O)CH(NR^{14}R^{15})((CR^aR^b)_nAr)$, $>CHOC(O)CH(NR^{14}R^{15})R^{14}$, $>CHOC(O)C(=NOR^{14})((CR^aR^b)_nAr)$, $>CHOC(O)C(=NOR^{14})R^{14}$, $>CHOC(O)(CR^aR^b)_nAr$, or:



A second subgenus (2) of Formula I (meaning Formula I in its broadest sense herein) is a subgroup of Formula I or of Subgenus 1, wherein diradical 5 is $>C(O)$; R^3 is methyl; R^5 is ethyl; and R^6 is H or (C_1-C_5) alkyl which can be substituted by OH or (C_1-C_3) alkoxy. In some preferred aspects thereof, diradical 2 in this subgenus can be $>CH(R^6)$ (Subgenus 2a) or alternatively can be $>SO_2$ (Subgenus 2b).

A third subgenus (3) of Formula I is a subgroup of any of Formula I or Subgenera 1 to 2, wherein diradical 1 is absent or methylene; R^1 is H; and R^6 (when present) is H or (C_1-C_3) alkyl, *e.g.*, methyl.

A fourth subgenus (4) of Formula I is a subgroup of any of Formula I or Subgenera 1 to 3, wherein diradical 6 is $-(CH_2)_x-$, wherein x is an integer of from 0 to 3; diradical 7 is $-(CH_2)_y-$, wherein y is an integer of from 0 to 3; and wherein the sum of $x+y$ is 2 to 3. The invention also includes the subgenus incorporating the limitations of both (3) and (4).

A fifth subgenus (5) of Formula I is a subgroup of any of Formula I or Subgenera 1 to 4, wherein diradical 1 is absent; R^2 is (a) 9-10 membered heterocyclic or carbocyclic or (b) 4-6 membered heterocyclic or carbocyclic, wherein (b) can be substituted by 4-6 membered heterocyclic or carbocyclic; R^2 can be substituted by 1 to 2 of: SO_2R^{11} , hydroxy-substituted (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkyl, CN, nitro, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , CHO, F, Cl, Br, hydroxy, (C_1-C_3) alkoxy (optionally substituted by CN), (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, oxo, (C_1-C_3) alkanoyl, (C_2-C_6) alkenyl, or (C_2-C_6) alkynyl; and R^6 (when present) is H. In some preferred embodiments thereof, R^2 is a substituted or unsubstituted 9-10 membered heteroaryl containing 1 to 3 nitrogen atoms. The invention also includes the subgenus incorporating the limitations of all of (3), (4), and (5).

A sixth subgenus (6) of Formula I is a subgroup of any of Formula I or Subgenera 1 to 5, wherein diradicals 6 and 7 are both methylene.

A seventh subgenus (7) of Formula I is a subgroup of any of Formula I or Subgenera 1 to 6, wherein R^2 is (a) 9-10 membered heterocyclic, or (b) 5-6 membered heterocyclic or carbocyclic, wherein (b) is substituted by 5-6 membered heterocyclic or carbocyclic, and wherein R^2 can be substituted by 1 to 2 of: -
 5 SO_2R^{11} , hydroxy-substituted $(C_1-C_3)alkyl$, $(C_1-C_3)alkyl$, CN, CHO, Br, Cl, F, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, nitro, hydroxy, $(C_1-C_3)alkoxy$ (optionally substituted by CN), $(C_1-C_3)alkoxy-(C_1-C_3)alkoxy$, oxo, $(C_1-C_3)alkanoyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, or $(C_2-C_6)alkynyl$. The invention also includes the subgenus combining all of the limitations of both (6) and (7).

A eighth subgenus (8) of Formula I is a subgroup of any of Formula I or Subgenera 1 to 7, wherein R^2 is 9-10 membered heterocyclic, in particular heteroaryl, containing 1 to 3 heteroatoms independently
 10 selected from N, S, or O. Alternatively, R^2 can be a 5-6 membered aryl or heteroaryl which is substituted by a 5-6 membered aryl or heteroaryl. R^2 can be substituted, e.g., by 1 to 2 of: SO_2R^{11} , hydroxy-substituted $(C_1-C_3)alkyl$, $(C_1-C_3)alkyl$, CN, CHO, Cl, F, CF_3 , nitro, hydroxy, $(C_1-C_3)alkoxy-(C_1-C_3)alkoxy$, oxo, $(C_1-C_3)alkanoyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, or $(C_1-C_3)alkoxy$ optionally substituted by CN. R^2 can also be any of the headpieces specifically disclosed herein.

15 In some more particular embodiments, diradical 1 is absent, 2 is $>CH_2$, $>CH(CH_3)$, or $>SO_2$, 3 is $>C(O)$, 4 is $>O$, 5 is $>C(O)$, 6 and 7 are both $>CH_2$, R^1 is H, R^3 is methyl, R^4 is H or F, R^5 is ethyl, and R^{13} is H. In these and other embodiments, R^2 can be selected from any of the R^2 groups of the examples or other material herein, such as those described and listed above.

A ninth subgenus (9) is a subgroup of Formula I or Subgenus I, wherein diradical 2 is $>C(O)$, -
 20 $C(O)N(R^6)-$, or $-C(O)O-$; diradical 5 is $>C(O)$; R^3 is methyl; R^5 is ethyl; and R^6 is H or $(C_1-C_5)alkyl$. More specifically, in the above, diradical 1 can be absent or methyl; diradical 6 can be $-(CH_2)_x-$, wherein x is from 0 to 3; diradical 7 can be $-(CH_2)_y-$, wherein y is from 0 to 3; and wherein the sum of x+y is 2 to 3; and R^6 can be H or methyl. Also, R^2 in the above can be (a) 9-10 membered heterocyclic or carbocyclic, or (b) 4-6 membered heterocyclic or carbocyclic, wherein (b) can be substituted by 4-6 membered heterocyclic or carbocyclic; and R^2 can be substituted by 1 to 2 of: SO_2 , hydroxy-substituted $(C_1-C_3)alkyl$, $(C_1-C_3)alkyl$, CN, CHO, Br, Cl, F, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , nitro, hydroxy, $(C_1-C_3)alkoxy$ (optionally substituted by CN), $(C_1-C_3)alkoxy-(C_1-C_3)alkoxy$, oxo, $(C_1-C_3)alkanoyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, or $(C_2-C_6)alkynyl$.

The invention also includes compounds described by any subgroup of the variable definitions set forth in Formula I and any subgenera thereof.

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((quinolin-5-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.06)

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1H-benzimidazol-7-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.11)

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((quinoxalin-8-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.12)

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((quinolin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.16)

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1,8-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.20)

40 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1S-(1,8-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.23)

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((pyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.24)

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1R-(1,8-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.25)

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1,5-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.26)

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1,6-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.27)

- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-((quinoxalin-6-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.28)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-((indazol-3-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.29)
- 5 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-((isoquinolin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.30)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(1*R*-(1,8-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.32)
- 10 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-((1,8-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.33)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-((thiazolo[4,5-*b*]pyridin-7-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.35)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(1*R*-(1,5-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.37)
- 15 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(1*S*-(1,5-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.38)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(1-(quinolin-4-yl)-propyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.61)
- 20 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(1-(quinolin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.62)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(1-(quinolin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.63)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(1-(quinolin-4-yl)-butyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.64)
- 25 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(1-(quinolin-4-yl)-butyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.65)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(phenyl-(pyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.69)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(8-methoxyquinoline-5-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.70)
- 30 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(3-methoxyquinoline-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.71)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(3-methoxy-1,8-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.72)
- 35 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(quinoline-3-carbonitrile-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.73)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(7-bromopyrido[3,2-*b*]pyrazine-8-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.74)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(3-bromo-1,8-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.75)
- 40 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(3-chloro-1,8-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.76)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(3-bromopyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.77)
- 45 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(3-fluoropyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.78)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(3-chloropyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.79)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-((*S*)-1,8-naphthyridine-4-(2-methoxyethyl-1-yl))-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.80)
- 50 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-((*R*)-1,8-naphthyridine-4-(2-methoxyethyl-1-yl))-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.81)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(4*H*-quinolizin-4-one-1-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.82)
- 55 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.83)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(8-methoxyquinoline-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.84)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(1-fluoro-3-methoxybenzene-2-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.85)
- 60 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-(2-methoxynaphthalene-1-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.86)

22

- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1,3-difluorobenzene-2-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.87)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2-(trifluoromethoxy)benzene-1-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.88)
- 5 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2-cyclopropyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.89)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(6-methoxyquinoline-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.90)
- 10 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(naphthalene-1-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.91)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2-methylnaphthalene-1-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.92)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.93)
- 15 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1H-inden-2(3H)-sulfone-5-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.94)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(quinoline-8-carbonitrile-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.95)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(quinoline-8-carbonitrile-5-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.96)
- 20 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2-ethoxynaphthalene-1-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.97)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-methylquinoline-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.98)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-methyl-1,8-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.99)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(6-chloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.100)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-methoxy-1,5-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.101)
- 30 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(6-methoxyquinoline-5-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.102)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2,4-dichlorobenzene-1-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.103)
- 35 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(benzo[d][1,3]dioxole-5-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.104)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(5-methoxyquinoxaline-8-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.105)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-bromo-1,5-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.106)
- 40 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-chloroquinoline-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.107)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-ethoxy-1,8-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 1.108)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(pyridine-3-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.01)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(naphthalene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.02)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(quinoline-8-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.03)
- 50 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(isoquinoline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.04)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.06)
- 55 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-cyanobenzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.10)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-cyanobenzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.11)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(oxazol-5-yl)-benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.13)
- 60 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(H-imidazo[1,2-a]pyridine-3-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.15)

- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.16)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(imidazo[1,2-a]pyrimidine-3-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.17)
- 5 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2-cyanobenzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.18)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(H-imidazo[1,5-a]pyridine-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.19)
- 10 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.20)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2,3-dihydro-2-oxobenzo[d]oxazole-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.22)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.29)
- 15 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(1-(oxycarbonyl-(2,4-dimethoxybenzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.31)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(1-(oxycarbonyl-(5-(isoxazol-3-yl)thiophene-2-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.33)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(oxazol-5-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.35)
- 20 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(1H-pyrazol-3-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.36)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(1H-pyrazol-5-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.39)
- 25 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(3-methylisoxazol-5-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.40)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.41)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2-oxoindoline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.42)
- 30 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2,3-dihydro-2-oxobenzo[d]oxazole-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.43)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.44)
- 35 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.45)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(5-cyanonaphthalene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.49)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-cyano-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.50)
- 40 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.51)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.52)
- 45 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(6-methylbenzo[d]thiazol-2-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.54)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.55)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.56)
- 50 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.57)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.58)
- 55 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.60)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.61)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.62)
- 60 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.63)

- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(oxazol-2-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.65)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(pyridazin-3-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.72)
- 5 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.76)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-cyano-4-fluorobenzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.77)
- 10 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(benzo[d]thiazole-6-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.79)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(5-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.80)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.81)
- 15 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.82)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1H-indazole-6-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.85)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.86)
- 20 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1H-indazole-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.87)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-fluoro-3-(oxazol-5-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.88)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(quinoline-6-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.89)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2-methylbenzo[d]thiazole-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.90)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(naphthalene-2-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.91)
- 30 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(phthalazine-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.92)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(quinoxaline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.93)
- 35 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1-methyl-1H-indazole-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.94)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1,3-dihydrobenzo-2,2-dioxo[c]thiophene-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.95)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(2-methyl-2H-indazole-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.96)
- 40 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.97)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(quinoxaline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.98)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-cyano-4-ethoxybenzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.99)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(quinoline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.100)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(8-methoxyquinoline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.101)
- 50 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(8-ethoxyquinoline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.102)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-cyano-4-ethoxybenzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.103)
- 55 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(benzo[d]isothiazole-6-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.104)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-ethoxy-3-methoxybenzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.105)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(5-chloro-2-methoxybenzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.106)
- 60 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-chlorobenzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.107)

- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-acetamidobenzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.108)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(cyanomethoxy)-4-methoxybenzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.109)
- 5 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(4-fluorophenoxy)benzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.110)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(8-methylquinoline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.111)
- 10 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(8-methoxyquinoxaline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.112)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(8-(difluoromethoxy)quinoline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.113)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(8-methylquinoxaline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.114)
- 15 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.115)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1,3-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazole-2,2-dioxide-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.116)
- 20 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-ethyl-1-methyl-1H-indazole-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 3.117)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(benzhydryl)-(azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 4.01)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((quinolin-6-yl)-methyl)-(azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 4.14)
- 25 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl)-(azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 4.18)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((6-methyl-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)-methyl)-(azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 4.44)
- 30 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl)-(azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-((2-methylpyrrolidine)-1-carbonyl)-erythromycin A. (Ex. 5.03)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-(1-((quinolin-8-yl)-methyl)-(azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-((2-methylpyrrolidine)-1-carbonyl)-erythromycin A. (Ex. 5.04)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl)-(azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-((2-(3-fluorophenyl)-pyrrolidine)-1-carbonyl)-erythromycin A. (Ex. 5.05)
- 35 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl)-(azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-((2-(3-fluorophenyl)-pyrrolidine)-1-carbonyl)-erythromycin A. (Ex. 5.06)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl)-(azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-erythromycin A. (Ex. 5.10)
- 40 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((quinolin-5-yl)-methyl)-(R)-pyrrolidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 9.02)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl)-(R)-pyrrolidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 9.03)
- 45 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1,8-naphthyridin-4-yl)-methyl)-(R)-pyrrolidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 9.05)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-methyl)-(R)-pyrrolidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 9.06)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((isoquinolin-5-yl)-methyl)-(R)-pyrrolidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 9.07)
- 50 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1H-indazol-3-yl)-methyl)-(R)-pyrrolidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 9.09)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1H-benzo[d]imidazole-2-carboxyl)-((R)-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 10.27)
- 55 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((quinoxalin-8-yl)-methyl)-((S)-pyrrolidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 11.02)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-methyl)-((S)-pyrrolidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 11.05)
- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((quinolin-4-yl)-methyl)-((S)-pyrrolidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A. (Ex. 11.11)
- 60

Other embodiments include the examples herein and the compounds within the scope of this document. Of note are compounds having an *in vitro* a MIC of about 8 µg/mL or less (preferably 4 µg/mL

or less) against *S. pyo.* that is resistant to clarithromycin by, e.g., an erm B mechanism (e.g., *S. pyogenes* 1079) and/or an *in vitro* MIC of about 0.5 µg/mL or less against *S. pneumo.* that is resistant to clarithromycin by, e.g., an efflux mechanism. Examples are provided.

The present invention is not limited to the erythromycin modifications referred to above. For example, C-3 modifications referred to in US 2003/0100518 (e.g., page 1); US 6,472,371 (e.g., column 1); US 6,140,479 (e.g., column 2); US 6,043,226 (e.g., column 4); and US 2002/0115621 (e.g., page 1) can be used; C-5 modifications referred to in US 2003/0100518 (e.g., page 4) can be used; C-6 modifications referred to in US 2003/0100742 (e.g., page 3); US 2003/0100518 (e.g., page 4); US 6,075,133 (e.g., columns 4-7); and US 2002/0115621 (e.g., page 2) can be used; C-8 modification referred to in US 2003/0100518 (e.g., page 1) can be used; C-9 modifications referred to in US 4,474,768; US 4,517,359; and US 2003/0100518 (e.g., page 1) can be used; C-12 modifications referred to in US 2003/0013665 (e.g., pages 12-14); and WO 03/004509 can be used; C-13 modifications referred to in US 2003/0100518 (e.g., page 5); and US 2003/0013665 (e.g., page 2) can be used. The foregoing documents also refer to methods of preparing analogs. These documents are fully incorporated by reference herein.

The present invention includes intermediates. For example, the invention includes compounds wherein $\underline{2}\text{-R}^2$ is H or a protecting group such as Bzh, e.g., 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A or 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-((1-benzhydryl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. The invention also includes precursors of $\underline{2}\text{-R}^2$ such as 1-[1,8]naphthyridinyl-4-yl ethanol or 1-[1,8]naphthyridinyl-4-yl ethanone.

General Preparation Methods

The compounds of the present invention can be prepared according to the descriptions, schemes, and examples herein, which are non-limiting, in combination with the knowledge of the skilled artisan.

Erythromycin and clarithromycin compounds, many of which are known in the art and are commercially available, can be suitable starting materials for preparing compounds of the invention. See, e.g., US 2,653,899; 2,823,203; and 4,331,803. These documents are fully incorporated by reference herein.

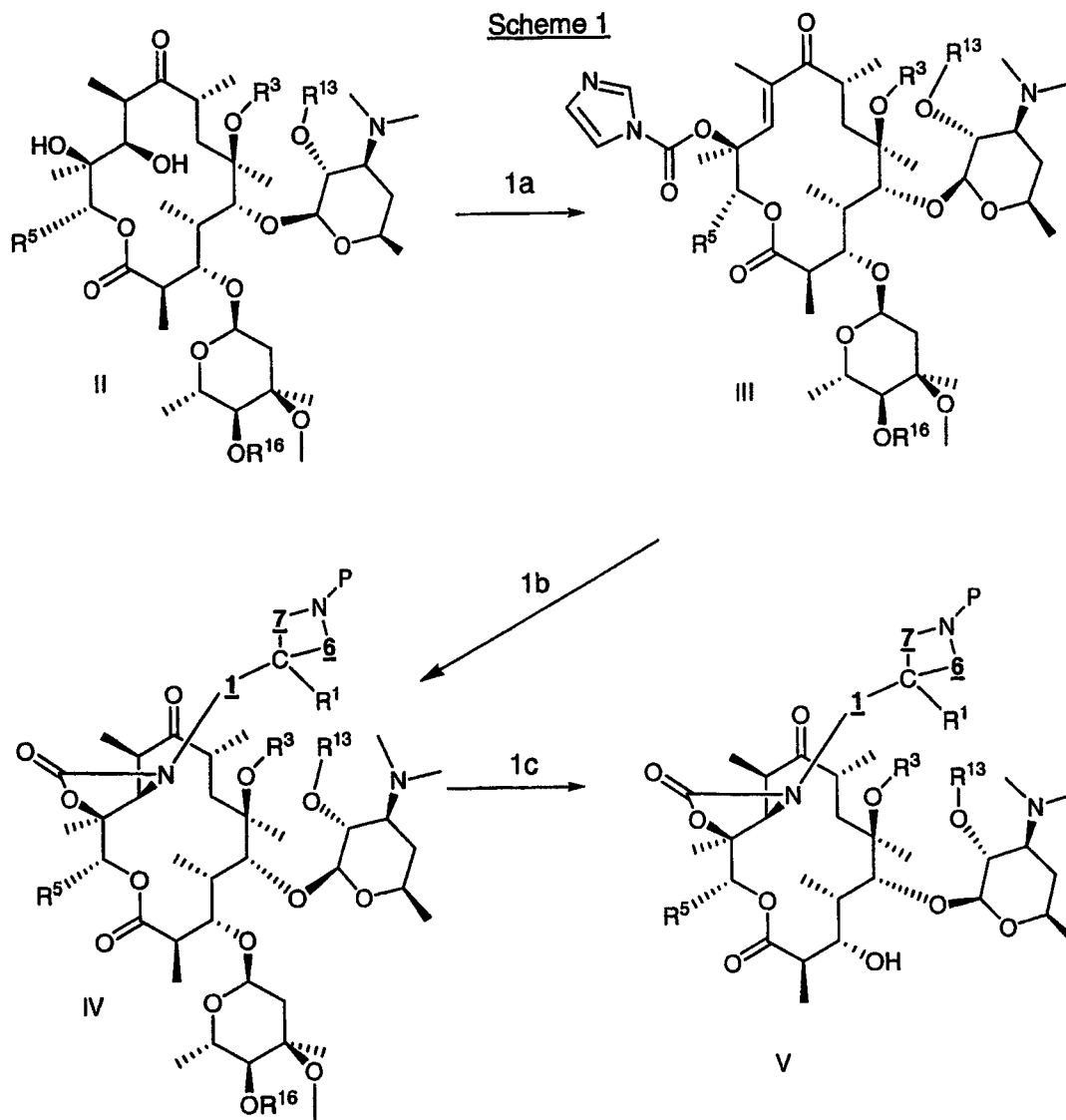
Known fermentation methods can be used to introduce various C-13 modifications (Formula I, R^5). For example, US 2003/0100518 describes the preparation of such compounds at pages 22-27 and refers to, e.g., US 6,437,151 and WO 99/35157. See also US 6,472,371 at columns 25-32. All of the above documents are fully incorporated by reference herein.

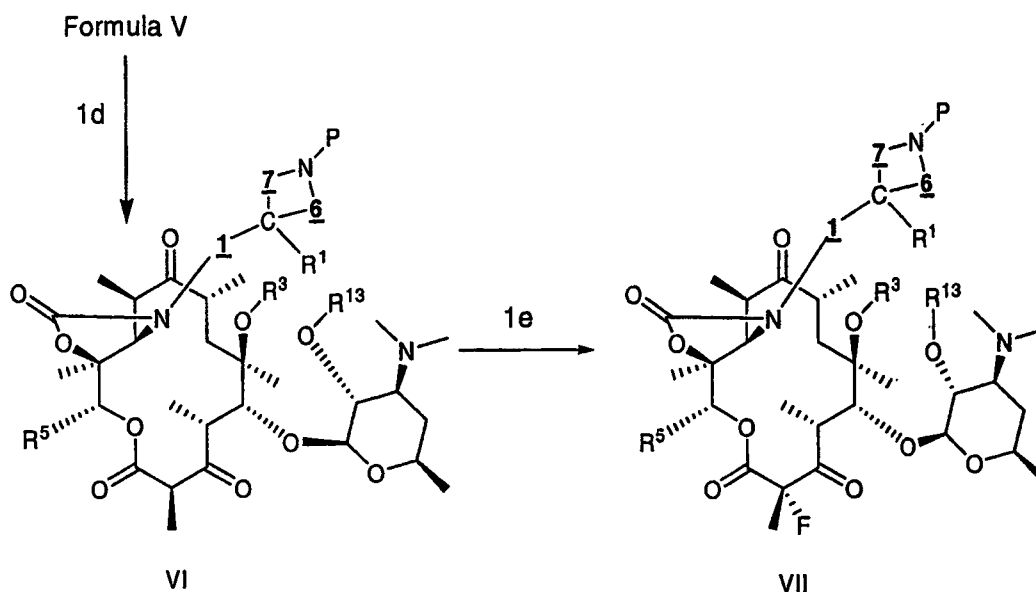
Known methods can be used to introduce variation at the C-6 position (Formula I, R^3). For example, US 6,075,133, columns 55-58, describes alkylations at C-6. The above documents are fully incorporated by reference herein. Appropriate functional group protection and deprotection can be required for certain transformations.

Known methods can be used to protect at 2' and 4'' (Formula I, R^{13} and R^{16}). Incorporation of R^{13} and R^{16} groups can be accomplished by reaction of a compound of Formula II (Scheme I) where R^{13} and R^{16} are hydrogen with an acid anhydride or acid chloride containing an R^{13} group in a solvent such as DCM, THF, or toluene in the presence of a base such as TEA and in the presence of an activator or catalyst such as DMAP at about RT for about 2 to 24 h. If 2 eq. of anhydride or acid chloride are used, an R^{13} group will be installed at both R^{13} (C-2') and R^{16} (C-4''). If 1 eq. is used, only group R^{13} will be installed. A group R^{16} can then be installed (at C-4'') in a subsequent step, thus differentiating R^{13} from R^{16} . Various protecting groups (R^{13} and R^{16}) can be used, such as those described in Greene et al., *infra*, including known acyl,

carbamoyl, and silyl protecting groups, and the like, which can be introduced by known methods. In some preferred embodiments, the protecting reagent is acetic anhydride. Other examples of hydroxy-protecting groups include methylthiomethyl, TMS, TBDMS, TBDPS, ethers such as methoxymethyl, and esters including Ac, Bz, and the like. Examples of aprotic solvents include DCM, chloroform, DMF, THF, NMP, DMSO, diethylsulfoxide, DMF, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoric triamide, a mixture of any of the foregoing with or without any of: ether, THF, 1,2-dimethoxyethane, MeCN, EtOAc, acetone or the like. Other modifications are known in the literature and to the ordinarily skilled artisan.

Compounds can be further modified, *e.g.*, as depicted in Schemes 1 to 3 to obtain the compounds of Formulas IV-VII, XVI, and XVII, *i.e.*, compounds wherein diradical 3 is >C(O), 4 is -O-, and 5 is -C(O)-.





Scheme 1 illustrates preparation of compounds of Formulas III-VII. Formula III can be prepared as in Step 1a by reaction of Formula II (wherein R^{13} and R^{16} are not hydrogen and the R^{13} and R^{16} groups contain no unprotected primary alcohols or primary or secondary amines) with about 3 to 5 eq. of CDI. See, e.g., J. Org. Chem., 53, 2340 (1988), which is incorporated herein by reference in its entirety. The reaction can be carried out in an aprotic solvent such as MeCN, THF, IPE, DMF, or a mixture thereof in the presence of about 2 to 5 eq. of a base such as DBU at about 25 to 40°C for about 2 to 12 h.

A compound of Formula IV can be prepared as in Step 1b from the corresponding compound of Formula III by reaction with the primary amine of a desired N-11 side chain in a solvent such as MeCN or DMF in the presence of a base such as TEA or DBU at about 40 to 80°C for about 12 to 72 h. Group P in Formula IV represents a suitable protecting group or can be represent a headpiece $Z-R^2$ as defined herein for Formula I.

The cladinoso moiety of Formula IV can then be removed as in Step 1c by reaction with an acid such as HCl, e.g., in a binary solvent mixture containing water and an alcohol such as EtOH at about RT to 45°C, preferably about RT to 40°C, for about 6 to 24 h, thus affording Formula V. Representative acids include dilute HCl, sulfuric acid, perchloric acid, chloroacetic acid, dichloroacetic acid, or trifluoroacetic acid. Suitable solvents for the reaction include MeOH, EtOH, IPA, butanol, or the like, and mixtures.

Step 1d illustrates oxidation of the C-3 hydroxyl group to an oxo group to obtain Formula VI. This can be accomplished using, e.g., a modified Swern oxidation. For example, a compound of Formula VI can be reacted with EDC and pyridinium trifluoroacetate in a solvent such as DCM at about RT to 50°C for about 6 to 24 h.

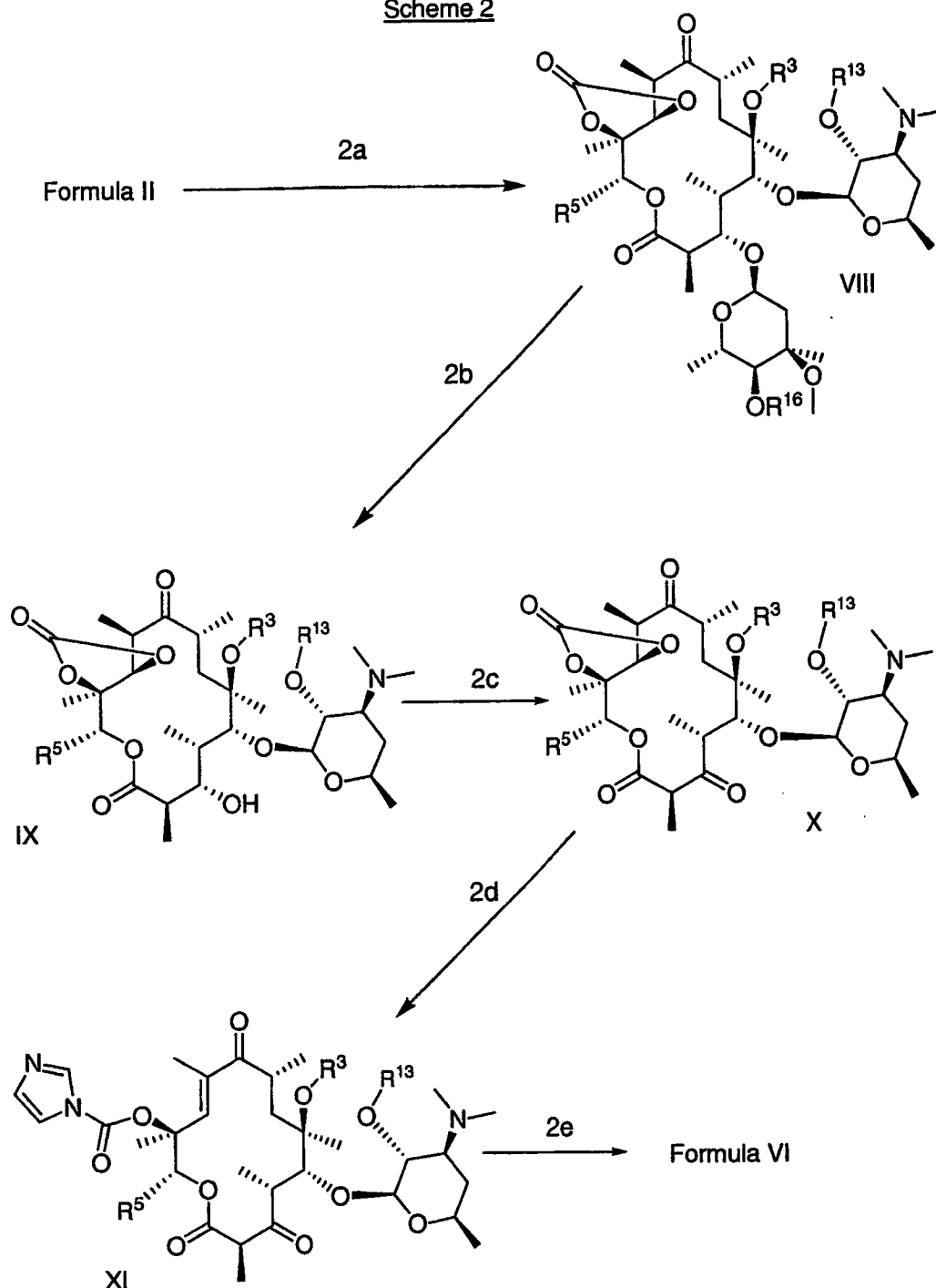
When P is a protecting group, deprotection of Formula VI and introduction of a desired substituent can be accomplished by hydrogenation. For a compound of Formula VI wherein group P represents a protecting group such as Bzh, Bn, or CBZ, this group can be removed by reaction with hydrogen gas at about 1 to 4 atmospheres of pressure in the presence of a catalyst such as palladium on carbon or palladium hydroxide on carbon in a solvent such as MeOH, EtOH, EtOAc, or THF at about 25 to 60°C for about 4 to 24 h. In the case where group P is a protecting group such as BOC, this group can be removed by reaction with TFA in a solvent such as DCM at about 0 to 25°C for about 0.5 h, or can be removed by reaction with an acid such as HCl in, e.g., a solvent mixture containing water with MeOH, EtOH, or THF at about 25 to 50°C for about 1 to 6 h.

Once a protecting group is removed, a new group of the structure $\underline{2}\text{-R}^2$ can be incorporated into a compound of Formula VI, *e.g.*, in one of the following ways: 1) where diradical $\underline{2}$ is $\text{-C(O)(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, a carboxylic acid containing a group $(\text{CH}_2)_n\text{R}^2$ can be reacted in the presence of a carbodiimide such as EDC in the presence of an activator such as HOBT and/or DMAP in a solvent such as DCM, DMF, THF or MeCN at about 25 to 40°C for about 2 to 20 h. Alternatively, an acid chloride containing a group R^2 can be coupled in a solvent such as DCM, THF or MeCN in the presence of a base such as TEA, DIEA, NaHCO_3 , or potassium carbonate at about 0 to 40°C for about 1 to 8 h; 2) where diradical $\underline{2}$ is $\text{-SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{-}$ or $\text{-SO}_2\text{N(R}^6\text{)-}$, a sulfonyl chloride or sulfamoyl chloride containing a group $(\text{CH}_2)_m\text{R}^2$ or $\text{N(R}^6\text{)R}^2$ can be reacted in the presence of a base such as TEA, DIEA, NaHCO_3 , or potassium carbonate in a solvent such as DCM, DMF, THF, or MeCN at about 25 to 40°C for about 30 min. to 4 h; 3) where diradical $\underline{2}$ is $\text{-(C(R}^6\text{)(R}^7\text{))}_n\text{-}$, an aldehyde containing a group R^2 or a ketone containing $\text{R}^6\text{-C(O)-(C(R}^6\text{)(R}^7\text{))}_n\text{-}$, can be similarly reacted in the presence of a base in a solvent such as MeOH, EtOH, DCM or THF, in some cases requiring the addition of 4A molecular sieves, at about 25 to 60°C for about 2 to 18 h to form the corresponding imine, which can then be further reacted with a reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride at about 25 to 40°C for about 4 to 24 h; 4) where diradical $\underline{2}$ is $\text{-(C(R}^6\text{)(R}^7\text{))}_n\text{-}$, a halide or sulfonate containing a group $\text{-(C(R}^6\text{)(R}^7\text{))}_n\text{-R}^2$ can be reacted in the presence of a base at about 25 to 150°C in a solvent such as DCM, THF, or MeCN, for about 0.1 to 12 h; 5) where diradical $\underline{2}$ is $\text{C(O)N(R}^6\text{)-}$, isocyanate containing a group R^2 or a carbamoylchloride of the structure $\text{ClC(O)N(R}^2\text{)(R}^6\text{)}$ can be reacted in the presence of a base such as TEA, DIEA, NaHCO_3 , or potassium carbonate in a solvent such as DCM, DMF, THF, or MeCN at about 25 to 60°C for about 2 to 8 h; and 5) where diradical $\underline{2}$ is $\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, a chloroformate containing a group $(\text{CH}_2)_n\text{R}^2$ can be reacted in the presence of a base such as TEA, DIEA, NaHCO_3 , or potassium carbonate in a solvent such as DCM, THF, or MeCN at about 25 to 40°C for about 30 min. to 4 h, thus completing the inter-conversion of group $\underline{2}\text{-R}^2$. (Preparation of the reagents for introducing $\underline{2}\text{-R}^2$ to the macrolide is discussed below.)

Formula VII can be prepared as in Step 1e by first generating an anion/enolate at the C-2 carbon by reaction of VI with a base such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, or lithium hexamethyldisilazide in a solvent such as DMF at a about -50 to -30°C for about 10 to 30 min. This anion can then be reacted with a variety of electrophiles including an electropositive fluorinating agent such as Selectfluor® (marketed by Air Products and Chemicals, Inc). Incorporation of a group R^4 in this manner can be carried out before or after the inter-conversion of group $\underline{2}\text{-R}^2$ described in Step 1d, however, might be limited in some cases to the compatibility of group $\underline{2}\text{-R}^2$ to the conditions of R^4 installation just described. For this chemistry to proceed, group R^{13} cannot be hydrogen. In a final step, a non-hydrogen R^{13} group for either VI or VII can be removed (replaced by hydrogen) as known in the art by reaction in a solvent such as MeOH at about 25 to 60°C for about 6 to 24 h to remove acyl, or TBAF in THF for silyl. Group R^{13} or R^{16} can be similarly removed from any final compound of the present invention.

26

Scheme 2



Alternatively, a compound of Formula VI wherein 3 is >C(O), 4 is -O-, and 5 is -C(O)- can be prepared as outlined in Scheme 2. As in Step 2a, Formula II can be converted to the cyclic carbonate VIII by treatment under anhydrous conditions with a phosgene equivalent such as CDI, disuccinylcarbonate or ethylenecarbonate in a solvent such as DCM, MeCN, benzene, toluene, or a mixture thereof in the presence of a base such as TEA, DIEA, NaHCO₃, or potassium carbonate at about 25 to 50°C for about 2 to 20 h.

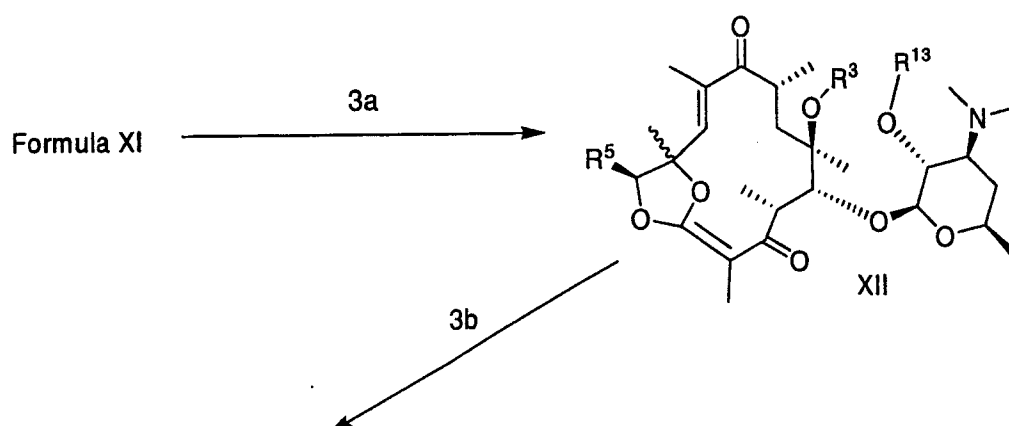
The cladinose moiety can be removed as in Step 2b, either by mild aqueous acid hydrolysis or by enzymatic hydrolysis, as described in Step 1c, to afford Formula IX.

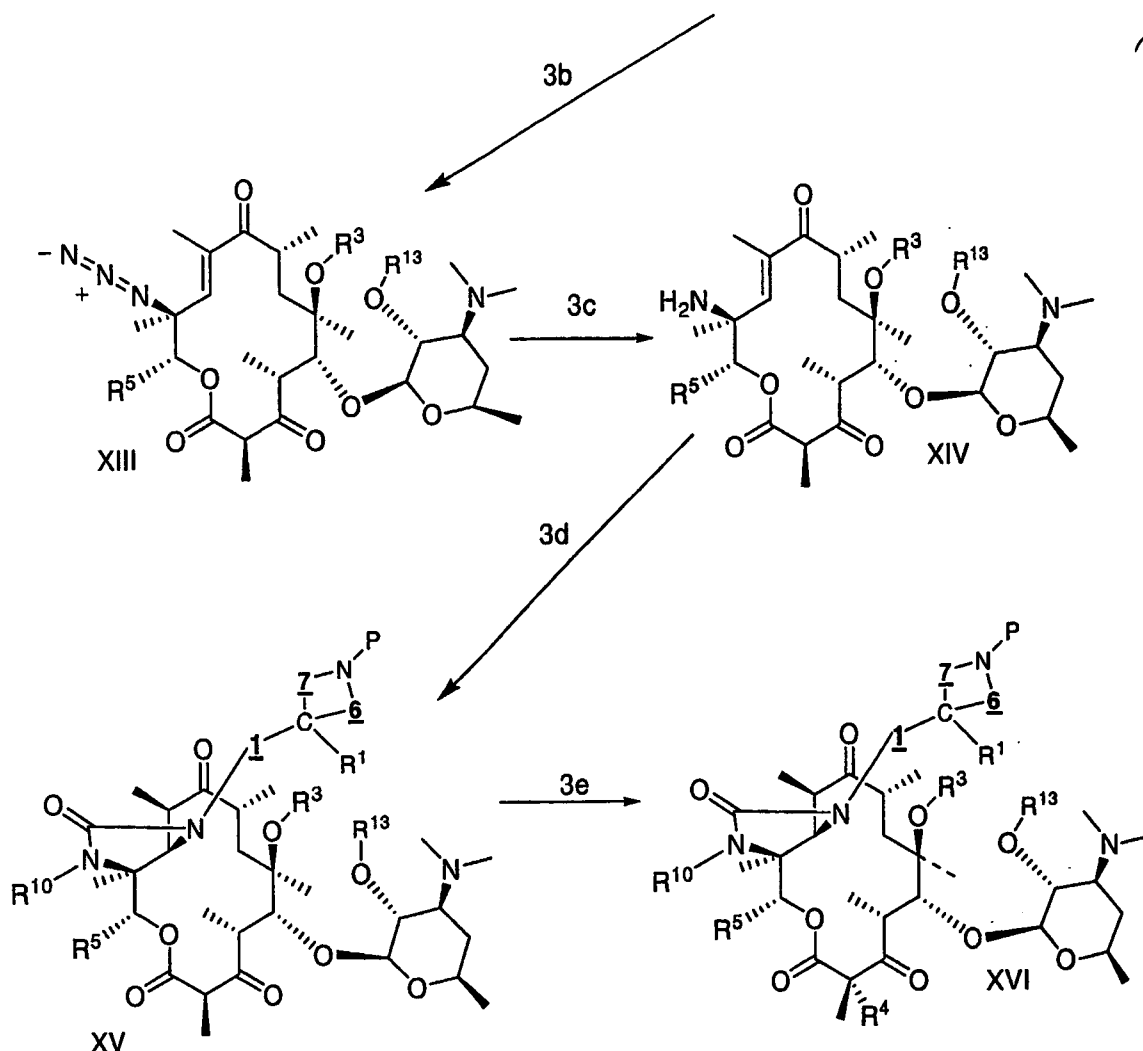
Step 2c illustrates oxidation of Formula IX to the ketone X using a modified Swern oxidation procedure, as discussed above for Scheme 1. Alternatively, this reaction can be affected by reaction of IX with the complex formed between N-chlorosuccinamide with dimethylsulfide in a solvent such as DCM at about -20 to 0°C for about 1 h, followed by reaction with at least about 2 eq. of a base such as TEA at about -20 to 0°C for about 1 h followed by an additional reaction time of about 1 h at about 25°C.

Formula XI can be prepared as in Step 2d by treatment under anhydrous conditions by reaction with CDI in the presence of a base such as DBU in a solvent such as DCM or DMF at about 25 to 40°C for about 24 to 48 h. This conversion can also be done stepwise by first treating a compound of Formula X with about 1 to 3 eq. of a base such as DBU in a solvent such as benzene or toluene at about 40 to 80°C for about 4 to 24 h. The resulting allylic alcohol can then be treated with a base such as sodium hydride in a solvent such as THF or DMF at about -40 to 0°C for about 10 to 30 min. The anion produced can then be reacted with CDI generating the corresponding compound of Formula XI.

Formula VI can be obtained as in Step 2e by treatment with a desired primary amine, in the general manner of Scheme 1. When P is a protecting group, it can be replaced with a desired substituent, as described in Scheme 1. Moreover, Formula VI can be halogenated, etc., as discussed above for Scheme 1.

Scheme 3





Compounds of the present invention wherein diradical 3 is >C(O), 4 is a group N-R¹⁰, and 5 is -C(O)- can be prepared as in Scheme 3, starting from Formula XI. Similar methods are referred to in US 2003/0013665 (pages 7-14) and US 2002/0052328 (page 5), which are fully incorporated herein by reference.

Ketene acetal XII can be prepared as in Step 3a by treating XI with a base, such as DBU, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, DIEA, TEA, lithium hexamethyldisilazide, or potassium hexamethyldisilazide, preferably DBU, in the presence of a polar aprotic solvent, such as MeCN, DMF, or THF, preferably MeCN. The reaction can be stirred at about 20 to 100°C, preferably about 60 to 80°C, for about 30 min. to 3 h.

Azide XIII can be prepared as in Step 3b with about 3 eq. of an azidation reagent such as trimethylsilylazide, sodium azide or tributyltin azide, preferably trimethylsilylazide, in the presence of a Lewis acid, such as tin-tetrachloride, titanium(IV)chloride, boron trifluoride diethyl etherate, or aluminum trichloride, preferably tin-tetrachloride, and an aprotic solvent. Suitable solvents include DCM, dichloroethane, chloroform, or carbontetrachloride, preferably DCM. The reaction can be started at about -80°C and warmed to about 25°C and subsequently reacted for about 4 to 24 h.

Reduction as in Step 3c of Formula XIII to obtain Formula XIV can be achieved by treatment with a reducing metal such as zinc in an acid such as acetic acid at about RT for about 30 min. to 2 h.

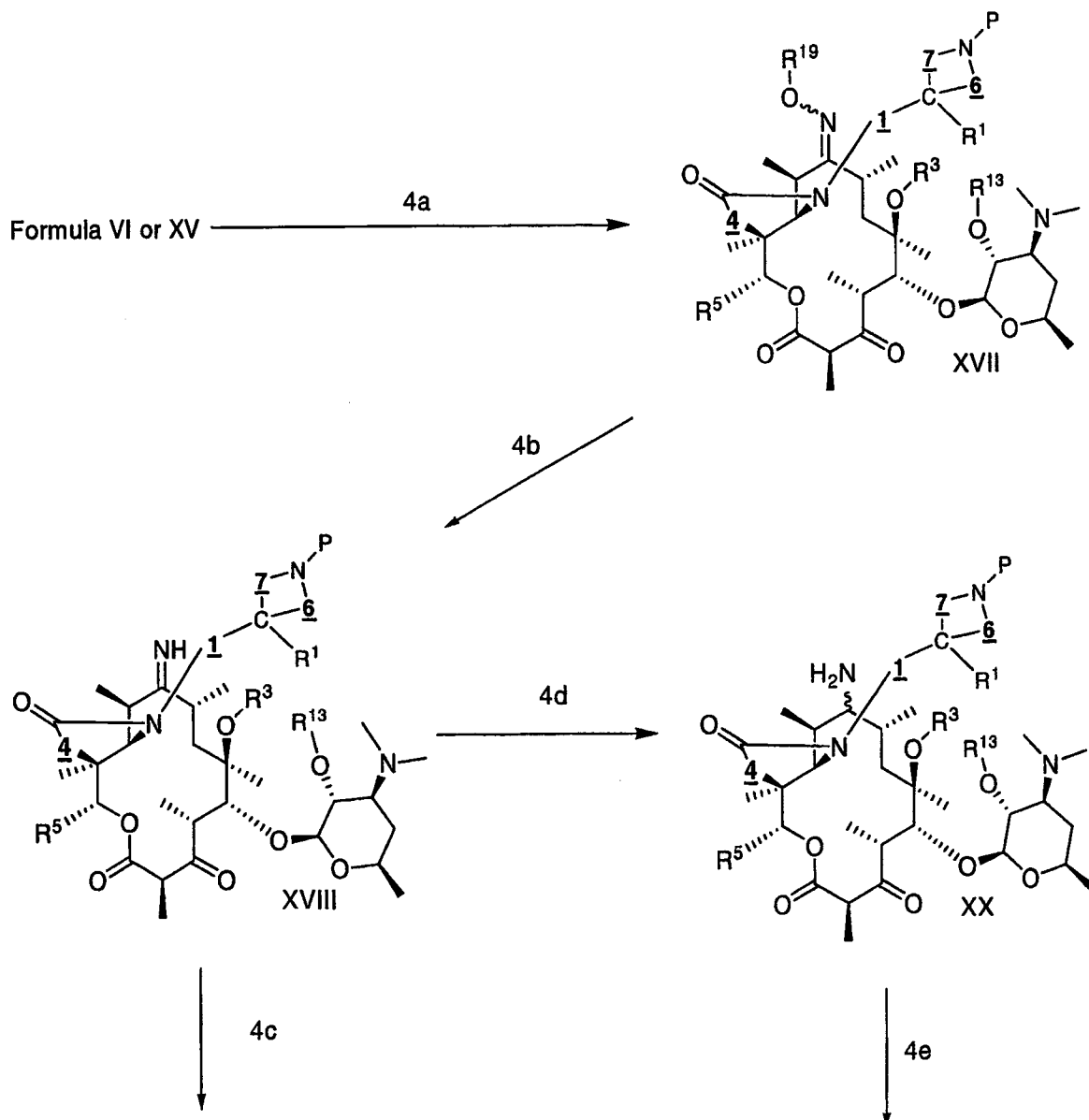
Amine XIV can be converted to the corresponding isocyanate by treatment with phosgene or triphosgene in the presence of a base, such as TEA or pyridine, and an aprotic solvent, such as THF or dioxane. The reaction can be carried out at about 0 to 50°C, preferably about 0°C, for about 0.5 to 12 h, preferably about 30 min.

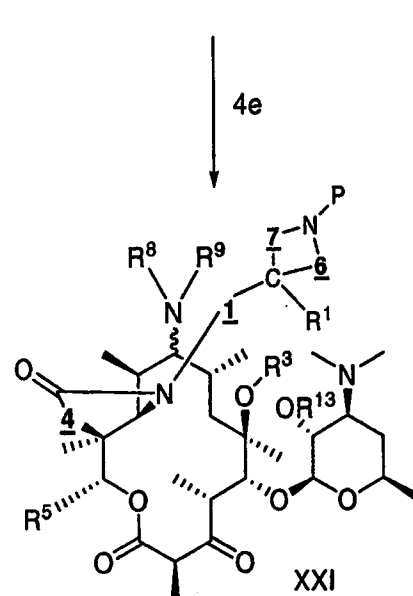
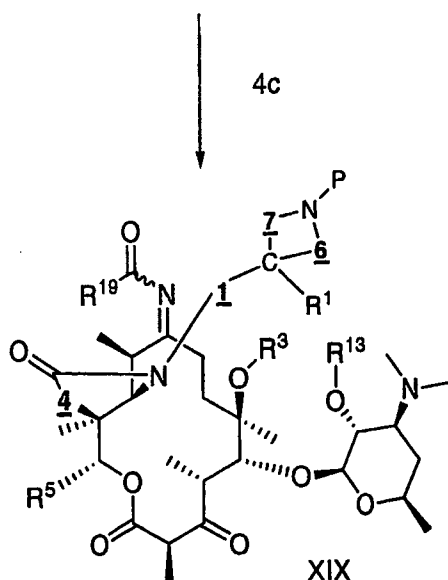
The isocyanate can be converted to cyclic urea XV as in Step 3d by reaction with a desired primary amine in the presence of an aprotic solvent, such as THF, dioxane, or DMF to form a linear urea. The reaction can be carried out at about 0 to 100°C, preferably about 25°C, for about 0.5 to 12 h, preferably about 6 h. The resulting product can then be heated in the presence of a base such as potassium hydroxide in a solvent such as toluene at about 60 to 80°C for about 10 to 30 min. to form the corresponding cyclic urea XV. The reaction can be carried out at about 25 to 100°C, preferably about 80°C, for about 0.5 to 12 h, preferably about 3 h.

Where R^{10} is to be other than H, the compound can be treated with a strong base such as KHMDS at about -10 to 25°C, in a solvent such as THF, for about 1 to 4 h in the presence of, *e.g.*, an alkyl or allyl halide, *e.g.*, about at least 1 eq. of R^{10} -L, wherein L is a suitable leaving group such as halogen, or alternatively, mesylate or tosylate, at the time and temperature conditions noted above.

Group P of a compound of Formula XV is a protecting group, the inter-conversion of the $2-R^2$ group can be accomplished in the same manner as Scheme 1. Incorporation of a group R^4 (as in Step 3e) to form a compound of Formula XVI can be carried out in a manner analogous to that described in Scheme 1.

Scheme 4





Compounds of the present invention where diradical 3 is $>\text{C}(\text{O})$, 4 is $-\text{O}-$ or $-\text{N}(\text{R}^{10})-$, and 5 is other than $-\text{C}(\text{O})-$, can be prepared as in Scheme 4. A starting compound of Formula VI or XV can be treated with a hydroxyl amine of structure $\text{R}^{19}-\text{O}-\text{NH}_2$ as a free-base or hydrochloride salt in the presence of a base such as TEA in a solvent such as DCM or THF at about RT for about 4 to 24 h, thus providing Formula XVII as in Step 4a. Where R^{19} is H, a compound of Formula XVII wherein R^{19} is other than hydrogen can be prepared by reaction of the corresponding compound where R^{19} is hydrogen with an alkyl halide or substituted alkyl halide in a solvent such as DCM, MeCN, or DMF in the presence of a base such as TEA, DIEA, or NaHCO_3 at about 25 to 60°C for about 1 to 24 h.

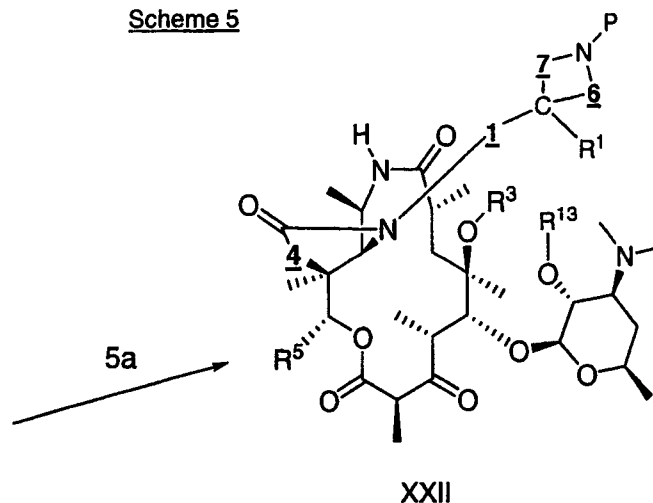
10 Where R^{19} of XVII is H, a compound of Formula XVIII can then be prepared as in Step 4b by reaction of XVII with a reducing agent such as TiCl_3 in a solvent such as MeOH or EtOH at about RT for about 4 to 24 h.

15 A compound of Formula XIX can be prepared as in Step 4c by reaction of XVIII, *e.g.*, as described in US 2004/0171818, which is fully incorporated by reference herein, in DCM in the presence of TEA and with an acylating agent containing a desired R^{19} group.

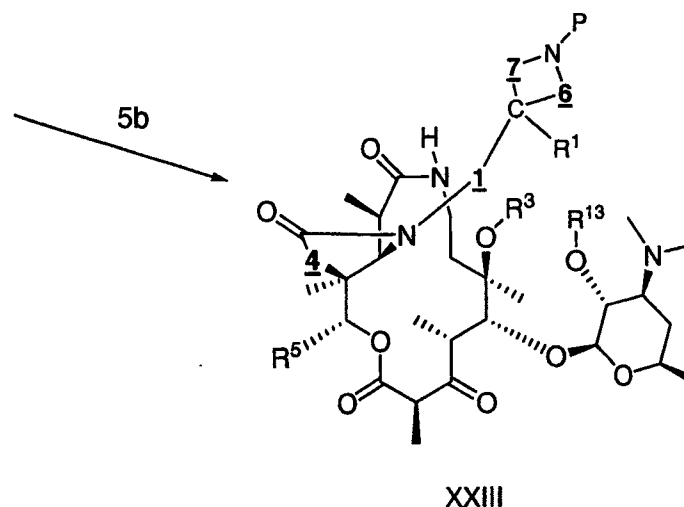
A compound of Formula XX can be prepared as in Step 4d by reaction with a reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride in a solvent such as water, MeOH, EtOH, or a mixture thereof at about RT for about 12 to 24 h.

20 A compound of Formula XXI can be prepared as in Step 4e by reductive amination using an aldehyde containing an R^8 group as described in J. Med. Chem., 33, 3086 (1990), which is fully incorporated by reference herein. Alternatively, direct alkylation can be employed. In the case where R^8 and R^9 are both non-hydrogen, sequential reductive aminations can be performed on a compound of Formula XX using aldehydes containing groups R^8 and R^9 . XXI can be fluorinated. According to ordinary skill in the art, modifications at C-9 (diradical 5 in Formula I) are general to the compounds of Formula I. *See also*, EP 25 0345627 and WO 02/57286, which are also fully incorporated by reference herein.

Scheme 5



Formula XVII



Compounds of the present invention wherein diradical 3 is $>\text{C}(\text{O})$, 4 is $-\text{O}-$ or $-\text{N}(\text{R}^{10})-$, and 5 is $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}-$ or $-\text{N}(\text{R}^{19})\text{C}(\text{O})-$ can be prepared as in Scheme 5 and referred to in, *e.g.*, US 6,262,030, which is fully incorporated by reference herein.

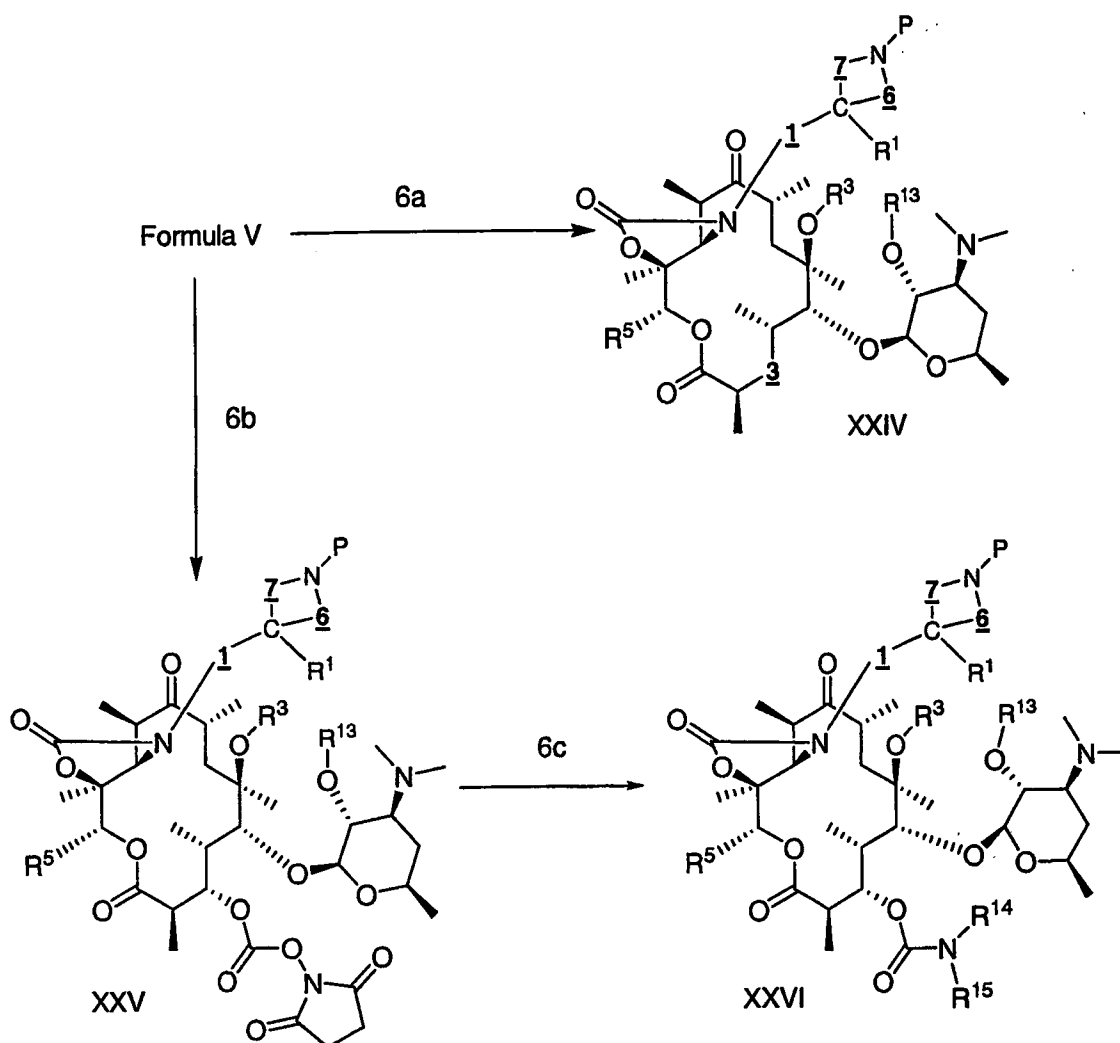
- 5 Compounds wherein diradical 3 is other than $>\text{C}(\text{O})$ can be prepared according to Scheme 6. Similar transformations are known, *e.g.*, as in JP2001-72669, which is fully incorporated by reference herein.

- 10 A compound of Formula V or corresponding intermediate being modified, *e.g.* C-9 (diradical 5) as disclosed herein or known in the art, can be reacted with a desired carboxylic acid in the presence of carbodiimide such as EDC in the presence of an activating agent such as HOBT or DMAP in a solvent such as DCM at about 25 to 40°C for about eight to 48 h, thus forming Formula XXIV (wherein diradical 3 is other than $>\text{C}(\text{O})-$ or $>\text{CHOC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15}$) as in Step 6a. This transformation can only be carried out on a compound of Formula V wherein group R^{13} is not hydrogen. In the cases where group P is a protecting group, the inter-conversion of group 2- R^2 can be accomplished in the same manner as that described in Scheme 1. At this point the protecting group R^{13} can then be removed in a similar manner to that described in Scheme 1.
- 15

- 20 A compound of Formula XXV can be formed as in Step 6b by reaction with about 1 to 3 eq. of bis-succinimidyl carbonate in a solvent such as MeCN, in the presence of a base such as TEA or DIEA at about RT for about 2 to 8 h. This transformation can only be carried out on a compound wherein group R^{13} is not hydrogen.

Scheme 6

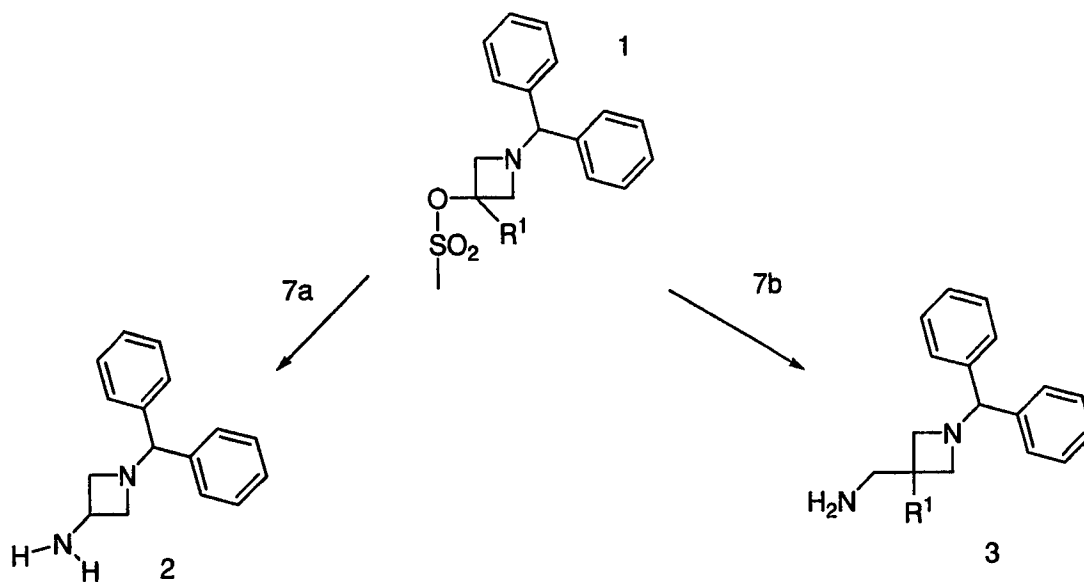
29



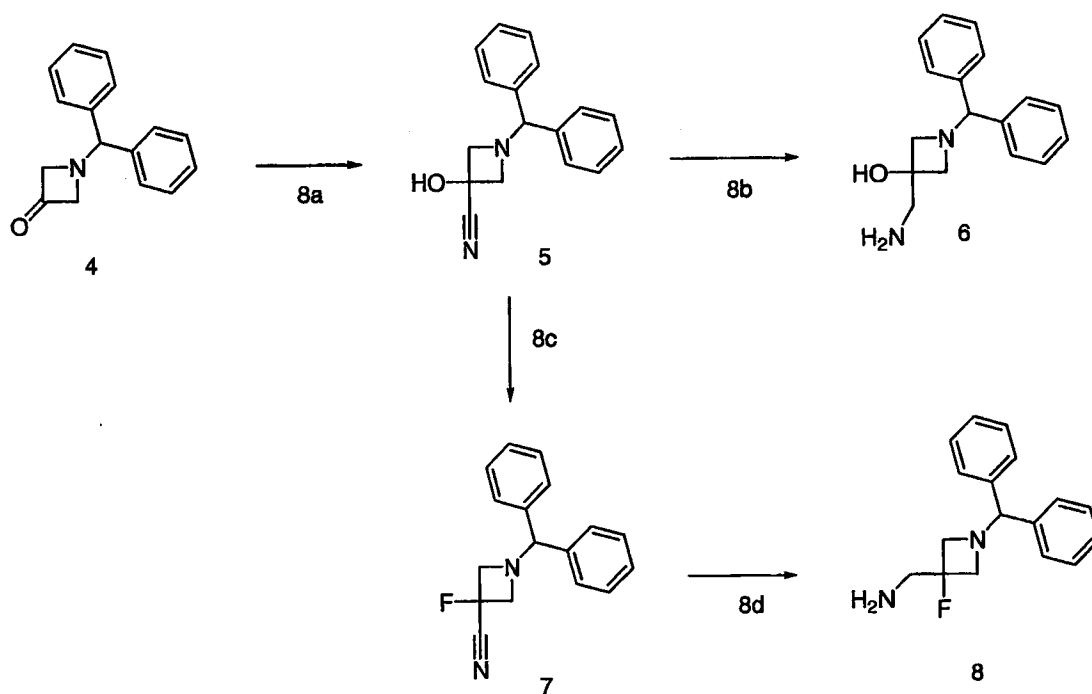
A compound of Formula XXVI can then be prepared as in Step 6c by reaction with an amine of the structure $\text{HNR}^{14}\text{R}^{15}$ in a solvent such as DCM, THF, DMF, or MeCN in the presence of a base such as TEA or DIEA at about RT for about 30 min. to 4 h. In the cases where group P is a protecting group, the inter-conversion of the $\underline{2}\text{-R}^2$ group can be accomplished in the same manner as that described in Scheme 1. At this point the protecting group R^{13} can be removed as described in Scheme 1. See also US 2003/0100518 (e.g., page 1); US 6,472,371 (e.g., column 1); US 6,140,479 (e.g., column 2); US 6,043,226 (e.g., column 4); and US 2002/0115621 (e.g., page 1), which are fully incorporated by reference herein.

A group [1-(Ring A)] for bridging N-11 to group $\underline{2}\text{-R}^2$ of Formula I can be derived from any differentially protected diamine, and can be incorporated into a macrolide as illustrated in Schemes 1 - 6. For illustration, preparations of some differentially protected tethering groups are described in Schemes 7 - 9. Alternatively, the tether and headpiece group $\underline{2}\text{-R}^2$ can be prepared as a single unit and incorporated as such into the macrolide also as in Schemes 1-6.

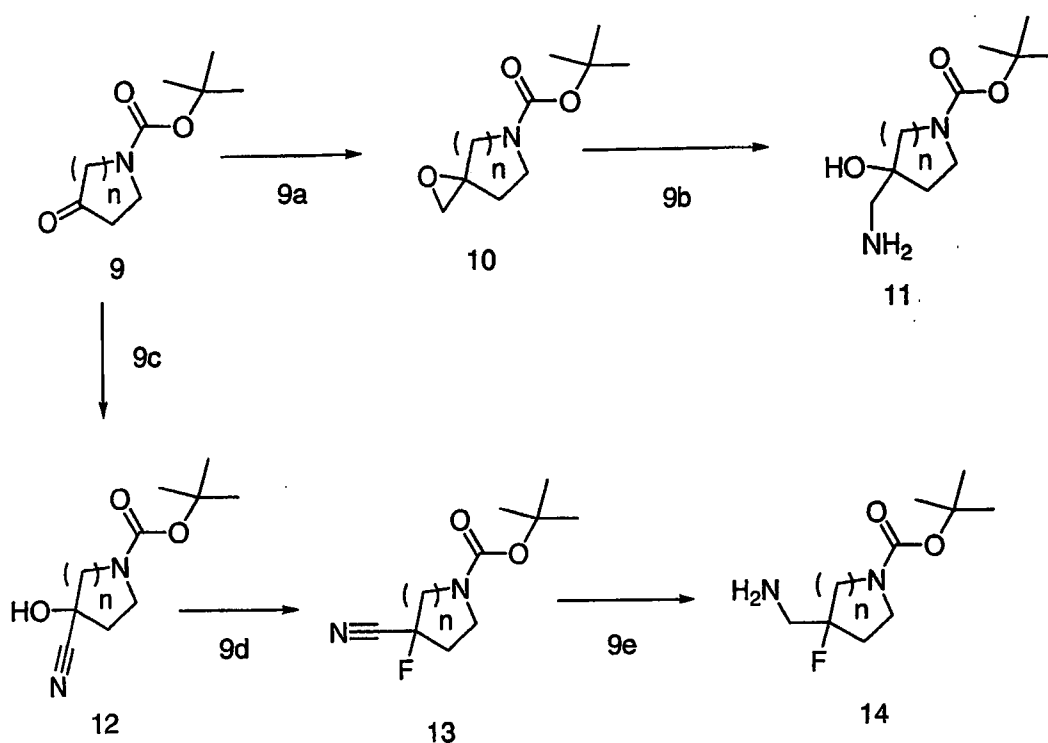
Scheme 7



Scheme 8



Scheme 9



Scheme 7 illustrates the preparation of certain tether groups containing an azetidine moiety, wherein R^1 is H or alkyl. Methanesulfonic acid 1-benzhydryl-azetidin-3-yl ester (Compound 1 of Scheme 7, wherein R^1 is H) is known in the art and can be purchased from Oakwood Products. Compound 1 can be converted as in Step 7a to the corresponding azide by dissolving in an appropriate polar organic solvent, preferably DMF, adding sodium azide in excess and heating the resulting mixture to about 60-100 °C, preferably about 80°C, for about 12 to 24 h. After aqueous workup, the crude azide product can then be treated with excess triphenyl phosphine and refluxed in a solvent such as THF for about 3-10 h. This mixture can be hydrolyzed by adding NH_4OH and heating to about 50 to 70°C for about 12-24 h, yielding Compound 2.

Compound 3, wherein R^1 is H or alkyl can be prepared as in Step 7b by displacement of the mesylate with cyanide followed by lithium aluminum hydride reduction, *e.g.*, using the method of Frigola, J., *et al.*, J. Med. Chem., 36(7), 801 (1993), which is fully incorporated by reference herein.

Scheme 8 illustrates preparation of certain other tether groups containing an azetidine moiety, wherein R^1 is OH or F. Starting ketone 4 is known and commercially available. Compound 5 can be prepared by reaction of 4 as in Step 8a with potassium cyanide in the presence of sodium bisulfite in a solvent such as dioxane, THF, or EtOAc or a combination thereof at about 0 to 25°C for about 24 to 48 h. *See also*, WO 04/94407, which is fully incorporated by reference herein.

As in Step 8b, reduction of Compound 5 to amine 6 can be carried out by reaction with an excess of about 2 eq. lithium aluminum hydride in a solvent such as THF at about 0 to 25°C for about 4 to 6 h.

Compound 7 can be prepared as in Step 8c by reaction of Compound 5 with DAST by the method of Stelzer *et al.*, Tetrahedron Asymmetry, 4, 161 (1993), which is fully incorporated by reference herein. Reduction of Compound 7 to amine 8 can be conducted as in Step 8d in an analogous manner to that described for Step 8b.

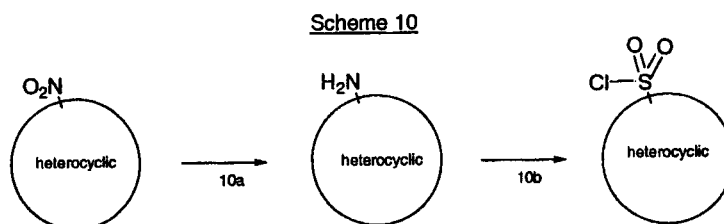
Preparation of tether intermediates 11 and 14 can be conducted as outlined in Scheme 9. From Compound 9, wherein n is 1 to 3, epoxidation to form the corresponding Compound 10 can be achieved by

reaction with trimethylsulfoniumiodide in the presence of a strong base such as sodium hydride in a solvent such as DMF, DCM or DMSO, preferably DMF, at about RT for about 8 to 18 h.

Corresponding Compound 11 can be prepared by reaction with NH_4OH at about 25 to 80°C for about 1 to 6 h, as in Step 9b. Compound 15 can be prepared from 9 as in Steps 9c-e in an analogous manner to Scheme 8.

The headpiece reagents (*i.e.*, reagents for forming Formula I, $\underline{2}\text{-R}^2$ or Scheme 1, group P) to be reacted with the cyclic amine (Formula I, Ring A) nitrogen of the macrolide template for the examples are commercially available, known in the art, within the ordinary skill in the art in view of this specification, or described or enabled herein by Scheme 10 and Preparations 9 to 26.

Sulfonylchlorides used to prepare sulfonamides can be prepared in different ways. Aromatic or heteroaromatic systems can be reacted with excess chlorosulfonic acid in a solvent such as chloroform at about 50 to 80°C for about 12 to 48 h. After concentration, the intermediate sulfonic acid can be converted to the corresponding sulfonyl chloride by treatment with phosphorous oxychloride at reflux for about 12 to 24 h.



Alternatively, sulfonylchlorides can be prepared from aromatic or heteroaromatic nitro- or amine-containing compounds as illustrated in Scheme 10. A nitro-compound can be converted to the corresponding amino compound as in Step 10a by a variety of known methods, including indium reduction, or catalytic hydrogenation using palladium or platinum-based catalysts. The corresponding aromatic or heteroaromatic sulfonyl chloride can then be prepared from the amine as in Step 10b by reaction with sodium nitrite in a mixture of glacial acetic acid and conc. HCl at about 0 to 5°C for about 5 to 15 min. A satd. solution of sulfur dioxide and excess copper(II)chloride in aqueous acetic acid can then be added and stirred at about RT for about 12 to 36 h followed by basic aqueous work-up.

Compound Examples

The compounds listed in Tables 1 to 16 were prepared and characterized. Specifically, macrolide intermediates (templates) were prepared, followed by coupling of the cyclic amine (Formula I, Ring A) nitrogen of the template to the desired headpiece to incorporate group $\underline{2}\text{-R}^2$ of Formula I. Described below are non-limiting macrolide template preparations, non-limiting headpiece reagent preparations, and non-limiting examples of final compounds according to the invention.

Preparation 1: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A

Step 1: DBU (10 mL, 67 mmol) was added to 1-benzhydryl-azetidine-3-ylamine (9.0 g, 37.8 mmol) dissolved in anhydrous MeCN (100 mL) at RT. To this solution was added 11-deoxy-2',4"-diacetyl-10,11-didehydro-12-O-((1H-imidazol-1-yl)-carbonyl)-6-O-methyl-erythromycin A (32.5 g, 35.8 mmol) and the resulting mixture was heated (50°C) for 7.5 h, then allowed to stir overnight at RT. A white precipitate was collected by filtration (21 g, 19.5 mmol). The filtrate was concentrated to about 25 mL before adding water

(20 mL), satd. aq. NaHCO_3 solution (30 mL), and extracting the resulting mixture with DCM (50 mL). The organic layer was washed with satd. aq. NaHCO_3 solution, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum to a tan foam. MS (ESI+) for m/z 540 ($M/2+H$)⁺.

Step 2: The product from Step 1 was dissolved in EtOH (100 mL) and 2N HCl (100 mL), heated (40°C) for 3h, then cooled to 30°C and stirred overnight. The resulting mixture was concentrated under vacuum, maintaining the bath at 28°C, to about half of the original volume. To the resulting concentrate was added DCM (100 mL), followed by careful addition of solid potassium carbonate to basify the aqueous layer (to pH 10). The organic layer was separated, and the aqueous layer was re-extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated to a white foam. MS (ESI+) for m/z 440 ($M/2+H$)⁺.

Step 3: The crude product from Step 2 was re-dissolved in anhydrous DCM (200 mL) and to which were added anhydrous DMSO (20 mL, 282 mmol), pyridinium trifluoroacetate (15 g, 77.7 mmol), and finally EDC (30 g, 156.5 mmol). The mixture was stirred at RT for 3 h and then treated with satd. aq. NaHCO_3 solution (30 mL), water (30 mL). The reaction mixture was placed in a separatory funnel and the layers allowed to separate for several hours. The aqueous layer was re-extracted with DCM (3 x 75 mL) and the combined organic layers were washed with water (50 mL). After drying the organics over Na_2SO_4 the solvent was removed under vacuum to yield a yellow foam. MS (ESI+) for m/z 439 ($M+H$)⁺.

Step 4: The yellow foam from Step 3 was re-dissolved in MeOH (200 mL) and heated (50°C) for 24 h, then concentrated under vacuum to dryness. This solid material was rinsed with hexanes/diethyl ether (2/1), treated with MeOH (50 mL) and the resulting slurry heated on a steam bath up to the boiling point, then cooled to RT. The resulting white solid was filtered and dried under vacuum (10.5 g, 12.6 mmol, 35% yield over four steps). MS (ESI+) for m/z 418 ($M/2+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl_3) δ 7.41 (m, 4 H), 7.21 (m, 4 H), 7.16 (m, 2 H), 4.88 (br d, 1 H), 4.60 (s, 1 H).

Step 5: The white solid from Step 4 was dissolved in MeOH and treated with conc. aq. HCl (2.4 mL, 28 mmol). To this was added Pearlman's catalyst (palladium hydroxide, 20% weight Pd, about 6 g) and the slurry was subjected to hydrogen gas (40 to 50 psi) in a Parr shaker while heating (35°C) for up to 2 h. The Parr flask was cooled to RT, purged with nitrogen, and the solids were filtered off. The filtrate was treated with TEA (6.0 mL, 43 mmol) and concentrated under vacuum to yield the title compound along with diphenylmethane (1 eq.) and the hydrochloride salt of TEA (2.2 eq.) as a free flowing crude solid (14 g total; about 59% by weight the title compound). MS (ESI+) for m/z 335 ($M/2+H$)⁺. ¹H NMR (CD_3OD) δ 4.71-4.59 (m, 2 H), 4.48 (br t, 1 H), 4.33 (d, 1 H), 4.27 (d, 1 H), 4.16 (br t, 1 H).

The product of Preparation 1 corresponds to the macrolide template of Tables 1 to 3.

Preparation 2a: 2'-acetyl-3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((1-(benzhydryl)-azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A

Step 1: To 11-deoxy-2',4"-diacetyl-10,11-didehydro-12-O-((1H-imidazol-1-yl)-carbonyl)-6-O-methyl-erythromycin A (18.8 g, 20.7 mmol) were added anhydrous MeCN (25 mL), TEA (20 mL, 144 mmol), and C-(1-benzhydryl-azetidin-3-yl)-methylamine (5.5 g, 21.8 mmol). The mixture was heated (60°C) for 7.5 h, fitted with a reflux condenser, then concentrated under a nitrogen stream with continued heating overnight to yield a solid mass. MS (ESI+) for m/z 1093 ($M+H$)⁺.

Step 2: To the crude solid from Step 1 were added EtOH (100 mL) and 2N HCl (100 mL) and the mixture was stirred at RT for 2.5 days. Due to incomplete reaction, the mixture was heated (30°C) for 16 h,

then the temperature increased slightly (to 40°C) for an additional 24 h before cooling to RT again. The solvent was reduced (under vacuum) by one half while maintaining 28°C. The resulting concentrate was extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organics were back-washed with water (20 mL), the aqueous layers re-combined, and the pH was slowly raised to 10 with satd. aq. NaHCO₃ solution whereupon the (now basic) aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 100 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under vacuum to give the title compound. MS (ESI+) for *m/z* 447 (M/2+H)⁺.

Preparation 2b: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-((azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A

Step 1: 2'-Acetyl-3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((1-(benzhydryl)-azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A (10 g, 11.2 mmol) was dissolved in DCM (75 mL) at RT. To this stirred solution were added anhydrous DMSO (10 mL, 140.8 mmol), pyridinium trifluoroacetate (7.6 g, 39 mmol), and EDC (7.5 g, 39 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at RT, then treated with satd. aq. NaHCO₃ (30 mL), water (30 mL), and the resulting mixture was extracted with DCM (4 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, concentrated under vacuum, then re-dissolved in MeOH (70 mL) and heated (40°C) for 24 h. TEA (2 mL) was added to the reaction and heating continued for another 24 h to ensure complete deacetylation. The methanolic solution was then concentrated under vacuum to a golden foam which was purified (SGC using DCM:MeOH: NH₄OH eluant in 93:7:0.4 ratio) to give 6.4 g (7.55 mmol) intermediate. MS (ESI+) for *m/z* 425 (M/2+H)⁺.

Step 2: Intermediate from step 1 (6.2 g, 7.3 mmol) was dissolved in MeOH (100 mL) and to this was added Pearlman's catalyst (palladium hydroxide, 20% weight Pd, 3 g) and the resulting slurry shaken under hydrogen pressure (Parr system, 50 psi) while heating (40°C). After 5 h more catalyst was added (8 g) and the reaction continued for 18 h but monitoring (LCMS) suggested moderate conversion to desired product. Subsequently conc. aq. HCl (2 mL) was added and the reaction continued as before for an additional 4 days until the conversion was complete. The slurry was then filtered to remove the solids and the filtrate concentrated to the title compound as a dihydrochloride salt (5.23 g, 7.28 mmol), which could be used for analog generation. MS (ESI+) for *m/z* 342 (M/2+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.59 (br d, 1 H), 4.23 (d, 1 H), 4.06 (m, 2 H).

The product of Preparation 2b corresponds to the macrolide template of Table 4.

Preparation 2c: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-erythromycin A and 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-(azetidine-1-carbonyl)-erythromycin A

Step 1: 2'-Acetyl-3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((1-(benzhydryl)-azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A (3.0 g, 3.4 mmol) was dissolved in anhydrous MeCN (15 mL) and TEA (1.4 mL, 10 mmol). Bis(N-succinimidyl) carbonate (1.29, 5 mmol) was added and the solution stirred for 24 h at RT, whereupon additional TEA (1.4 mL, 10 mmol) and bis(N-succinimidyl) carbonate (1.29, 5 mmol) were added and the reaction stirred for an additional 24 h. Additional MeCN (15 mL) was added and the resulting stock solution split into two portions (Steps 2a and 2b).

Step 2a: The major portion of the stock solution from Step 1 (24 mL) was treated with pyrrolidine (1 mL, 12 mmol) and monitored by LCMS until carbamate formation deemed complete. MS (ESI+) for *m/z* 496

(M/2+H)⁺. This solution was concentrated under vacuum, re-dissolved in MeOH (80 mL), and heated (60°C) for 20 h to remove the 2'-acetyl protecting group. Removal of the MeOH followed by purification (SGC using DCM:MeOH:NH₄OH eluant in 95:4:1 ratio) yielded purified intermediate (3.32 g). MS (ESI+) for *m/z* 475 (M/2+H)⁺.

- 5 Step 2b: The minor portion of the stock solution from Step 1 (6 mL) was treated with azetidine (1 mL, 18 mmol) and monitored as in Step 2a above. MS (ESI+) for *m/z* 489 (M/2+H)⁺. The 2'-acetyl protecting group was removed and the intermediate purified as in Step 2a above (0.32 g obtained). MS (ESI+) for *m/z* 468 (M/2+H)⁺.

- 10 Step 3a: The product from Step 2a was dissolved in MeOH (100 mL) and conc. aq. HCl (0.331 mL, 3.85 mmol). To this was added Pearlman's catalyst (palladium hydroxide, 20% weight Pd, 3.0 g). The slurry was subjected to hydrogen (40 psi) with heating (35°C) while shaken (Parr system) for 18 h. After removal of the solids the filtrate was concentrated under vacuum to yield 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-erythromycin A as a dihydrochloride salt (2.74 g). MS (ESI+) for *m/z* 385 (M/2+H)⁺.

- 15 Step 3b: The product from Step 2b was hydrogenolyzed as in Step 3a to yield 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-(azetidine-1-carbonyl)-erythromycin A as a dihydrochloride salt (0.25 g). MS (ESI+) for *m/z* 385 (M+H)⁺.

The product of Preparation 2c corresponds to a template of Table 5.

- 20 Preparation 2d: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-((2-methylpyrrolidine)-1-carbonyl)-erythromycin A was prepared according to Preparation 2c, Steps 1, 2a, and 3a, substituting 2-methylpyrrolidine for pyrrolidine in Step 2a. MS (ESI+) for *m/z* 399 (M/2+H)⁺. The product of Preparation 2d corresponds to a template of Table 5.

- 25 Preparation 2e: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-3-((2-(3-fluorophenyl)-pyrrolidine)-1-carbonyl)-erythromycin A was prepared according to Preparation 2c, Steps 1, 2a, and 3a, substituting 2-(3-fluorophenyl)-pyrrolidine for pyrrolidine in Step 2a. MS (ESI+) for *m/z* 439 (M/2+H)⁺. The product of Preparation 2e corresponds to a template of Table 5.

Preparation 3: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((3-methyl-azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A can be prepared in analogous fashion to Preparation 1 substituting C-(1-benzhydryl-3-methyl-azetidin-3-yl)-methylamine for 1-benzhydryl-azetidine-3-ylamine. MS (ESI+) for *m/z* 349 (M/2+H)⁺. The product of Preparation 3 corresponds to the template of Table 6.

- 35 Preparation 4: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((3-hydroxy-azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A can be prepared in analogous fashion to Preparation 1 substituting 3-aminomethyl-1-benzhydryl-azetidin-3-ol for 1-benzhydryl-azetidine-3-ylamine. MS (ESI+) for *m/z* 350 (M/2+H)⁺. The product of Preparation 4 corresponds to the template of Table 7.

- 40 Preparation 5a: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-((S)-pyrrolidin-3-yl)-imino)-erythromycin A: An analogous procedure to Preparation 1, Steps 1 to 4, was followed substituting (S)-1-benzyl-pyrrolidin-3-ylamine for 1-benzhydryl-azetidine-3-ylamine, giving 3-descladinosyl-11,12-

dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-((*S*)-1-benzyl-pyrrolidin-3-yl)-imino)-erythromycin A. MS (ESI+) for m/z 387 ($M/2+H$)⁺. This product (4g, 5.2 mmol) was dissolved in 4.4% formic acid in MeOH (360 mL), treated with palladium black (0.30 g) and stirred for 4 h with heating (40°C). The mixture was filtered and the filtrate was neutralized with satd. aq. NaHCO₃. The resulting mixture was concentrated under vacuum and extracted (3 x EtOAc). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under vacuum to give the title compound (3 g, 4.4 mmol). MS (ESI+) for m/z 342 ($M/2+H$)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.11 (dd, 3 H), 0.87 (t, 3 H). The product of Preparation 5a corresponds to the template of Table 8.

10 Preparation 5b: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-((*R*)-pyrrolidin-3-yl)-imino)-erythromycin A can be prepared in analogous fashion to Preparation 5a, substituting (*R*)-1-benzyl-pyrrolidin-3-ylamine for (*S*)-1-benzyl-pyrrolidin-3-ylamine. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.28 (d, 3 H), 1.17 (d, 3 H), 1.07 (d, 3 H), 0.88 (t, 3 H). The product of Preparation 5b corresponds to the template of Table 9.

15 Preparation 6a: 2'-acetyl-3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A

Step 1. The protected intermediate can be prepared in analogous fashion to Preparation 1, Step to 4, substituting (*S*)-2-aminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester for 1-benzhydryl-azetidine-3-ylamine.

20 Step 2. The crude product from Step 1 can be prepared with excess trifluoroacetic acid in dichloroethane at RT for 3 h, followed by concentration to dryness under vacuum to give the title compound as a trifluoroacetate salt. MS (ESI+) for m/z 370 ($M/2+H$)⁺. The product of Preparation 6a corresponds to the template of Table 12.

25 Preparation 6b: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(((*R*)-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A can be prepared in analogous fashion to Preparation 1, Steps 1 to 4, substituting (*R*)-2-aminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester for 1-benzhydryl-azetidine-3-ylamine, followed by Preparation 6a, Step 2. MS (ESI+) for m/z 349 ($M/2+H$)⁺. The product of Preparation 6b corresponds to the template of Table 10.

30 Preparation 7a: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(((*S*)-pyrrolidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A can be prepared in analogous fashion to Preparation 6b substituting (*R*)-3-aminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester for (*R*)-2-aminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS (ESI+) for m/z 349 ($M/2+H$)⁺. The product of Preparation 7a corresponds to the template of Table 11.

35 Preparation 7b: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(((*R*)-pyrrolidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A can be prepared in analogous fashion to Preparation 6b substituting (*S*)-3-aminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester for (*R*)-2-aminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS (ESI+) for m/z 349 ($M/2+H$)⁺. The product of Preparation 7b corresponds to the template of Table 13.

3

Preparation 8: 2'-acetyl-3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-6-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A can be made in analogous fashion to Preparation 6a, substituting 6-aminomethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester for (S)-2-aminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS (ESI+) for m/z 750 (M+H)⁺.

Preparation 8.1: 2'-acetyl-3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((piperidin-4-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A can be made in analogous fashion to Preparation 6a, substituting 4-aminomethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester for (S)-2-aminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS (ESI+) for m/z 710 (M+H)⁺.

Preparation 8.2: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-(oxycarbonyl-((4-hydroxy-piperidin-4-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A can be made in analogous fashion to Preparation 6a, Step 1, substituting 4-aminomethyl-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester for (S)-2-aminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS (ESI+) for m/z 869 (M+H)⁺. The product was then subjected to excess MeOH at RT overnight, concentrated under vacuum to dryness, re-dissolved in DCM (1 mL), and treated with excess TFA (1 mL) for 4 h at RT. After concentrating under vacuum, the residue was used for derivatization directly. MS (ESI+) for m/z 727 (M+H)⁺.

Preparation 9: 3-cyano-4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzenesulfonyl chloride

The conversion of anilines to sulfonyl chlorides followed, with minor modification, the procedures given in *J. Med. Chem.* 29, 427-433 (1986), which is fully incorporated by reference herein.

Step 1. 5-Amino-2-[1,2,4]triazol-1-yl-benzonitrile (0.40 g, 2.16 mmol) in glacial acetic acid (2.16 mL) was treated with conc. aq. HCl (0.45 mL, 5 mmol) and the mixture cooled to between 0-5 °C with an ice-water bath. Sodium nitrite (0.150 g, 2.17 mmol) was added and the slurry stirred for about 10 min.

Step 2. In a separate flask, copper(II) chloride dihydrate (1.8 g, 10.6 mmol) was treated with acetic acid (36 mL) and water (2.2 mL). Sulfur dioxide gas was then bubbled through to the saturation point (to constant mass), while keeping the system well ventilated. (The resulting mixture from this step could be used for several reactions.)

Step 3. A portion (3 mL) of the mixture from Step 2 was added to the slurry from Step 1, and the reaction flask was allowed to warm to RT overnight with constant stirring (kept ventilated). The mixture was then diluted with water and extracted with DCM repeatedly. The combined organic layers were washed with satd. aq. NaHCO₃, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under vacuum to yield the title compound (0.20 g) which was used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.06 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.39 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.19 (d, *J* = 9 Hz, 1 H).

Preparation 10: imidazo[1,2-a]pyridine-3-sulfonyl chloride

Step 1. Chlorosulfonic acid (0.170 mL, 2.55 mmol) was dissolved in chloroform (1 mL) and this solution was added dropwise to imidazo[1,2-a]pyridine (0.100 g, 0.85 mmol) in chloroform (4 mL) over 10 min. The reaction mixture was heated to reflux for 24 h, then allowed to cool to RT and concentrated to dryness under vacuum. The crude oily product was treated with diethyl ether (10 mL) and ethanol (5 mL) resulting in a white precipitate. The solid was collected by filtration, washed with EtOH and dried to yield imidazo[1,2-a]pyridine-3-sulfonic acid (0.128 mg). MS (ESI-) for m/z 131 (M-H)⁻.

Step 2. The product from Step 1 (0.10 g, 0.5 mmol) was treated with phosphorus oxychloride (3 mL) and heated to reflux overnight. The reaction mixture was cooled to RT and treated with DCM (50 mL), poured into ice-water (100 mL), and then extracted with DCM (4 x 100 mL). The organic layers were combined and dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to dryness under vacuum to give the title compound (0.10 g). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.87 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 7.57 (m, 1 H).

Preparation 11: imidazo[1,2-a]pyrimidine-2-carbaldehyde and Imidazo[1,2-a]pyrimidine-3-carbaldehyde

Imidazo[1,2-a]pyrimidine (0.30 g, 2.5 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (10.0 mL) and added to a preformed solution of phosphorous oxychloride (0.26 mL, 2.8 mmol) in anhydrous DMF (10.0 mL). The solution was allowed to stir 72 h under nitrogen at RT. The solution was then poured into water (100 mL) and residual organics extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The remaining aqueous portion was concentrated to dryness under a nitrogen stream to yield a mixture of crude imidazo[1,2-a]pyrimidine-3-carbaldehyde and imidazo[1,2-a]pyrimidine-2-carbaldehyde (0.10 g total) that was used in the subsequent reductive amination step without further purification. MS (ESI+) for *m/z* 148 (M+H)⁺. The isomers were separated by RP-HPLC after coupling to 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-((azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A.

Preparation 12: imidazo[1,2-a]pyrazine-3-carbaldehyde

Imidazo[1,2-a]pyrazine (0.30 g, 2.5 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (10.0 mL) and added to a preformed solution of phosphorous oxychloride (0.26 mL, 2.8 mmol) in anhydrous DMF (10.0 mL). The solution was allowed to stir 72 h under nitrogen at RT. The solution was then poured into water (100 mL) and residual organics extracted with diethyl ether (3x30 mL). The remaining aqueous portion was concentrated to dryness under a nitrogen stream to yield the title compound (0.050 g). MS (ESI+) for *m/z* 148 (M+H)⁺.

Preparation 13: pyrrolo[1,2-a]pyrazine-6-carbaldehyde

Step 1. Pyrrolo[1,2-a]pyrazine (1.92 g, 16.3 mmol) was dissolved in water (16 mL) and treated with conc. aq. HCl (4 mL, 46.4 mmol) and 37% wt aqueous formaldehyde (5.6 mL, 67 mmol). The solution was heated to 60°C for 4 h, allowed to cool to RT and the pH adjusted to 10. The solution was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined fractions dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness under vacuum. The organic residue was purified (SGC using DCM:MeOH:NH₄OH eluant in 96:3:1 ratio). Recovered starting material was dissolved in water (20 mL) and conc. HCl (5 mL, 0.6 mol) and formaldehyde (7 mL, 0.9 mol). The solution was heated to 60°C for 120 h, and then allowed to stir at RT for 240 h. The solution pH was then brought to 12 with sodium hydroxide solution (30% w/v aq) and extracted with EtOAc (4 x 30 mL). The organic fractions were combined, dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness under vacuum. The product was purified (SGC using DCM:MeOH:NH₄OH eluant in 95:4:1 ratio) yielding the title compound (0.46 g). MS (ESI+) for *m/z* 149 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.78 (bs, 1H).

Step 2. Pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl-methanol (0.06 g, 0.41 mmol) is dissolved in EtOAc (3 mL), treated with IBX (0.34 g, 1.2 mmol) and heated to 80°C for 3 h. The solution was allowed to cool to RT and filtered with a syringe filter frit. The solution was concentrated under a nitrogen stream to yield the title

compound (0.06 g), which was used without further purification. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.87 (s, 1H), 9.34 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.82 (d, 1H).

Preparation 14: imidazo[1,2-a]pyridine-6-carbaldehyde

5 Step 1. 1H-Imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylic acid (2.0 g, 5.1 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (30 mL) and cooled to 0°C . Ethyl chloroformate (1.30 mL, 13.6 mmol) and TEA (4.31 mL, 30.8 mmol) were added to the solution and allowed to stir 1 h as the temperature was allowed to warm to ambient levels. Ethane thiol (2.0 mL, 27 mmol) was added, and the solution allowed to stir overnight. The material was partially converted, so TEA (2.0 mL, 14 mmol) and ethyl chloroformate (7.8 mL, 82 mmol) were added and allowed to stir for 15 min, followed by the addition of more ethane thiol (80 mL, 1.1 mol). The solution was allowed to stir for 2 h and then poured into a solution of satd. aq. NaHCO_3 . The layer of DCM was removed, and the aqueous portion extracted with EtOAc (4 x 70 mL). The combined organic fractions were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The product was purified (SGC using acetone:hexanes gradient elution from ratios of 1:4 to 3:1) yielding the thioester intermediate (0.2 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 4H), 3.07 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

15 Step 2. The thioester from Step 1 (0.11 g, 0.53 mmol) was dissolved in acetone (1.0 mL) and 10% palladium on carbon (0.027g) was added, followed by triethyl silane (0.089 mL, 0.558 mmol). The mixture was allowed to stir for 1 h and another portion of triethyl silane (0.089 mL, 0.558 mmol) was added. After 1.5 h, the reaction was passed through a syringe filter and purified (SGC using acetone: hexanes gradient elution from 3:17 to 3:1) yielding the title compound (0.049 g). MS (ESI+) for m/z 147 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H).

Preparation 15: 1-pyridin-2-yl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

25 A mixture of 2-bromopyridine (3.4 mmol), 3-pyrazolecarboxaldehyde (3.2 mmol), and potassium carbonate (3.4 mmol) in anhydrous DMF (6 mL) was heated to 120°C for 24 h. The reaction was cooled to RT, diluted with water, and extracted with EtOAc (3 x). The organic layers were combined and dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated. The title compound was obtained upon purification (SGC using EtOAc:hexanes gradient eluant from 0% to 100% EtOAc).

Preparation 16: [1,8]naphthyridine-4-carbaldehyde

35 4-Methyl-[1,8]naphthyridine (0.743g, 5.15 mmol) was dissolved in dioxane (32 mL) and water (4 mL). Selenium dioxide (1.14 g, 103 mmol) was added, and the solution was heated to 80°C for 1h. Subsequently more selenium dioxide (0.020 g, 1.80 mmol) was added, the solution heated for 30 min, and then allowed to cool to RT. The solution was passed through a syringe filter to remove solids, and poured into a solution of water : satd. aq. NaHCO_3 (1:1) (60 mL). The organic layer was separated and the remaining aqueous extracted with DCM (2 x 100 mL) and (1 x 50mL). The organic fractions were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The product was purified (SGC using MeCN:hexanes in 1:1 ratio) to yield the title compound (0.63 g). MS (ESI+) for m/z 159 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.39 (s, 1H), 9.39-9.37 (m, 2H), 9.16 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H).

Preparation 17: 1-[1,8]naphthyridin-4-yl-ethanol

[1,8]Naphthyridine-4-carbaldehyde (0.300g, 1.90 mmol) was dissolved in a mixture of anhydrous toluene (10 mL) and anhydrous THF (10 mL). The solution was cooled to 0°C and methyl magnesium bromide (1.62 mL of 1.4M in THF/toluene) was added slowly and the solution stirred 1 h while allowing to warm to RT. Satd. aq. ammonium chloride was added until the solution reached a bright yellow color and precipitate was apparent. The solution was passed through a syringe filter and into water, where it was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The product was purified (SGC using MeCN:hexanes eluant in 1:1 ratio initially, then switching to DCM:MeOH:NH₄OH eluant in 89:10:1 ratio to finish the compound elution) yielding the title compound (0.079 g). MS (ESI+) for *m/z* 175 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.73 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.32 (bs, 1H), 5.58 (dd, 1H), 1.48 (s, 3H).

Preparation 18: 1-[1,8]naphthyridin-4-yl-ethanone

1-[1,8]Naphthyridin-4-yl-ethanol (1.44 g, 8.26 mmol) was dissolved in EtOAc (250 mL), treated with IBX (7.8 g, 24.8 mmol) and heated to 80°C for 6 h. The solution was cooled to RT and the solids removed by filtration. The product was purified (SGC using MeCN eluant) yielding the title compound (1.22 g). MS (ESI+) for *m/z* 173 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.13 (d, 1H), 9.03 (dd, 1H), 8.85 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H).

Preparation 19: 5-nitro-2-[1,2,4]triazol-1-yl-benzonitrile

2-Fluoro-5-nitro-benzonitrile (1.0 g, 6.0 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (6 mL), then treated with [1,2,4]-triazole (0.46 g, 6.7 mmol), cesium carbonate (2.9 g, 8.9 mmol), and heated (50°C) overnight. After cooling to RT, the mixture was treated with water and the solid title compound collected by filtration (1.14 g). MS (ESI+) for *m/z* 216 (M+H)⁺.

Preparation 20: 2-methyl-5-(4-nitro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazole

4-Nitro-benzoic acid hydrazide (1.0 g, 5.6 mmol) was heated to reflux in trimethyl orthoacetate for 4 days. After cooling to RT, the mixture was triturated with hexanes and the title compound collected by filtration (0.93 g). MS (ESI+) for *m/z* 206 (M+H)⁺.

Preparation 21: 5-amino-2-[1,2,4]triazol-1-yl-benzonitrile

5-Nitro-2-[1,2,4]triazol-1-yl-benzonitrile (1.14 g, 5.3 mmol) was dissolved in ethanol (23 mL) and satd. aq. ammonium chloride (5.3 mL) before adding indium powder (3.25 g, 28.2 mmol). The mixture was then refluxed for 3 h, cooled to RT, and the solids filtered (MeOH washed). The filtrate was diluted with water, basified with 1N NaOH (aq), and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under vacuum to yield the title compound (0.88 g). MS (ESI+) for *m/z* 186 (M+H)⁺.

Preparation 22: 2-methyl-5-(4-amino-phenyl)-[1,3,4]oxadiazole

2-Methyl-5-(4-nitro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazole (0.930 g, 4.54 mmol) was dissolved in MeOH. To this was added 10% palladium on carbon (0.06 g) and the mixture shaken under hydrogen pressure (35 psi, Parr apparatus) until the reaction was complete (LCMS monitored). The solids were filtered off and rinsed

with MeOH. The filtrate was concentrated to give the title compound (0.76 g). MS (ESI+) for m/z 176 (M+H)⁺.

Preparation 23: 4-(6-chloro-pyridazin-3-yl)-phenylamine

- 5 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylamine (0.500 g, 2.28 mmol), 3,6-dichloropyridazine (0.340 g, 2.28 mmol), sodium carbonate (0.726 g, 6.85 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.068 g, 0.059 mmol) were mixed in 1,2-dimethoxyethane (11 mL) and water (3.8 mL) under nitrogen. The reaction mixture was heated (110°C) for 12 h, cooled to RT, diluted with brine, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and
- 10 concentrated under vacuum to a crude solid which was dissolved in DCM and extracted into 1N HCl (aq). The DCM layer was discarded, and the aqueous layer was basified with 1N NaOH (aq) and re-extracted with EtOAc. The EtOAc layer was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under vacuum to give the title compound (0.395 g). MS (ESI+) for m/z 206 (M+H)⁺.

15 Preparation 24: 5-oxazol-5-yl-pyridin-3-ylamine

- Step 1. 5-(3-pyridine)-oxazole (21.2 mmol) was converted to the corresponding N-oxide with m-chloroperbenzoic acid (46.9 mmol) in chloroform (40 mL) at RT (3 h). To the reaction mixture were added calcium hydroxide (109 mmol) and DCM (250 mL), and this was allowed to stir for 45 min before filtering off the solids. The filtrate was concentrated to give the N-oxide intermediate (2.9 g, 17.9 mmol).
- 20 Step 2. Tetrabutylammonium nitrate (6.54 g, 21.6 mmol) in DCM (90 mL) was cooled in an ice-water bath under nitrogen. To this solution was added trifluoroacetic anhydride (3.0 mL, 21.6 mmol), and the resulting mixture was stirred for 20 min before adding the product of Step 1 (in 90 mL DCM) and the resulting slurry stirred in the ice-water bath initially, then allowed to warm to RT for 2 h. The mixture was then heated (40°C) for 9h, cooled to RT, and treated with satd. aq. NaHCO₃. The mixture was then
- 25 extracted with DCM (3 x 250 mL), and the combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under vacuum to give 5-(N-oxide-5-nitro-3-pyridine)-oxazole (0.73g, 3.53 mmol) after purification (SGC using MeOH:DCM in 1:10 ratio).

Step 3. 5-(N-Oxide-5-nitro-3-pyridine)-oxazole (0.159g, 0.77 mmol) from Step 2 were treated with MeOH (30 mL) and Raney nickel 2800 suspension (2 mL) and the mixture shaken under hydrogen (45 psi) for 6 h on a Parr apparatus. Filtration (Celite) yielded the title compound. MS (ESI+) for m/z 162 (M+H)⁺.

Preparation 25: quinolin-5-yl-carbamic acid phenyl ester

- 6-Aminoquinoline (0.5 g, 3.5 mmol) was treated with phenylchloroformate (0.597 g, 3.81 mmol) and TEA (1 mL) in DCM at RT for 4 h. To this were added satd. aq. NaHCO₃ and water, and the mixture was
- 35 extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under vacuum to give the title compound after purification (SGC using EtOAc:hexanes gradient eluant from 2:3 to 7:3 ratios). MS (ESI+) for m/z 265 (M+H)⁺.

Preparation 26: 1-benzhydryl-azetidin-3-ylamine

- 40 Methanesulfonic acid 1-benzhydryl-azetidin-3-yl ester (14.8 g, 47 mmol, Oakwood Products) was dissolved in anhydrous DMF (60 mL), and to this solution was added sodium azide (9.0 g, 138 mmol). The mixture was heated (80°C) for 18 h, cooled to RT, then treated with water (20 mL) and satd. aq. NaHCO₃.

(20 mL). The resulting mixture was extracted with DCM (4 x 60 mL) and the organic layer dried over Na₂SO₄. Solvent removal yielded a crude oil (11 g) that was redissolved in THF (85 mL) and treated with triphenyl phosphine (15 g, 57 mmol). After stirring at RT (30 min; gas evolution and some exotherm noted), the mixture was heated to reflux (6 h), then cooled back down to RT before adding NH₄OH (7 mL) and refluxing again (5 h). After cooling to RT, the solvent was removed and the residue treated with 3N HCl (35 mL) giving a pH 1. The resulting acidic solution was extracted with DCM (3 x 50 mL) and the organic layers were discarded. The aqueous layer was then basified with solid potassium hydroxide to pH 10 and then extracted again with DCM (3 x 75 mL). The aqueous layer was then satd. with solid sodium chloride and re-extracted with DCM (3 x 75 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield crude 1-benzhydryl-azetidin-3-ylamine (9.0 g, 37.8 mmol). MS (ESI+) for *m/z* (M+H)⁺ 239.

The following Preparation Examples illustrate the preparation of the examples of Tables 1-16, including headpiece coupling methods that were used.

15 Preparation 27 (Example 1.20): 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1,8-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A

The final crude solid from Preparation 1 (1.20 g, 1.06 mmol 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A) was treated with anhydrous THF (10 mL), 1,8-naphthyridine-4-carbaldehyde (0.20 g, 1.3 mmol), TEA (0.44 mL, 3.2 mmol), acetic acid (0.095 mL, 1.6 mmol), powdered 4 angstrom molecular sieves (3 g), and the slurry heated with stirring for 4 h at 47°C. At this point, sodium triacetoxyborohydride (0.33 g, 1.6 mmol) was added and heating was continued for another 30-60 min before removing the heat source and allowing the reaction flask to come to RT overnight with continuous stirring. The reaction mixture was then diluted with DCM and filtered to remove solids. To the filtrate were added satd. aq. NaHCO₃ (15 mL) and water (15 mL), and the resulting mixture was extracted with DCM (5 x 30 mL). The solid filtrant was rinsed into a separatory funnel and extracted as the filtrate was. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under vacuum.

Purification (SGC using DCM:MeOH:NH₄OH gradient eluant in 96:4:0.5 to 93:7:0.5 ratios) yielded the title compound (0.557 g after conversion to the di-formate salt in MeOH with excess formic acid and concentration under vacuum).

30 Preparation 28: 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(S)-(1,8-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A (Example 1.23); and 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(R)-(1,8-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A (Example 1.25);

35 The final crude solid from Preparation 1 (4.21 g, 3.72 mmol 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A) was treated with anhydrous THF (35 mL), 1-[1,8]naphthyridin-4-yl-ethanone (0.7 g, 4.07 mmol), acetic acid (0.33 mL, 5.8 mmol), TEA (1.55 mL, 11.1 mmol), and powdered 4 angstrom molecular sieves (4.5 g), and the slurry was heated with stirring for 4 h at 49°C. At this point, sodium triacetoxyborohydride (2.35 g, 11 mmol) was added, and heating was continued for another hour before removing the heat source and allowing the reaction flask to come to RT overnight with continuous stirring. The solids were then filtered off and to the filtrate were added satd. aq. NaHCO₃ (15 mL) and water (15 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was re-extracted

with DCM (5 x 40 mL). The solid filtrant was rinsed into a separatory funnel and extracted as the filtrate was. The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under vacuum to give 4 g of a crude mixture of diastereomers.

5 The diastereomers were separated portionwise (RP-HPLC using gradient from 8 to 30% A in B over 10 min). The more polar peak (Peak 1) eluted at 4.00 min (1.1 g collected) and the less polar peak (Peak 2) just after at 4.38 min (1.0 g collected). Peak 1 can be recrystallized from EtOAc, MeOH, MeOH/water, EtOH, EtOH/water, IPA, or water/water. Using EtOAc recrystallization suitable crystals were obtained for X-ray spectroscopic analysis and the structure unambiguously identified as 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(*R*)-(1,8-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A (Example 1.25).
10 (Example 1.25). Peak 2 was identified as 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(*S*)-(1,8-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A (Example 1.23) by inference.

15 Preparation 29 (Example 1.33): 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1,8-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A

Step 1: The free base of 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1,8-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A (0.10 g, 0.12 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (1.5 mL). TEA (0.069 mL, 0.50 mmol) and acetic anhydride (0.015 mL, 0.16 mmol) were added and the reaction allowed to sit overnight. To the mixture was added satd. aq. NaHCO_3 and water
20 (1:1) and the organic layer separated. The aqueous layer was re-extracted with DCM (3 x 2 mL) and the combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under vacuum to give crude intermediate.

Step 2: The intermediate from Step 1 was dissolved in anhydrous DMF (3 mL) and anhydrous toluene (3 mL), and cooled in a dry ice/acetone bath while keeping under nitrogen positive pressure. Solid
25 potassium bis(trimethylsilyl)amide (0.042 g, 0.21 mmol) was weighed under nitrogen and quickly added to the cooled solution, which was subsequently allowed to stir while cooling for 1 h. Solid [1-(chloromethyl)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)] (0.062 g, 0.176 mmol) was then added and the reaction allowed to warm to RT for 1 h. DCM (20 mL) was added followed by satd. aq. NaHCO_3 (5 mL) and water (5 mL) and the layers separated. The aqueous layer was re-extracted with DCM (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum.

Step 3: The crude product from Step 2 was dissolved in MeOH (100 mL) and heated (32°C) overnight. After concentrating under vacuum, the crude mixture was purified by RP-HPLC to give the title compound (0.023 g, 0.028 mmol).

35 Preparation 30 (Example 2.06): 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(*N*-quinolin-5-yl)-aminocarbonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A

The final crude solid from Preparation 1 (0.076 g, 0.067 mmol) was treated with TEA (1.0 mL) and quinolin-5-yl-carbamic acid phenyl ester (0.030 g, 0.113 mmol) in anhydrous MeCN and heated (50°C) overnight. The reaction mixture was taken to dryness under vacuum and purified (RP-HPLC) to give the title
40 compound.

Preparation 31 (Example 3.15): 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(imidazo[1,2-a]pyridine-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A

The final crude solid from Preparation 1 (0.20 g, 0.18 mmol) was treated with anhydrous MeCN (5 mL), followed by TEA (0.076 mL, 0.54 mmol), and imidazo[1,2-a]-pyridine-3-sulfonyl chloride (0.039 g, 0.18 mmol). The reaction was stirred at RT for 3 h, then treated with satd. aq. NaHCO₃ (15 mL), water (15 mL), and extracted with DCM (4 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under vacuum. Purification by RP-HPLC yielded the title compound (0.055 g, 0.065 mmol).

Preparation 32 (Example 4.34): 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-((1-(quinoline-8-carbonyl)-azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A

Step 1: Quinoline-8-carboxylic acid (0.182 g, 1.05 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (3 mL) with DMF (0.025 mL) added. To this were added oxalyl chloride (0.526 mL of 2M solution in dichloromethane, 1.05 mmol), which was allowed to stir for 15 min at RT, followed by TEA (0.550 mL, 3.9 mmol) and N-hydroxysuccinimide (0.140 g, 1.22 mmol). The reaction was stirred for an additional 30 min, then treated with water (10 mL), satd. aq. NaHCO₃ (10 mL), and then extracted with DCM (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to dryness and re-dissolved in anhydrous THF (8 mL) and TEA (0.550 mL, 3.9 mmol) to be used as a stock solution for Step 2 below.

Step 2: 3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-((azetidin-3-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A dihydrochloride salt from Preparation 2a (0.050 g, 0.073 mmol) was treated directly with the stock solution prepared in Step 1 above (2 mL) and allowed to react for 15 min at RT before treating with water (15 mL), satd. aq. NaHCO₃ (10 mL), and subsequently extracting with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and purified (SGC using DCM:MeOH eluant in 9:1 ratio) to give the title compound (0.022g, 0.026 mmol). MS (ESI+) for *m/z* 420 (M/2+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.94 (br d, 1 H), 8.37 (br t, 1 H), 8.02 (br d, 1 H), 7.76 (br d, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.56 (m, 1 H).

Preparation 33 (Example 10.14): 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-((1-(pyrazolo[1,5-a]pyridine-2-carbonyl)-(R)-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A

Step 1. Pyrazolo[1,5-a]pyridine-2-carboxylic acid (0.228 g, 1.41 mmol), EDC (0.455 g, 2.38 mmol), HOBT (0.328 g, 2.38 mmol), and 2'-acetyl-3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(((S)-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A trifluoroacetate salt from Preparation 6 (0.80 g) were mixed in anhydrous DMF (7 mL) at RT overnight, then heated (45°C) for 2 days. The reaction mixture was treated with satd. aq. NaHCO₃, water, and extracted with DCM repeatedly. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated under vacuum to dryness.

Step 2. The crude product from Step 1 was re-dissolved in MeOH and heated (40°C) for 3 h to remove the 2'-acetyl group and give the title compound after RP-HPLC purification.

Preparation 34 (Example 12.11): 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-((1-(quinoline-5-carbonyl)-(S)-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A

Step 1. Quinoline-5-carboxylic acid (0.04 g, 0.23 mmol) was placed in anhydrous MeCN (1.5 mL) and treated with TEA (0.078 mL, 0.56 mmol) followed by O-(N-succinimidyl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.056 g, 0.185 mmol) and the mixture allowed to stir for 3 h.

Step 2. 3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(((R)-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-imino)-erythromycin A trifluoroacetate salt from Preparation 6b (0.075 g, 0.081 mmol) in anhydrous MeCN was added to the mixture from Step 1 and the resulting mixture stirred overnight.

Step 3. To ensure the cleavage of any undesired 2'-esters during Step 2, the reaction mixture (from Step 2) was taken to dryness under a nitrogen stream and re-dissolved in MeOH, then heated (60°C) for 1.5 h. Purification (RP-HPLC) gave the title compound (0.006 g).

Preparation 35 (Example 1.107): 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((3-chloro-quinolin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A

Step 1: 3-Chloro-4-methylquinoline (0.10 g, 0.56 mmol; *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* 1988, 127, 29), N-bromosuccinimide (0.200 g, 1.13 mmol), and benzoyl peroxide (0.040g, 0.168 mmol) in 3 mL carbon tetrachloride were heated in a sealed tube at 85°C for 2.5 h. Water (3 mL) was added and the product was extracted with DCM (3x 3 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The LC-MS of the remaining solid indicated it was approximately a 60:40 mixture of 3-chloro-4-bromomethylquinoline and the starting material. MS (ESI+) for *m/z* 257 (M+H)⁺.

Step 2: This crude product (0.34 mmol), the final crude solid from Preparation 1 (0.22 g, 0.34 mmol), TEA (0.087 mL, 0.67 mmol) in 2 mL MeCN were heated in a microwave reactor at 90 °C for 6 min. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified (RP-HPLC) to give the title compound (0.050 g, 0.059 mmol).

Preparation 36: 4-bromomethyl-3-methoxy-[1,5]naphthyridine

Step 1: 3,5-Dibromo-4-methylpyridine (100 mg) was placed in a microwave tube, followed by CuI (0.01 eq.), cesium carbonate (2 eq.) and 1,10-phenanthroline (0.02 eq.) in 2ml MeOH. The mixture was heated at 160°C for 2 h under microwave irradiation. The reaction mixture was partitioned between aqueous satd. NaHCO₃ and EtOAc, and the EtOAc layer dried over Na₂SO₄. The crude intermediate was 3-bromo-5-methoxy-4-methylpyridine purified by SGC (EtOAc/Hexanes). MS (ESI+) for *m/z* 201 [M + H]⁺.

Step 2: 3-Bromo-5-methoxy-4-methylpyridine (0.76 g) was placed in a single neck round bottom flask with NaOtBu (1.4eq), BINAP (0.8eq), Pd₂(dba)₃ (0.25eq), and benzhydrylideneamine (1eq) in toluene 20 ml, and refluxed at 150°C for 4 h. The reaction was partitioned between water and EtOAc, and the EtOAc layer dried over Na₂SO₄. The product was purified by SGC (EtOAc/ Hexane) affording 5-methoxy-4-methyl-N-(diphenylmethylene)pyridine-3-amine. MS (ESI+) for *m/z* 302 [M + H]⁺.

Step 3: To 5-methoxy-4-methyl-N-(diphenylmethylene)pyridine-3-amine (0.7g) in a single neck round bottle flask, was added 14 ml of 1N HCl/THF (1:1) and the resulting mixture heated at 55°C for 1 h. The reaction was basified with 1N NaOH to pH9, extracted with DCM, dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness under vacuum affording 5-methoxy-4-methyl-pyridin-3-ylamine. MS (ESI+) for *m/z* 139 [M + H]⁺.

Step 4: To 3-methoxy-4-methyl-1,5-naphthyridine (0.26g) dissolved in carbontetrachloride (6 ml) was added N-bromosuccinimide (1.2eq) and benzoyl peroxide (0.3eq) and heated at 80°C for 4 h. The reaction was partitioned between satd. NaHCO₃ and DCM, and the DCM layer then dried over Na₂SO₄ to give the title compound (120 mg) after concentration. MS (ESI+) for *m/z* 252 [M + H]⁺.

Preparation 37: 8-methoxyquinoxaline-5-sulfonyl chloride

Step 1: 2,3-Diaminophenol (2 g) in 10 ml acetic acid and 20 ml 4M sodium acetate and a solution of oxalaldehyde (4.8 g) dissolved in 20 ml water were combined and the resulting mixture was heated at 60°C for 1.5 h. After cooling to RT water (100 ml) was added and the mixture extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated to give quinoxalin-5-ol. MS (ESI+) for *m/z* 147 [M + H]⁺.

5 Step 2: To quinoxalin-5-ol (0.43 g) dissolved in DMF (6 ml) was added K₂CO₃ (2.5 eq.) and KI (0.2 eq.). To this mixture was then added dropwise iodomethane (1.2 eq.). The resulting mixture then heated to 50°C overnight. The reaction mixture was subsequently partitioned between satd. NaHCO₃ and EtOAc, the EtOAc layer backwashed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness under vacuum. The crude material was then purified by SGC (MeOH:DCM) affording 5-methoxyquinoxaline. MS
10 (ESI+) for *m/z* 160 [M + H]⁺.

Step 3: 5-Methoxyquinoxaline was converted to the title compound by the method of Preparation 10. MS (ESI+) for *m/z* 259 [M + H]⁺.

Preparation 38: 7-bromo-pyridol[2,3-b]pyrazine-8-carbaldehyde

15 2-Amino-5-bromo-4-methyl-3-nitropyridine (1.63 g, 7.0 mmol; Combi-Blocks) was partially dissolved in MeOH (240 mL) in a Parr shaker flask, and to this was added PtO₂ catalyst (29 mg) before subjecting it to H₂ (45 psi) with shaking at RT for 1 h. More catalyst was added (30 mg) and hydrogenolysis continued an additional 2 h before removal of the solids by filtration. The filtrate was concentrated to yield crude 5-bromo-2,3-diamino-4-methyl-3-nitropyridine (1.5 g). MS (ESI+) for *m/z* 203 (M+H)⁺. This was subsequently
20 converted to the title compound following analogous methods in Preparation 37 Step 1 and Preparation 16. MS (ESI+) for *m/z* 239 (M+H)⁺.

Preparation 39: 3-chloro-[1,8]naphthyridine-4-carbaldehyde

25 Step 1: 4-Methyl-pyridin-2-ylamine (30 g, 0.28 mol) was dissolved in DCM (300 mL) and treated with TEA (41 mL) followed by trimethylacetyl chloride (38 mL) via a dropping funnel over 30 min. The mixture was allowed to stir overnight at RT, then poured into a separatory funnel with water (100 mL) and satd. aq. NaHCO₃ (75 mL). The organic layer was extracted, washed with satd. aq. NaHCO₃ (75 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to give solid 2,2-dimethyl-N-(4-methyl-pyridin-2-yl)-propionamide (42 g, 0.22 mol). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.09 (m, 2 H), 7.93 (br s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 2.33 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

30 Step 2: 2,2-Dimethyl-N-(4-methyl-pyridin-2-yl)-propionamide (42 g, 0.22 mol) from Step 1 was placed in a 3-neck 3 L flask fitted with an overhead stirrer. To this was added water (650 mL), then Na₂HPO₄ (78 g, 0.55 mol), followed by DCM (220 mL). The mixture was stirred and cooled in an ice-bath to 0°C, then chlorine gas was bubbled slowly through a sparge-frit. The reaction was monitored by TLC (EtOAc/hexanes 1/1), and found to be complete after 80 min. The reaction mixture was poured into a
35 separatory funnel and extracted. The aqueous layer was re-extracted with DCM (2 x 100 mL). The combined layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to a crude solid product which was recrystallized from hexanes to yield the purified N-(5-chloro-4-methyl-pyridin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamide (41 g, 0.18 mol). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 2.35 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

40 Step 3: N-(5-chloro-4-methyl-pyridin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamide (18.3 g, 0.081 mol) from Step 2 was placed in a flame-dried three-neck 1L flask fitted with an overhead stirrer, under nitrogen. To this solid was added anhydrous diethyl ether (170 mL) and the mixture stirred until a solution, whereupon it was cooled in a dry ice/acetone bath for 20 min (slurry formed). To the resulting slurry was dropped in tert-butyl

lithium (1.7 M in pentane, 100 mL) via cannula over an 8 min period. The flask was removed from the cooling bath and allowed to stir until it reached RT, at which time 3-dimethylamino-propenal (10 mL, 0.10 mol) was added neat. The resulting mixture was stirred overnight at RT under a nitrogen stream; by morning a dry powder resulted. To this was added water (80 mL) followed by slow addition of conc. HCl (40 mL) while cooling the flask in an ice/water bath. After the acid addition, the ice bath was removed and the flask was heated to 80°C for 1h, cooled in an ice/water bath and treated with NaOH (solid pellets) until basic. The basic aqueous mixture was subsequently extracted with DCM (4 x 100 mL) – patience and brine were required to help break the resulting emulsions. The combined extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to yield crude product, which was further purified by SGC (EtOAc eluant) to yield pure 3-chloro-4-methyl-[1,8]naphthyridine (10 g, 0.056 mol). Note: owing to weak UV activity, it was found more efficacious to monitor column fractions with MS rather than UV. MS (ESI+) for *m/z* 179 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.06 (m, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.51 (m, 1H), 2.72 (s, 3H).

Step 4: 3-Chloro-4-methyl-[1,8]naphthyridine (3.0 g, 16.7 mmol) from Step 3 was dissolved in 4:1 dioxane:water (30 mL) and selenium dioxide (5.9 g, 50.4 mmol) was added. The reaction mixture was heated (110°C) for 2.5 h, cooled to RT, poured into satd. aq. NaHCO₃ (30 mL) and water (10 mL). The mixture was subsequently treated with DCM (80 mL) and the solids filtered off through Celite and rinsing the filter cake with DCM. After separating the aqueous and organic layers, the aqueous phase was re-extracted with DCM (4 x 80 mL) and the combined organics were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude product was chromatographed by SGC (MeCN eluant) to yield the title compound 3-chloro-[1,8]naphthyridine-4-carbaldehyde (1.0 g, 5.2 mmol). Note: owing to weak UV activity, it was found more efficacious to monitor column fractions with MS rather than UV, as in Step 3. MS (ESI+) for *m/z* 193 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.79 (s, 1H), 9.28 (dd, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.14 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H).

Preparation 40: 2-cyclopropyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carbaldehyde

2-Cyclopropyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (100 mg, 0.58 mmol; from EP0420237 A1) was treated with SeO₂ (160 mg, 1.44 mmol) in 6 ml of dioxane:water (4:1) and subjected to microwave irradiation (300W, normal absorbance) at 180°C for three 20 min intervals. The mixture was subsequently treated with satd. aq. NaHCO₃ (25 ml) and water (25 ml) and the solids were removed by filtration through Celite, rinsing with DCM. The filtrate was extracted with DCM (4 x 50 mL) and the combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to dryness to yield the crude title compound. MS (ESI+) for *m/z* 188 (M+H)⁺.

Preparation 41: 3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carbaldehyde

Step 1: 4-Methyl-pyridine-2,3-diamine (1.0 g, 8.12 mmol) was treated with formic acid (15 mL) and heated to reflux for 3 h. After cooling to RT, the solution was concentrated under a nitrogen stream over 48 h, then diluted with DCM (30 mL) before filtering out the solids in a Buechner funnel. The filtrate was concentrated and the crude product chromatographed by SGC (DCM:MeOH:NH₄OH = 90:10:1 as eluant) to yield purified 7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (0.325 g, 2.44 mmol). MS (GCMS) for *m/z* 133 (M)⁺.

Step 2: 7-Methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (2.0 g, 15 mmol) was dissolved in acetone (60 ml) and treated with freshly ground KOH (4.21 g) followed by dropwise addition of iodomethane (10 ml). After 10 min, the reaction mixture was poured into satd. aq. NaHCO₃ (25 ml) in water (25 ml) and extracted with DCM (4 x 80 ml). The organic layers were combined and dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated.

SGC (DCM:MeOH:NH₄OH = 96:4:1 as eluant) yielded 3,7-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (1.05 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

Step 3: Oxidation with SeO₂ as described in Preparation 16 yielded the title compound. MS (ESI+) for *m/z* 162 (M+H)⁺.

5

Preparation 42: 6-chloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carbaldehyde

Step 1: N-(5-chloro-4-methyl-pyridin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamide (3.0 g, 13.2 mmol) from Preparation 39 Step 2 was treated with concentrated sulfuric acid (19 ml) and allowed to stir for 30 min before cooling in an ice-water bath to between 0-10°C and adding fuming red nitric acid (0.67 ml) over a 10 min period. The reaction mixture was heated (35°C) overnight, then diluted with water (40 ml) and extracted with DCM (6 x 50 ml). The DCM was removed under vacuum and the residue was re-dissolved in conc. HCl (20 ml) and heated to 40°C for 18 h, then 100°C for 4 h, and finally 50°C for 18 h. The mixture was cooled to RT, diluted with water (50 ml), and extracted with DCM (5 x 40 ml). The aqueous layer was treated with 30% (w/v) NaOH aq. until the pH = 12, then extracted with DCM (6 x 60 ml). These latter extracts were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield 5-chloro-4-methyl-3-nitro-pyridin-2-ylamine (1.0 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 5.93 (br s, 2H), 2.49 (s, 3H).

Step 2: The material from Step 1 (1.0 g) was dissolved in MeOH (300 ml) and PtO₂ (40 mg) was added. The mixture was subjected to hydrogen (50 psi) in a Parr shaker for 3.5 h, then filtered through Celite and to the filtrate was added conc. HCl (1 ml) before concentrating to yield 5-chloro-4-methyl-pyridine-2,3-diamine hydrochloride (1 g). NMR (CDCl₃) δ 7.39 (s, 1H), 2.29 (s, 3H).

Step 3: The material from Step 2 (1 g) was dissolved in phosphoric acid (20 ml), then added to formic acid (10 ml) and heated (130°C) for 1 h, and then cooled to RT for 3 d. The reaction mixture was then poured into ice (200g) and the pH adjusted with 30% (w/v) aq. NaOH until solids formed. The solids were removed via filtration and rinsed with water. The filtrate (aqueous) was concentrated to dryness and extracted with hot EtOH repeatedly. The EtOH extracts were combined and concentrated to solids (3g). The solids were extracted with hot MeCN (4 x 80 ml); the combined MeCN extracts were cooled to RT and solids precipitated. The precipitates were filtered (Celite) and the filtrate was concentrated to yield 6-chloro-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (0.278 g). MS (ESI+) for *m/z* 168 (M+H)⁺.

Step 4: The product from Step 3 (0.278 g) was subjected to SeO₂ oxidation as in Preparation 16, yielding the title compound (69 mg). MS (ESI+) for *m/z* 182 (M+H)⁺.

35

Preparation 43: 4-bromomethyl-quinoline-3-carbonitrile

4-Methyl-quinoline-3-carbonitrile (*Arch. Pharm.* 1989, 322, 511) was brominated according to the procedure used in Preparation 36, Step 4. MS (ESI+) for *m/z* 249 (M+2)⁺.

Preparation 44: 3-methyl-quinoline-4-carbaldehyde

Step 1: 2-Chloro-3-methyl-quinoline-4-carbonyl chloride (200 mg) was synthesized as reported (*Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 779) and dissolved in THF (4 ml) and treated with sodium borohydride (189 mg, 5.0 mmol) under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 1 h, diluted with water, extracted three times with DCM, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum to provide 174 mg of crude alcohol. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.62 (s, 3H). LCMS (ESI+) for *m/z* 208 (M)⁺, 210 (M+2)⁺.

Step 2: A mixture of 170 mg of the alcohol from Step 1 (0.819 mmol), 30 mL of EtOH, 0.35 mL of TEA (2.5 mmol) and 100 mg of 10 % Pd/C was shaken under 15 psi of hydrogen for 30 min, filtered through Celite with MeOH and evaporated under vacuum. The resulting residue was partitioned between water and DCM, extracted three more times with DCM, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum to provide 128 mg of the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.51 (s, 3H). LCMS (ESI+) for m/z 174 (M+H)⁺.

Preparation 45: 8-methoxyquinoline-5-carbaldehyde

Step 1: 5-(Hydroxymethyl) quinolinol (6.7 g, 38 mmol) was dissolved in DMF (38 mL) and treated with potassium carbonate (16 g, 116 mmol) followed by methyl iodide (2.9 mL, 6.8 g, 48 mmol). The mixture was allowed to stir overnight at RT, then poured into a separatory funnel with water and extracted 3x DCM. The organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated to give solid 5-hydroxymethyl-8-methoxyquinoline (6.5 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.97 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.09 (s, 3H).

Step 2: 5-Hydroxymethyl-8-methoxyquinoline (6.5 g, 34 mmol) from Step 1 was dissolved in 250 mL of DCM and treated with 24g of manganese dioxide. After stirring for 24 h, the mixture was treated with an additional 6g of manganese dioxide and stirred for 24 h. The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under vacuum to afford 6g of the title compound as a brown solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.2 (s, 1 H), 9.69 (d, 1 H), 9.01 (d, 1 H), 8.01 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.19 (s, 3H).

Preparation 46: 3-methoxyquinoline-4-carbaldehyde

Step 1: Methyl 3-hydroxycinchoninate, (*J. Org. Chem.* 1953, 18, 552) (1.53 g, 7.54 mmol), potassium carbonate (1.15 g, 8.29 mmol) in acetone (11 ml) was treated with methyl iodide (470 uL, 7.54 mmol) was stirred at RT under nitrogen overnight. The mixture diluted with water and extracted into DCM and washed with satd. sodium thiosulfate solution. The organics were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Material purified by SGC (Combi flash, 10-50% EtOAc-hexanes over 40 minutes) gave methyl 3-methoxycinchoninate. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (s, 1H). MS (ESI+) for m/z 218 (M+H)⁺.

Step 2: Methyl 3-methoxycinchoninate (427 mg, 1.96 mmol) in toluene (3.9 ml) cooled to -78°C under nitrogen atmosphere. DiBAL-H 1M in toluene (5.9 ml, 5.9 mmol) added dropwise over 5 min. Reaction quenched with water (3.9 ml) and warmed to RT, alternating portions of magnesium sulfate and NaHCO₃ added and EtOAc added. Solids filtered and washed with EtOAc then concentrated gave intermediate alcohol (339 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

Step 3: The product from Step 2 (339 mg, 1.79 mmol) was dissolved in DCM (1.8 ml) and treated with Dess-Martin periodinane (760 mg, 1.79 mmol) at RT. After completion the mixture was diluted with DCM and washed with sat. NaHCO₃ solution. Organics were then dried over Na₂SO₄ and concentrated. Material was purified by SGC (0-100% EtOAc:hexanes over 45 minutes) yielding yellow solid (264 mg). MS (ESI+) for m/z 188 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H), 9.02 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 4.21 (s, 3H).

Preparation 47: 3-methoxy-[1,8]-naphthyridine-4-carbaldehyde.

Step 1: N-(5-amino-4-methyl-pyridin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamide (WO 9614844) (5.38g, 25.96 mmol) dissolved in tetrafluoroboric acid 48% in water (90 ml) and cooled to -10°C in a brine/ice bath. Sodium nitrite (2.33 g, 33.74 mmol) in water 40 ml was added dropwise to the solution over 25 min. The solids were collected by filtration and washed with cold diethyl ether. Solids were then transferred to flask and heated in MeOH (85 ml) open to air at 55-60°C overnight. Solvent was removed under vacuum and the crude material dissolved in EtOAc and washed with NaHCO₃ solution. The organics were dried over Na₂SO₄ and concentrated after filtration. The intermediate was purified by SGC and eluted with EtOAc:hexanes 0 to 25% over 30 minutes furnished 3.16 g N-(5-methoxy-4-methyl-pyridin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamide. MS (ESI+) for *m/z* (M+H)⁺ 223. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, NH), 7.68 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.62 (s, NH₂), 1.30 (s, 9H).

Step 2: The material from Step 1 was converted to 3-methoxy-4-methyl-[1,8]naphthyridine by the method in Preparation 39 Step 3. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.98 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

Step 3: The material from Step 2 was converted to 3-methoxy-[1,8]naphthyridine-4-carbaldehyde by the method in Preparation 16. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.84 (s, 1H), 9.42 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 4.25 (s, 3H).

Preparation 48: 4-methyl-[1,8]naphthyridine

4-Methyl-pyridin-2-ylamine was converted to 4-methyl-[1,8]naphthyridine according to known methods (*Chem. Pharm. Bull.* 1971, 19, 1751). *m*-Nitrobenzene sodium sulfonate (202 g, 897 mmol) was weighed into a 3L 3-necked flask equipped with an overhead stirrer, and the flask immersed in an ice-water bath before adding conc. sulfuric acid (260 ml), glycerol (145 ml, 1987 mmol), 4-methyl-pyridin-2-ylamine (50 g, 463 mmol), and finally water (260 ml). The mixture was heated to 120°C for 8 h, then cooled to RT to yield a chocolate brown slurry. Sodium hydroxide (20 N aq) was added slowly with cooling (such that the temperature did not exceed 40°C) until pH approximated 10. The resulting sludge was filtered through Celite and the filtrate extracted with DCM (3 x 100 ml). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum to a black oil. The desired product (7.32 g, 50.8 mmol) was isolated by SGC (DCM:MeOH 95:5).

Preparation 49: 3-bromo-[1,8]naphthyridine-4-carbaldehyde

Step 1: 2-Amino-5-bromo-4-methylpyridine furnished 3-bromo-4-methyl-[1,8]-naphthyridine using the analogous method in Preparation 48. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.11 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).

Step 2: A mixture of 3-bromo-4-methyl-[1,8]-naphthyridine (1.5 g, 6.7 mmol), dioxane (16 mL) and water (0.6 mL) was treated with selenium dioxide (3.0 g, 27 mmol) and stirred at 80°C for 1 h. The mixture was cooled to RT, diluted with satd. aq. NaHCO₃, extracted 3x with EtOAc, and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Filtration through a pad of silica gel eluting with EtOAc gave 0.70 g of the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.62 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 1.18 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H).

40

Preparation 50: 2-methoxy-1-[1,8]naphthyridin-4-yl-ethanone

Step 1: 1-[1,8]Naphthyridin-4-yl-ethanone from Preparation 18 (250 mg, 1.45 mmol), 2,6-lutidine (0.254 ml, 2.18 mmol) in DCM (3.6 ml) was treated with trimethylsilyl triflate (0.276 ml, 1.53 mmol) and allowed to stir at RT overnight. Mixture diluted with DCM and washed with satd. NaHCO_3 . Organics dried over Na_2SO_4 and concentrated, furnished 350 mg 4-(1-trimethylsilyloxy-vinyl)-[1,8]-naphthyridine as an oil. MS (ESI+) for m/z 245 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Step 2: To a suspension of iodobenzene (347 mg, 1.57 mmol), in MeOH (7.2 ml) in an ice bath was added borontrifluoride diethyletherate (0.200 ml, 1.57 mmol) followed by 4-(1-trimethylsilyloxy-vinyl)-[1,8]-naphthyridine from Step 1 (350 mg, 1.43 mmol) in minimum amount of MeOH. The reaction mixture was warmed to RT overnight and then quenched with solid NaHCO_3 and diluted with water. Iodobenzene was extracted with EtOAc and the desired material re-extracted with DCM 2x. The organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated to an orange oil (110 mg), which consisted of a 2:3 mixture of starting material and desired title compound. MS (ESI+) for m/z 203 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparation 51: 5-bromomethyl-quinoline-8-carbonitrile

Step 1: 5-Bromo-2-methylbenzenamine (*J. Fluorine Chem.* 2002, 116, 173) (8.9 g, 48 mmol) was treated with water (27 mL), concentrated sulfuric acid (27 mL), glycerol (19g, 206 mmol), 3-nitrobenzenesulfonic acid sodium salt (21 g, 23 mmol) and was heated to 120 °C for 8 h, then to 150 °C for 4 h. The mixture was cooled to RT, quenched with ice, cautiously basified with solid sodium hydroxide and buffered with solid NaHCO_3 . The mixture was extracted twice with EtOAc, and the organic layers dried over Na_2SO_4 , and concentrated. Purification by SGC (Combiflash, 5-40% EtOAc-hexanes over 40 minutes) gave 5.33 g of 5-methyl-8-bromoquinoline. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.05 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 2.65 (s, 3H).

Step 2: 5-Methyl-8-bromoquinoline (01.5 g, 6.78 mmol) was treated with $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.62g 0.67 mmol), diphenylphosphinoferrocene (0.752 g, 1.36 mmol), zinc cyanide (2.77 g, 23.7 mmol), cuprous iodide (0.064 g, 0.34 mmol) and degassed DMF (45 mL, purged with nitrogen prior to use) in a Schlenk flask under nitrogen. The mixture was heated to 80°C overnight. After cooling to RT, the mixture was poured into 4:1:4 sat ammonium chloride:ammonium hydroxide(37%): water (90ml), extracted 3x with EtOAc, and the organic layers dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The material was purified by SGC and eluted with 5-45% EtOAc:hexanes over 30 minutes to afford 1.05 g of 5-methylquinoline-8-carbonitrile. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.10 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 2.76 (s, 3H).

Step 3: The material from Step 2 was brominated according to the method of Preparation 36 Step 4, yielding the title compound. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.16 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 4.88 (s, 2H).

Preparation 52: 4-formyl-quinoline-8-carbonitrile

Step 1: 2-Bromoaniline (5.16 g, 30 mmol) dissolved in acetic acid and conc. sulfuric acid was treated with a solution of methyl vinyl ketone in acetic acid. The reaction mixture heated to 90°C for 14 h. The cooled mixture was poured into water and basified with sodium hydroxide and extracted into EtOAc. The organics were dried over Na_2SO_4 , and concentrated the purified by SGC (Combiflash 0-100% EtOAc: hexanes over 30 minutes) followed by recrystallization from hot hexanes furnished 4-methyl-8-

bromoquinoline (2.3 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.92 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.71 (s, 3H).

Step 2: 4-Methyl-8-bromoquinoline (0.1 g, 0.47 mmol) was treated with $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.049 g, 0.047 mmol), diphenylphosphinoferrocene (0.052 g, 0.094 mmol), zinc cyanide (0.19 g, 1.6 mmol), cuprous iodide (0.005 g, 0.024 mmol) and degassed DMF (2.3 mL, purged with nitrogen prior to use) in a Schlenk flask under nitrogen. The mixture was heated to 80 °C for 2 h. After cooling to RT, the mixture was diluted with water, extracted 3x with EtOAc, and the organic layers dried over Na_2SO_4 , and concentrated to afford 0.1 g of 5-methylquinoline-8-carbonitrile. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.89 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 2.70 (s, 3H).

Step 3: The material from Step 2 was converted using Preparation 16 to the title compound. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.43 (s, 1H), 9.40 (d, 1H), 9.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.80 (t, 1H).

Preparation 53: 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2 λ^6 -benzof[c]thiophene-5-carbaldehyde

Step 1: A solution of methyl 3,4-bis(bromomethyl)benzoate (997 mg, 3.10 mmol) in EtOH (16 ml) and water (4 ml) was treated with sodium sulfide nonahydrate (745 mg, 3.10 mmol). The solution was heated to reflux for 2 h with rapid stirring, then cooled to RT. The mixture was then concentrated to dryness under vacuum, and the residue was suspended in DCM (50 ml). The slurry was filtered and the sc washed with additional DCM. The filtrate was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford methyl 2,1-dihydrobenzothiophene-5-carboxylate (581 mg) as a yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88–7.94 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI+) for m/z 197 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Step 2: A solution of sulfide from Step 1 (577 mg, 2.97 mmol) in DCM (24 ml), MeOH (24 ml) and water (16 ml) was treated with oxone (2.37 g, 3.85 mmol, 1.3 equiv), and the reaction stirred at RT overnight. The mixture was then filtered through a pad of Celite, and the pad washed with additional DCM (2 x 20 ml). The filtrate layers were separated, and the aqueous layer extracted with DCM (2 x 25 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The resulting crude residue was purified by SGC (gradient 80:20 to 50:50 hexanes/EtOAc) to afford methyl 2,2-dioxo-2,1-dihydrobenzothiophene-5-carboxylate (288 mg) as an off-white solid: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.42 (d, 4H), 3.94 (s, 3H). MS (ESI+) for m/z 227 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Step 3: A solution of ester from Step 2 (288 mg, 1.27 mmol) in DCM (10 ml) was cooled to -78°C under nitrogen and treated with LiAlH_4 (1.0 M in hexanes, 1.50 ml, 1.50 mmol) dropwise over 5 min. The mixture was then stirred at -78°C for 90 min., then warmed to RT and stirred for an additional 1 h. Water (1 ml) was then added, and vigorous gas evolution was observed. The mixture was stirred for 10 min. and 2 N NaOH (1 ml) was then added, followed by additional water (3 ml). The mixture was stirred for 30 min, diluted with EtOAc (50 ml) and dried over Na_2SO_4 . Subsequent filtration and concentration of the filtrate under vacuum afforded the desired alcohol intermediate (310 mg), which was used directly. This alcohol was dissolved in DCM (13 ml), and the solution treated with MnO_2 (463 mg, 5.33 mmol). After stirring at RT for 1.75 h, the slurry was filtered through a pad of Celite, and the pad repeatedly washed with DCM. The filtrate was then concentrated under vacuum, and the residue purified by SGC (gradient 75:25 to 50:50 hexanes/EtOAc) to afford the title compound (25 mg) as a light yellow solid: ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 7.85–7.92 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 4.45 (d, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 190.8, 137.8, 136.8, 132.6, 130.3, 127.0, 126.9, 56.9, 56.6. MS (ESI+) for m/z 197 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Preparation 54: benzothiazole-5-sulfonyl chloride

Step 1: A solution of 2-bromo-5-nitroaniline (5.27 g, 24.3 mmol) in 98% formic acid (30 ml) was heated to reflux for 90 min under nitrogen. The cooled reaction mixture was then poured into cold water (600 ml) which afforded a yellow precipitate. The solid was isolated by filtration and the cake washed with cold water (2 x 200 ml). Subsequent drying overnight under vacuum overnight afforded *N*-formyl-2-bromo-5-nitroaniline (5.84 g, 98%) as a yellow solid: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.14 (br s, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 161.2, 146.9, 136.6, 134.0, 120.6, 119.8, 116.7.

Step 2: A solution of formamide from Step 1 (5.83 g, 23.8 mmol) and sodium sulfide nonahydrate (8.60 g, 35.8 mmol) in EtOH (120 ml) was heated to reflux for 2 h under nitrogen. After this time the reaction was cooled to RT then poured into cold water (600 ml). The resulting solution was cooled in an ice bath and acidified to pH 1 with 37% HCl. The solution was cooled in an ice bath for a further 1 h, during which time an orange precipitate formed. This solid was isolated by filtration and dried under vacuum to afford 5-nitrobenzothiazole as an orange solid (2.28 g). The above filtrate was extracted with EtOAc (3 x 200 ml), and the combined organic extracts dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford additional 5-nitrobenzothiazole (0.89 g) as an orange solid. NMR and TLC analysis indicated that both crops of product were identical; the combined yield was 3.17 g. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 157.3, 153.1, 147.0, 140.2, 122.5, 120.1, 119.3. MS (ESI+) for *m/z* 181 [M + H]⁺.

Step 3: A solution of material from Step 2 (1.17 g, 6.47 mmol) in 37% HCl (15 mL) was heated to 40°C, treated with tin(II) chloride dihydrate (4.39 g, 19.4 mmol), and stirred at this temperature for 30 min. The reaction was then poured into satd. aqueous NaHCO₃ (250 mL) and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic extracts was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting crude residue was purified by SGC (gradient 75:25 to 0:100 hexanes/EtOAc) to afford 4 (0.214 g) as an orange solid: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.12 (br s, 2H); MS (ESI+) for *m/z* 151 [M + H]⁺.

Step 4: A solution of the aniline from Step 3 (0.217 g, 1.45 mmol) in glacial acetic acid (2 ml) was added dropwise to 37% HCl (2 ml). The mixture was cooled to -10°C by an ice/salt bath and a solution of sodium nitrite (0.110 g, 1.59 mmol) in water (1.1 ml) added dropwise. The mixture was then stirred for 60 min at -10°C. While this diazotization reaction was in progress, a second flask containing glacial acetic acid (2 ml) and cuprous chloride (0.029 g, 0.293 mmol) was treated with sulfur dioxide gas until the mixture became a blue-green color. This mixture was cooled to 10°C and the above diazotization reaction was added in portions over 15 min. Vigorous gas evolution was observed. The mixture was warmed to RT and stirred overnight. The reaction was then poured into cold water (100 ml) and the aqueous layer extracted with EtOAc (3 x 50 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 50 ml), satd. aqueous NaHCO₃ (3 x 25 ml), and brine (3 x 25 ml), then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the resulting crude solid by SGC (90:10 hexanes/EtOAc) afforded the title compound (0.123 g) as an off-white solid: mp 110–112 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.24 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 157.5, 152.7, 142.6, 141.0, 123.4, 123.1, 122.8. MS (ESI+) for *m/z* 234, 236 [M + H]⁺.

Preparation 55: 4-ethoxy-3-methoxy-benzenesulfonyl chloride

Step 1: Iodoethane (1.93 mL, 38.4 mmol) was added dropwise over 15 min. to a stirred mixture of 4-nitroguaiacol 1 (5.00 g, 29.6 mmol) and K_2CO_3 (6.21 g, 44.3 mmol) in DMF (30 ml) at 60 °C under nitrogen. After 2 h the reaction was cooled to RT and diluted with water (100 ml) and methyl tert-butyl ether (250 ml). The organic layer was washed with water (25 ml), brine (2 x 20 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford 2-ethoxy-5-nitroanisole (5.74 g) as a pale yellow solid. mp 88-90°C
5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.89 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.37 (t, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 153.9, 148.6, 140.5, 117.6, 111.5, 106.4, 64.6, 55.9, 14.4. MS (ESI+) for m/z 198 [$M+H$] $^+$.

Step 2: A suspension of 2-ethoxy-5-nitroanisole from Step 1 (5.50 g, 27.9 mmol) and 10% Pd/C (1.0 g) in 1:1 EtOH:EtOAc (50 ml) was shaken under an atmosphere of H_2 (35-40 psi) for 30 min. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated under vacuum to afford 4-ethoxy-3-methoxyaniline (4.82 g, 100%) as a brown solid: mp 54-56 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.61 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.03 (dd, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.82 (q, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.22 (t, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 143.6, 138.8, 116.6, 105.1, 99.9, 65.0, 55.1, 15.1; MS (ESI+) for m/z 168 [$M+H$] $^+$.
10

Step 3: To a solution of 4-ethoxy-3-methoxyaniline from Step 2 (2.35 g, 14.05 mmol) in glacial acetic acid (5 ml) was added concentrated HCl (15 ml). The mixture was cooled to -10 °C in an ice/salt bath and a solution of sodium nitrite (1.06 g, 15.36 mmol) in water (2.5 mL) added dropwise. The mixt was then stirred for 90 min at -10 °C. While this diazotization reaction was in progress, a second flask containing glacial acetic acid (16 ml) was satd. with sulfur dioxide gas for 10 min, then cuprous chloride (0.278 g, 2.81 mmol) was added, followed by additional sulfur dioxide gas until the mixture became a blue-green color. This mixture was cooled to 10 °C and the above diazotization reaction mixture added portionwise over 25 min. The resulting mixture was allowed to warm to RT overnight. The reaction mixture was then poured into ice-cold water (100 ml) and the aqueous layer extracted with EtOAc (4 x 50 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 50 ml), satd. aqueous $NaHCO_3$ (4 x 50 ml), and brine (3 x 50 ml), then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. Purification of the resulting dark red oil by chromatography (Biotage, gradient 100:0 to 80:20 hexanes/EtOAc over 850 ml) afforded 48 mg of impure product as an orange-yellow semi-solid. Trituration of this semi-solid with hexanes afforded the title compound (34 mg) as a light yellow solid. mp 72-73 °C. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.66 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.52 (t, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 154.3, 149.5, 135.7, 121.7, 111.3, 109.3, 65.1, 56.4, 14.5.
15
20
25
30

Additional non-limiting examples are given in Tables 1-16. Atop each table, the macrolide template structure of the examples thereunder is shown. Template variable(s) are defined for each example within the tables. The tables list (1) the example number, (2) the variable name(s) (Compounds that are C-2 fluorinated are indicated with a 2-F in the name window of a Table entry. See Preparation 29) (Compounds listed with an asterisk (*) in the name window are single diastereomers of unidentified absolute configuration.), (3) $M+1$ or $M/2$ ($[M+2]/2$) MS data (unless otherwise indicated), (4) ^1H NMR spectral data run in CD_3OD (unless otherwise indicated), and (5) the preparation method of coupling the headpiece reagent with the template is given as the Preparation number which describes conditions used to prepare the subject compound. In cases where a 2'-acetate protecting group exists, the group is removed as a final step as in Preparation 34, Step 3. The compounds were prepared as formate salts unless otherwise indicated.
35
40

42

Chromatographic purifications were typically carried out using reverse-phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC, Shimadzu instruments) using gradient elution with acetonitrile (0.1% formic acid) and water (0.1% formic acid) solvent systems. An evaporative light scattering detection system was used to assist the compound visualization and collection process for RP-HPLC. Other purifications were carried out by normal-phase medium pressure SGC.

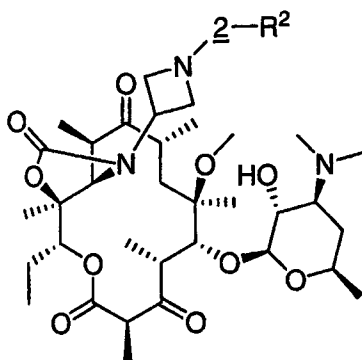


Table 1

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep #
1.01	benzyl	m-1 757	7.43 (m, 5H)	1
1.02	(pyridin-2-yl)methyl	m-1 758	8.58 (d, 1H); 7.84 (m, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.38 (m, 1H)	27
1.03	(pyridin-3-yl)methyl	m-1 758	8.58 (s, 1H); 8.53 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.46 (m, 1H)	27
1.04	(pyridin-4-yl)methyl	m-1 758	8.48 (dd, 2H); 7.41 (d, 2H)	27
1.05	(quinolin-8-yl)methyl	810	8.98 (d, 1H); 8.41 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.87 (d, 1H)	27
1.06	(quinolin-5-yl)methyl	m-1 808	8.90 (d, 1H); 8.72 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.78 (m, 1H)	27
1.07	(quinolin-6-yl)methyl	M/2 406	8.85 (d, 1H); 8.38 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.98 (bs, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.57 (m, 1H)	27
1.08	3,4-difluorobenzyl	m-1 793	7.36-7.24 (m, 2H); 7.20 (bs, 1H)	27
1.09	(1H-benzo[d]imidazo-2-yl)methyl	m-1 797	7.52 (dd, 2H); 7.20 (dd, 2H)	27
1.10	(1-[pyrid-2-yl]-pyrazol-3-yl)methyl	m-1 824	CDCl ₃ : 8.62 (bs, 1H); 8.41 (bs, 1H); 8.01-7.92 (m, 2H); 7.31 (bs, 1H); 6.61 (bs, 1H)	27
1.11	(1H-benzoimidazol-7-yl)methyl	M/2 400	8.27 (s, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.36-7.32 (m, 2H)	27
1.12	(quinoxalin-8-yl)methyl	m-1 809	9.01-8.96 (m, 2H); 8.20 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.91 (m, 1H)	27
1.13	(benzooxazol-7-yl)methyl	M/2 401	8.53 (s, 1/2H); 8.18 (s, 1/2H); 7.75 (d, 1/2H); 7.45 (m, 1H); 7.36 (d, 1/2H)	27
1.14	4-cyanobenzyl	784	7.76 (d, 2H); 7.58 (d, 2H)	27
1.15	3-cyanobenzyl	m-1 782	7.76 (bs, 1H); 7.74-7.68 (m, 2H); 7.56 (t, 1H)	27
1.16	(quinolin-4-yl)methyl	m-1 808	CDCl ₃ : 8.80 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.79 (t, 1H); 7.76 (t, 1H)	27
1.17	(1,8-naphthyridin-3-yl)methyl	m-1 809	9.08 (dd, 1H); 8.53-8.48 (m, 2H); 7.70 (dd, 1H); 7.63 (d, 1H)	27
1.18	(1H-pyrazol-5-yl)methyl	m-1 747	7.69 (d, 1H); 6.43 (d, 1H)	27
1.19	(1H-pyrazol-4-yl)methyl	m-1 747	7.80 (s, 2H)	27
1.20	(1,8-naphthyridin-4-yl)methyl	M/2 406	9.05 (dd, 1H); 9.00 (d, 1H); 8.75 (dd, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.61 (d, 1H)	27
1.21	1 <i>R</i> -(pyridin-4-yl)ethyl	m-1 772	8.50 (dd, 2H); 7.48-7.40 (m, 2H)	28
1.22	1 <i>S</i> -(pyridin-4-yl)ethyl	m-1 772	8.46 (dd, 2H); 7.40 (d, 2H)	28
1.23	1 <i>S</i> -(1,8-naphthyridin-4-yl)ethyl	825	9.06 (d, 1H); 9.03 (d, 1H); 8.90 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.68 (m, 1H)	28
1.24	(pyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-8-yl)methyl	M/2 407	9.14-9.11 (m, 2H); 9.04 (d, 1H); 7.88 (d, 1H)	27
1.25	1 <i>R</i> -(1,8-naphthyridin-4-yl)ethyl	825	9.08 (d, 1H); 9.02 (d, 1H); 8.91 (d, 1H); 7.71-7.68 (m, 2H)	28
1.26	(1,5-naphthyridin-4-yl)methyl	m-1 809	9.05 (dd, 1H); 8.99 (d, 1H); 8.48 (dd, 1H);	27

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep #
			7.88-7.82 (m, 2H)	
1.27	(1,6-naphthyridin-4-yl)methyl	811	9.13 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.60 (m, 1H)	27
1.28	(quinoxalin-6-yl)methyl	811	8.84(d, 2H) 8.1(m, 2H) 7.84(d, 1H)	27
1.29	(indazol-3-yl)methyl	799	7.20 (t, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.83 (d, 1H)	27
1.30	(isoquinolin-4-yl)methyl	811	7.76 (t, 1H); 7.92 (t, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.49 (s, 1H); 9.26 (s, 1H)	27
1.31	(isoquinolin-3-yl)methyl	811	7.73 (t, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 9.29 (s, 1H)	27
1.32	1 <i>R</i> -(1,8-naphthyridin-4-yl)ethyl (2F template)	843	9.05 (m, 1H); 8.99 (d, 1H); 8.91 (d, 1H); 7.69-7.65 (m, 2H)	28
1.33	(1,8-naphthyridin-4-yl)methyl (2F template)	M/2 415	9.04 (dd, 1H); 8.99 (d, 1H); 8.74 (dd, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.59 (d, 1H)	27
1.34	(2-methyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-5-yl)methyl	831	8.10(d, 1H) 7.46(d, 1H)	27
1.35	(thiazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)methyl	831	9.64 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 7.74 (s, 1H)	27
1.36	(6-chloro-1 <i>H</i> -quinolin-2-on-4-yl)methyl	860	7.90 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 6.67 (s, 1H)	27
1.37	1 <i>R</i> -(1,5-naphthyridin-4-yl)ethyl	M/2 413	9.03 (dd, 1H); 8.96 (dd, 1H); 8.44 (m, 1H); 7.84-7.79 (m, 2H)	28
1.38	1 <i>S</i> -(1,5-naphthyridin-4-yl)ethyl	M/2 413	9.05 (m, 1H); 8.99 (m, 1H); 8.49 (m, 1H); 7.87-7.81 (m, 2H)	28
1.39	(2-methoxyquinolin-4-yl)methyl	840	6.96 (s, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.82 (d, 1H); 8.00 (d, 1H)	27
1.40	(2-hydroxyquinolin-4-yl)methyl	827	7.87 (d, 1H); 7.57 (t, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.32 (t, 1H); 6.64 (s, 1H)	27
1.41	(1-[3-fluorophenyl]-pyrazol-4-yl)methyl	843	7.09 (t, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.65 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.52 (s, 1H)	27
1.42	(1 <i>H</i> -3-[4-fluorophenyl]-pyrazol-4-yl)methyl	843	7.25 (t, 2H); 7.64 (m, 2H); 7.88 (s, 1H)	27
1.43	3-(pyridin-2-yl)-benzyl	836	7.45 (m, 1H); 7.56 (m, 2H); 7.92 (m, 2H); 8.05 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.68 (m, 1H)	27
1.44	3-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)benzyl	855	7.68 (t, 1H); 7.72 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.22 (s, 1H)	27
1.45	(6-[pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl)methyl	826	6.51 (t, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.95 (d, 2H); 8.43 (s, 1H); 8.58 (d, 1H)	27
1.46	(2-[3-methyl-(1,2,4)oxadiazol-5-yl]pyridin-4-yl)methyl	842	7.56 (d, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.67 (d, 1H)	27
1.47	3-(oxazol-5-yl)benzyl	826	7.46 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.30 (s, 1H)	27
1.48	4-(pyridin-2-yl)benzyl	836	7.42 (m, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.92 (m, 2H); 8.06 (d, 2H); 8.64 (d, 1H)	27
1.49	4-(pyridin-3-yl)benzyl	836	7.58 (m, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.78 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.86 (s, 1H)	27
1.50	4-(pyrazin-2-yl)benzyl	837	7.55 (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.58 (d, 1H); 8.72 (m, 1H); 9.16 (m, 1H)	27
1.51	(2-[phenyl]-thiazol-5-yl)methyl	842	7.50 (m, 3H); 7.79 (s, 1H); 7.94 (m, 2H)	27
1.52	(1 <i>H</i> -2-[phenyl]-imidazol-5-yl)methyl	825	7.31 (s, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.48 (t, 2H); 7.90 (d, 2H)	27
1.53	3-([1,2,4]triazol-1-yl)benzyl	825	6.56 (m, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.76 (m, 1H); 7.82 (s, 1H); 8.26 (d, 1H)	27
1.54	(2-[phenyl]-thiazol-3-yl)methyl	M/2 422	7.42 (m, 3H); 7.52 (s, 1H); 7.94 (m, 2H)	27
1.55	1-(4-[imidazol-1-yl]phenyl)ethyl	839	7.13 (s, 1H); 7.49-7.56 (m, 5H); 8.12 (m, 1H)	28
1.56	3-([1,2,3]triazol-1-yl)benzyl	826	7.44 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.54 (d, 1H)	27
1.57	4-(imidazol-1-yl)benzyl	825	7.16 (s, 1H); 7.54-7.64 (m, 5H); 8.18 (s, 1H)	27
1.58	4-(isoxazol-5-yl)benzyl	826	7.55 (d, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.80 (d, 2H); 8.28 (s, 1H)	27
1.59	3-(imidazol-1-yl)benzyl	825	7.24 (bs, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.60 (t, 1H); 7.66	27

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep #
			(d, 1H); 7.74 (s, 1H)	
1.60	3-(pyrazol-1-yl)benzyl	825	6.54 (t, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.72-7.76 (m, 2H); 7.82 (s, 1H); 8.25 (d, 1H)	27
1.61	1-(quinolin-4-yl)propyl	838	CDCl ₃ : 7.62 (t, 1H); 7.85 (d, 1H)	28
1.62	1-(quinolin-4-yl)ethyl (*)	824	CDCl ₃ : 8.26 (t, 1H); 8.90(q, 1H)	28
1.63	1-(quinolin-4-yl)ethyl (*)	824	CDCl ₃ : 8.90(q, 1H); 9.00(d, 1H)	28
1.64	1-(quinolin-4-yl)butyl (*)	852	CDCl ₃ : 7.77 (t, 1H); 8.25 (d, 1H)	28
1.65	1-(quinolin-4-yl)butyl (*)	852	CDCl ₃ : 7.62(t, 1H); 7.80 (t, 1H)	28
1.66	phenyl-(pyridin-3-yl)methyl (*)	836	CDCl ₃ : 7.56 (t, 1H); 8.66 (s, 1H)	28
1.67	phenyl-(pyridin-3-yl)methyl (*)	836	CDCl ₃ : 8.48(t, 1H); 8.62(s, 1H)	28
1.68	phenyl-(pyridin-4-yl)methyl (*)	836	CDCl ₃ : 7.58(d, 1H); 8.66 (d, 1H)	28
1.69	phenyl-(pyridin-4-yl)methyl (*)	836	CDCl ₃ : 7.47(q, 2H); 8.55(d, 1H)	28
1.70	8-methoxyquinoline-5-methyl	839.7	7.22(d, 1H), 7.67(m, 2H), 8.66(d, 1H), 8.86(d, 2H)	27
1.71	3-methoxyquinoline-4-methyl	839.7	8.92(s, 1H), 8.21(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.68(t, 2H)	27
1.72	3-methoxy-1,8-naphthyridine-4-methyl	841.0	7.59(m, 1H), 8.71(d, 1H), 9.03(d, 1H), 9.06(s, 1H)	27
1.73	quinoline-3-carbonitrile-4-methyl	835 (M+1)	8.95 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.67 (t, 1H)	35
1.74	7-bromopyrido[3,2-b]pyrazine-8-methyl	892	9.26 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.05 (d, 1H)	27
1.75	3-bromo-1,8-naphthyridine-4-methyl	888.8	7.71(m, 1H), 8.86(dd, 1H), 9.06(m, 1H), 9.14(s, 1H)	27
1.76	3-chloro-1,8-naphthyridine-4-methyl	845	CDCl ₃ : 9.06 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H)	27
1.77	3-bromopyridine-4-methyl	839	8.61 (br s, 1H), 8.44 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H)	27
1.78	3-fluoropyridine-4-methyl	778	8.46 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.46 (t, 1H)	27
1.79	3-chloropyridine-4-methyl	M/2 398	8.51 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.47 (d, 1H)	27
1.80	(S)-1,8-naphthyridine-4-(2-methoxyethyl-1-yl)	854.7	7.66(d, 1H), 7.68(d, 1H), 8.94(d, 1H), 9.02(d, 1H), 9.06(m, 1H)	27
1.81	(R)-1,8-naphthyridine-4-(2-methoxyethyl-1-yl)	854.3	7.65(dd, 1H), 7.76(d, 1H), 8.96(d, 1H), 9.04(d, 1H), 9.08(m, 1H)	27
1.82	4H-quinolizin-4-one-1-methyl	825.8	6.70(d, 1H), 7.34(t, 1H), 7.76(t, 1H), 7.72(d, 1H), 8.14(d, 1H)	27
1.83	H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-4-methyl	799.0	6.83(d, 1H), 6.92(t, 1H), 7.32(d, 1H), 8.01(d, 1H)	27
1.84	8-methoxyquinoline-4-methyl	840.1	7.26(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.63(t, 1H), 7.74(d, 1H)	27
1.85	1-fluoro-3-methoxybenzene-2-methyl	806 (M+1)	--	27
1.86	2-methoxynaphthalene-1-methyl	839 (M+1)	8.16 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (d, 1H)	27
1.87	1,3-difluorobenzene-2-methyl	398 (M/2+1)	--	27
1.88	2-(trifluoromethoxy)benzene-1-methyl	422 (M/2+1)	--	27
1.89	2-cyclopropyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-methyl	840	8.26 (d, 1H), 7.27 (d, 1H)	27
1.90	6-methoxyquinoline-4-methyl	839.6	7.48(d, 1H), 7.53(m, 2H), 8.00(d, 1H), 8.70(m, 1H)	27
1.91	naphthalene-1-methyl	809 (M+1)	8.22 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.47 (m, 2H)	27
1.92	2-methylnaphthalene-1-methyl	823 (M+1)	8.30 (d, 1H), 7.76 (t, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.32 (d, 1H)	27
1.93	3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-methyl	M/2 408	8.41 (br s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.23 (d, 1H)	27

Ex. #	$\underline{2-R^2}$ Name	MS	^1H NMR	Prep #
1.94	1H-inden-2(3H)-sulfone-5-methyl	849	7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 2H)	27
1.95	quinoline-8-carbonitrile-4-methyl	834.7	7.62(d, 1H), 7.74(t, 1H), 8.24(d, 1H), 8.96(d, 1H)	27
1.96	quinoline-8-carbonitrile-5-methyl	834.7	7.70(m, 2H), 8.20(d, 1H), 8.76(d, 1H), 9.20(d, 1H)	35
1.97	2-ethoxynaphthalene-1-methyl	852.8	7.46(t, 1H), 7.48(d, 1H), 7.62(t, 1H), 7.90(d, 1H), 8.04(d, 1H)	27
1.98	3-methylquinoline-4-methyl	824 (M+1)	8.72 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.59 (m, 2H)	27
1.99	3-methyl-1,8-naphthyridine-4-methyl	825 (M+1)	9.03 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H)	27
1.100	6-chloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-methyl	M/2 418	8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 2H)	27
1.101	3-methoxy-1,5-naphthyridine-4-methyl	M+1 841	CDCl_3 : 8.40 (m, 2H); 8.98 (d, 1H)	35
1.102	6-methoxyquinoline-5-methyl	839	CDCl_3 : 8.78 (d, 1H); 8.61 (d, 1H); 1.15 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.46 (m, 1H)	27
1.103	2,4-dichlorobenzene-1-methyl	826	7.52 (s, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.36 (dd, 1H)	27
1.104	benzo[d][1.3]dioxole-5-methyl	M+1 802	6.68-6.93 (m 3H)	27
1.105	5-methoxyquinoxaline-8-methyl	840	7.84 (d, 1H); 7.30 (d, 1H)	27
1.106	3-bromo-1,5-naphthyridine-4-methyl	M+2 890	9.09 (s, 1H); 9.00 (d, 1H); 8.38 (dd, 1H); 7.79 (m, 1H)	27
1.107	3-chloroquinoline-4-methyl	M+1 844	8.52 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.64 (t, 1H); 7.57 (t, 1H); 7.24 (s, 1H)	35
1.108	3-ethoxy-1,8-naphthyridine-4-methyl	M+1 855	8.24(s, 3H), 8.96(d, 1H), 9.10(s, 1H)	27

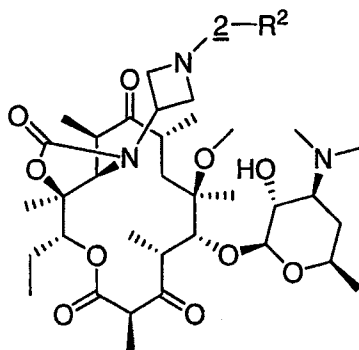


Table 2

Ex. #	$\underline{2-R^2}$ Name	MS	^1H NMR	Prep. #
2.01	isoquinoline-4-carboxyl	m-1 822	9.31 (d, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.24-8.12 (m, 2H); 7.89 (t, 1H); 7.75 (t, 1H)	33
2.02	2-methyl-3H-benzo[d]imidazole-4-carboxyl	M/2 414	7.63 (bs, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.24 (m, 1H)	33
2.03	N-(naphthalen-1-yl)aminocarbonyl	838	7.88 (d, 1H); 7.80 (m, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.50 (m, 3H)	30
2.04	N-(naphthalen-2-yl)aminocarbonyl	838	7.98 (s, 1H); 7.71 (m, 3H); 7.40 (m, 2H); 7.33 (dd, 1H)	30
2.05	N-(quinolin-6-yl)aminocarbonyl	839	CDCl_3 : 7.98(d, 1H); 8.05(d, 1H)	30
2.06	N-(quinolin-5-yl)aminocarbonyl	839	CDCl_3 : 7.98(d, 1H); 8.39(d, 1H)	30
2.07	N-(3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)aminocarbonyl	872	CDCl_3 : 7.75(t, 2H); 8.05(s, 1H)	30
2.08	N-(3-(5-methylpyridin-3-yl)-	867	CDCl_3 : 7.90(t, 1H); 8.39(s, 1H)	30

44

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
	1H-pyrazol-5-yl) aminocarbonyl			
2.09	N-(quinoxalin-8-yl) aminocarbonyl	839	CDCl ₃ : 7.62(d, 1H); 7.65(t, 1H)	30
2.10	N-((quinolin-6-yl)methyl) aminocarbonyl	853	CDCl ₃ : 7.66(t, 1H); 7.98(t, 1H)	30
2.11	N-((quinolin-3-yl)methyl) aminocarbonyl	853	CDCl ₃ : 7.72(t, 1H); 7.80(d, 1H)	30
2.12	4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoyl	855	CDCl ₃ : 7.78 (m, 2H); 8.12 (m, 2H)	33
2.13	4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl	839	6.54 (s, 1H); 7.74-7.87 (m, 5H); 8.31 (s, 1H)	33
2.14	4-(1H-imidazol-1-yl)benzoyl	839	7.16 (s, 1H); 7.65-7.71 (m, 3H); 7.79-7.84 (m, 2H); 8.23 (m, 1H)	33
2.15	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoyl	841	7.88-9.30 (m, 2H); 7.97-8.03 (m, 2H); 9.86 (d, 1H)	33
2.16	3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoyl	855	7.60 (m, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.17 (m, 1H); 8.25 (d, 1H)	33
2.17	3-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)benzoyl	867	6.08 (s, 1H); 7.58-7.60 (m, 4H)	33
2.18	2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridine-4-carboxyl	856	7.78 (m, 1H); 8.26 (d, 1H); 8.82 (m, 1H)	33
2.19	2-(1H-tetrazol-1-yl)pyridine-4-carboxyl	842	7.73 (m, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.72 (m, 1H); 9.96 (s, 1H)	33
2.20	6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-carboxyl	840	6.54 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.22 (m, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.73 (m, 1H)	33
2.21	2-phenylacetyl	787	7.32-7.23 (m, 5H)	33
2.22	(S)-2-phenylpropanoyl	801	7.32-7.21 (m, 5H)	33

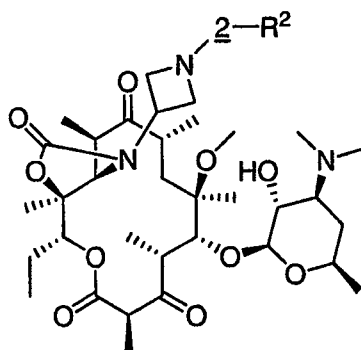


Table 3

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep #
3.01	pyridine-3-sulfonyl	810	8.96(d, 1H); 8.81(dd, 1H); 8.25(m, 1H); 7.76(dd, 1H)	31
3.02	naphthalene-1-sulfonyl	859	8.73(d, 1H); 8.24-8.16(m, 2H); 7.99(d, 1H); 7.68-7.57(m, 3H)	31
3.03	quinoline-8-sulfonyl	860	9.04(dd, 1H); 8.44-8.39(m, 2H); 8.21(dd, 1H); 7.70(t, 1H); 7.61(dd, 1H)	31
3.04	isoquinoline-5-sulfonyl	M/2 431	9.36(s, 1H); 8.62-8.58(m, 2H); 8.48-8.41(m, 2H); 7.84(t, 1H)	31
3.05	benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonyl	851	8.21(d, 1H); 8.08(d, 1H); 7.68(t, 1H)	31
3.06	benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonyl	867	8.31(dd, 1H); 8.24(dd, 1H); 7.82(t, 1H)	31
3.07	2-fluorobenzenesulfonyl	827	7.82(m, 1H); 7.69(m, 1H); 7.37(m, 2H)	31
3.08	3-fluorobenzenesulfonyl	827	7.65(m, 2H); 7.57(m, 1H); 7.44(m, 1H)	31
3.09	4-fluorobenzenesulfonyl	827	7.89(m, 2H); 7.35(m, 2H)	31
3.10	3-cyanobenzenesulfonyl	834	8.21(s, 1H); 8.11(m, 1H); 8.03(m, 1H); 7.81(t, 1H)	31

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep #
3.11	4-cyanobenzenesulfonyl	834	7.99(s, 4H)	31
3.12	5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl	889	7.53-7.57(m, 5H); 7.96(s, 1H)	31
3.13	4-(oxazol-5-yl)benzenesulfonyl	876	7.74(s, 1H); 7.93(d, 2H); 8.01(d, 2H); 8.36(s, 1H)	31
3.14	4-(4,5-dihydro-6-methyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)benzenesulfonyl	934	7.91-7.96(m, 4H)	31
3.15	H-imidazo[1,2-a]pyridine-3-sulfonyl	849	8.89(d, 1H); 8.51(s, 1H); 7.72(d, 1H); 7.58(m, 1H); 7.18(m, 1H)	31
3.16	6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-sulfonyl	876	8.70 (s, 1H) 8.60(m, 1H) 7.74(m, 1H) 6.46(m, 1H)	31
3.17	imidazo[1,2-a]pyrimidine-3-sulfonyl	850	9.28(dd, 1H); 8.78(dd, 1H); 8.42(s, 1H); 7.30(dd, 1H)	31
3.18	2-cyanobenzenesulfonyl	834	8.03(m, 2H); 7.84(m, 2H)	31
3.19	H-imidazo[1,5-a]pyridine-1-sulfonyl	849	8.88(d, 1H); 8.45(s, 1H); 7.72(d, 1H); 7.58(m, 1H)	31
3.20	4-(2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-yl)benzenesulfonyl	920	7.65-8.65(m, 4H)	31
3.21	1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-sulfonyl	876	9.0(s, 1H) 8.37(s, 1H) 8.08(s, 1H) 8.04(d, 1H) 7.85(m, 1H) 7.29(m, 1H)	31
3.22	2,3-dihydro-2-oxobenzo[d]oxazole-5-sulfonyl	866	7.73(m, 2H) 7.17(d, 1H)	31
3.23	4-(methylsulfonyl)benzenesulfonyl	887	8.16(d, 2H) 8.07(d, 2H) 3.09(s, 3H)	31
3.24	2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-6-sulfonyl	876	-	31
3.25	2-(methylsulfonyl)benzenesulfonyl	887	-	31
3.26	4-(pyridin-4-yloxy)benzenesulfonyl	902	-	31
3.27	4-(pyridin-3-yloxy)benzenesulfonyl	902	-	31
3.28	1,2-dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonyl	827	-	31
3.29	3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl	827	-	31
3.30	1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidine-5-sulfonyl	843	-	31
3.31	2,4-dimethoxybenzenesulfonyl	869	-	31
3.32	3,5-dimethylisoxazole-4-sulfonyl	828	-	31
3.33	5-(isoxazol-3-yl)thiophene-2-sulfonyl	882	8.30(d, 1H) 7.65(d, 1H) 7.59(d, 1H) 6.54(d, 1H)	31
3.34	4-(pyridin-2-yloxy)benzenesulfonyl	902	8.22(m, 1H) 7.87(d, 2H) 7.69(dd, 1H) 7.28(d, 2H) 7.06(dd, 1H) 6.95(d, 1H)	31
3.35	3-(oxazol-5-yl)benzenesulfonyl	876	CDCl ₃ : 7.80 (d, 1H); 7.82 (d, 1H)	31
3.36	3-(1H-pyrazol-3-yl)benzenesulfonyl	875	CDCl ₃ : 7.80(d, 1H); 7.98(d, 1H)	31
3.37	2-methoxypyridine-3-sulfonyl	840	8.35 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.01 (m, 1H)	31
3.38	6-methoxypyridine-3-sulfonyl	840	8.63 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H)	31
3.39	4-(1H-pyrazol-5-yl)benzenesulfonyl	875	CDCl ₃ : 7.95 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H)	31
3.40	3-(3-methylisoxazol-5-yl)benzenesulfonyl	890	CDCl ₃ : 7.96 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.41 (m, 2H)	31
3.41	3-(1,2,4-oxadiazol-3-	877	CDCl ₃ : 7.60(t, 1H); 7.80(d, 1H)	31

4/6

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep #
	yl)benzenesulfonyl			
3.42	2-oxoindoline-5-sulfonyl	864	CDCl ₃ : 7.73(d, 1H) 7.68(s, 1H) 6.93(d, 1H)	31
3.43	2,3-dihydro-2-oxobenzof[d]oxazole-5-sulfonyl	866	CDCl ₃ : 7.68(m, 2H) 7.12(d, 1H)	31
3.44	4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl	875	6.55(t, 1H); 7.75(d, 1H); 7.94(d, 2H); 8.09(d, 2H)	31
3.45	4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzenesulfonyl	893	8.02(d, 2H); 8.43(d, 2H); 9.49(s, 1H)	31
3.46	3-fluoro-4-morpholinobenzenesulfonyl	911	7.53 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H)	31
3.47	4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl	903	7.92 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 6.00 (s, 1H)	31
3.48	6-cyanopyridine-3-sulfonyl	835	8.12(d, 2H); 8.42(d, 2H); 9.11(s, 1H)	31
3.49	5-cyanonaphthalene-1-sulfonyl	884	9.06(d, 1H) 8.50(d, 1H) 8.41(d, 1H) 8.0(d, 1H) 7.77(dd, 1H) 7.70(dd, 1H)	31
3.50	3-cyano-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl	900	8.36(d, 1H) 8.26(s, 1H) 8.14(d, 1H) 8.09(d, 1H) 7.85(d, 1H) 6.59(dd, 1H)	31
3.51	4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)benzenesulfonyl	891	8.34(d, 2H) 8.0(d, 2H) 4.42(s, 3H)	31
3.52	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzenesulfonyl	876	8.73(s, 1H) 8.13(s, 1H) 8.05(d, 2H) 7.95(d, 2H)	31
3.53	4-(1H-imidazol-1-yl)-3-methylbenzenesulfonyl	889	7.86(s, 1H) 7.80(d, 1H) 7.75(bs, 1H) 7.43(d, 1H) 7.24(bs, 1H) 7.15(bs, 1H) 2.33(s, 3H)	31
3.54	4-(6-methylbenzo[d]thiazol-2-yl)benzenesulfonyl	956	8.25(d, 2H) 7.95(m, 3H) 7.69(s, 1H) 7.30(d, 1H)	31
3.55	4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzenesulfonyl	876	8.29(d, 2H) 7.95(d, 2H) 7.81(s, 2H)	31
3.56	4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonyl	877	8.05(d, 2H); 8.35(d, 2H); 9.10(s, 1H)	31
3.57	3H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-sulfonyl	850	7.84(d, 2H); 8.05(d, 2H); 8.43(s, 1H)	31
3.58	3-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl	875	8.11(m, 1H); 8.04-8.02(m, 2H); 7.74(m, 1H); 7.70(d, 1H); 7.63(m, 1H); 6.47(m, 1H)	31
3.59	3-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzenesulfonyl	877	CDCl ₃ : 7.60(t, 1H); 7.94(d, 1H)	31
3.60	3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonyl	891	CDCl ₃ : 7.92(t, 1H); 8.04(d, 1H)	31
3.61	4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonyl	891	CDCl ₃ : 8.03(d, 2H); 8.28(d, 2H)	31
3.62	3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonyl	877	CDCl ₃ : 7.70(t, 1H); 7.95(d, 1H)	31
3.63	3-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzenesulfonyl	893	CDCl ₃ : 7.75(t, 1H); 7.95(d, 1H)	31
3.64	3-cyano-4-(1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonyl	899	7.25(s, 1H); 7.70(s, 1H); 7.89(d, 1H); 8.24(d, 1H)	31
3.65	3-(oxazol-2-yl)benzenesulfonyl	876	CDCl ₃ : 7.63(t, 1H); 7.95(d, 1H)	31
3.66	3-(2-methylpyrimidin-4-yl)benzenesulfonyl	901	CDCl ₃ : 8.70 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H)	31
3.67	3-(pyrimidin-4-yl)benzenesulfonyl	887	CDCl ₃ : 9.27(s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H),	31
3.68	3-(2-methyloxazol-5-yl)benzenesulfonyl	890	CDCl ₃ : 7.60(t, 1H); 7.80(d, 1H)	31
3.69	4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzenesulfonyl	876	8.77(s, 1H) 8.25(d, 2H) 8.09(d, 2H) 7.97(s, 1H)	31
3.70	3-cyano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzenesulfonyl	901	8.11(s, 2H); 8.25(dd, 1H); 8.38(s, 1H); 8.47(d, 1H)	31
3.71	3-cyano-4-(2H-1,2,4-triazol-1-yl)benzenesulfonyl	901	8.13(d, 1H); 8.28(m, 2H); 8.45(s, 1H); 9.24(s, 1H)	31
3.72	3-(pyridazin-3-yl)benzenesulfonyl	M/2 444	CDCl ₃ , 9.20 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.61 (m, 1H)	31

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep #
3.73	4-methoxy-3-(oxazol-5-yl)benzenesulfonyl	906	CDCl ₃ : 7.10(d, 1H); 7.90(d, 1H)	31
3.74	3-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzenesulfonyl	889	CDCl ₃ : 7.50(d, 1H); 7.65(d, 1H)	31
3.75	5-(oxazol-5-yl)pyridine-3-sulfonyl	877	CDCl ₃ : 9.11(s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H),	31
3.76	4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonyl	893	9.13(s, 1H) 8.20(d, 2H) 7.98(d, 2H)	31
3.77	3-cyano-4-fluorobenzenesulfonyl	852	8.14 (dd, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.41 (m, 1H)	31
3.78	4-(6-chloropyridazin-3-yl)benzenesulfonyl	921	7.95(d, 1H); 8.06(d, 2H); 8.37(d, 1H); 8.45(d, 2H)	31
3.79	benzo[d]thiazole-6-sulfonyl	866	8.04(d, 1H); 8.32(d, 1H); 8.72(s, 1H); 9.51(s, 1H)	31
3.80	5-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-sulfonyl	876	CDCl ₃ : 9.24 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.53 (dd, 1H)	31
3.81	3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonyl	893	8.0 (bs, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.4 (bs, 1H), 5.2 (bs, 1H)	31
3.82	4-(1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonyl	875	8.0 (bs, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.4 (bs, 1H), 7.3 (bs, 1H)	31
3.83	2,3-dihydro-1H-indene-5-sulfonyl	849	7.44(d, 1H); 7.59(d, 1H); 7.65(s, 1H)	31
3.84	4-(1H-tetrazol-5-yl)benzenesulfonyl	877	7.96(d, 2H); 8.33(d, 2H)	31
3.85	1H-indazole-6-sulfonyl	849	7.58(d, 1H); 8.02(d, 1H); 8.09(s, 1H); 8.17(s, 1H)	31
3.86	3-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl	893	8.23 (m, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.74 (m, 3H), 6.49 (dd, 1H)	31
3.87	1H-indazole-5-sulfonyl	849	8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.57 (d, 1H)	31
3.88	4-fluoro-3-(oxazol-5-yl)benzenesulfonyl	894	CDCl ₃ : 7.39(t, 1H); 7.80(q, 1H)	31
3.89	quinoline-6-sulfonyl	861	8.21(m, 2H); 8.32(d, 1H); 8.58(s, 1H); 9.03(m, 2H)	31
3.90	2-methylbenzo[d]thiazole-5-sulfonyl	880	7.84(d, 1H); 8.20(d, 1H); 8.33(s, 1H)	31
3.91	naphthalene-2-sulfonyl	859	8.44 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 7.6 (m, 2H)	31
3.92	phthalazine-5-sulfonyl	861	CDCl ₃ : 10.43 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H)	31
3.93	quinoxaline-5-sulfonyl	861	CDCl ₃ : 9.01 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H)	31
3.94	1-methyl-1H-indazole-5-sulfonyl	863	8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.52 (d, 1H)	31
3.95	1,3-dihydrobenzo-2,2-dioxo[c]thiophene-5-sulfonyl	899	7.85 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, 1H)	31
3.96	2-methyl-2H-indazole-5-sulfonyl	863	8.32(s, 1H) 8.11(s, 1H) 7.83(d, 1H) 7.52(d, 1H) 4.08(s)	31
3.97	6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl	888.8	8.02(d, 1H), 7.43(d, 1H)	31
3.98	quinoxaline-5-sulfonyl (2-F template)	879 (M+1)	9.01 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.84 (t, 1H)	31
3.99	3-cyano-4-ethoxybenzene-1-sulfonyl	876 (M-1)	8.01(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.38(dd, 1H)	31
3.100	quinoline-5-sulfonyl	M+1 859	9.18 (dd, 1H); 8.39 (t, 2H)	31
3.101	8-methoxyquinoline-5-sulfonyl	M+1 889	8.15 (d, 1H); 9.00 (d, 1H)	31
3.102	8-ethoxyquinoline-5-sulfonyl	M+1	7.59 (m, 1H); 8.12 (d, 1H)	31

4/6

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep #
		903		
3.103	3-cyano-4-ethoxybenzene-1-sulfonyl (2-F template)	896	8.43 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H)	31
3.104	benzo[d]isothiazole-6-sulfonyl	865	9.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.91 (d, 1H)	31
3.105	4-ethoxy-3-methoxybenzene-1-sulfonyl	882	7.43 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.94 (d, 1H)	31
3.106	5-chloro-2-methoxybenzene-1-sulfonyl	873	7.90 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.00 (d, 1H)	31
3.107	3-chlorobenzene-1-sulfonyl	843	7.88 (s, 1h), 7.78 (d, 1h), 7.60 (d, 1h), 7.5 (m, 1h)	31
3.108	4-acetamidobenzene-1-sulfonyl	865	--	31
3.109	3-(cyanomethoxy)-4-methoxybenzene-1-sulfonyl	894 M+1	7.59 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.25 (d, 1H)	31
3.110	3-(4-fluorophenoxy)benzene-1-sulfonyl	918	7.84 (d, 2H), 7.1 (m, 6H)	31
3.111	8-methylquinoline-5-sulfonyl	874	9.00 (d, 2H); 8.34 (d, 1H); 7.8 (d, 1H)	31
3.112	8-methoxyquinoxaline-5-sulfonyl	M+1 890	7.10 (d, 1H); 8.50 (d, 1H)	31
3.113	8-(difluoromethoxy)quinoline-5-sulfonyl	M+1 926	8.35 (d, 1H); 9.00 (d, 1H)	31
3.114	8-methylquinoxaline-5-sulfonyl	M+1 894	7.57 (d, 1H); 7.49 (s, 1H), 7.24 (d, 1H)	31
3.115	4-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzene-1-sulfonyl	894	7.89 (d, 2H), 7.79 (d, 2H)	31
3.116	1,3-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazole-2,2-dioxide-5-sulfonyl	M+1 929	7.12 (d, 1H), 7.31 (s, 1H); 7.53 (d, 1H)	31
3.117	3-ethyl-1-methyl-1H-indazole-5-sulfonyl	890	7.82 (d, 1H); 7.69 (d, 1H)	31

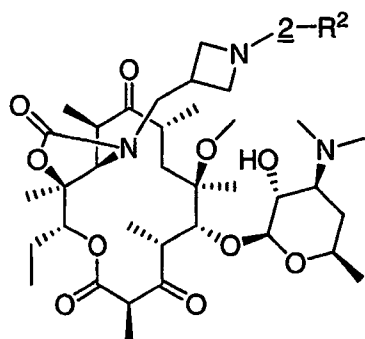


Table 4

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
4.01	benzhydryl	849	CDCl ₃ : 7.34(d, 2H); 7.56(t, 2H)	2a
4.02	2,5-difluorobenzoyl	822	CDCl ₃ : 8.76(s, 1H); 7.89(d, 1H)	33
4.03	nicotinoyl	787	CDCl ₃ : 8.86(s, 1H); 7.89(s, 1H)	33
4.04	(pyridin-3-yl)methyl	773	CDCl ₃ : 8.76(s, 1H); 7.65(d, 1H)	27
4.05	isonicotinoyl	787	CDCl ₃ : 8.65(d, 1H); 7.88(d, 1H)	33
4.06	3-cyanobenzoyl	811	CDCl ₃ : 8.56(s, 1H); 7.54(d, 1H)	33
4.07	3-cyanobenzenesulfonyl	848	8.10(dt, 2H); 7.84(t, 1H)	31
4.08	3-cyanobenzyl	M/2 400	7.77(s, 1H); 7.58(t, 1H)	27
4.09	(1H-pyrazol-5-yl)methyl	M/2 382	7.66 (s, 1H); 6.39 (s, 1H)	27
4.10	(quinolin-3-yl)methyl	M/2 413	8.83 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.98 (d, 1H)	27

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
4.11	(1H-indol-3-yl)methyl	M/2 407	7.70 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.18 (t, 1H); 7.16 (t, 1H)	27
4.12	(quinoxalin-2-yl)methyl	M/2 413	8.83(s, 1H); 8.15-8.09(m, 2H); 7.86-7.82(m, 2H)	27
4.13	(quinolin-4-yl)methyl	M/2 413	8.78 (bs, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.78 (t, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.48 (bs, 1H)	27
4.14	(quinolin-6-yl)methyl	M/2 413	8.91(bs, 1H); 8.41(d, 1H); 8.10-8.05(m, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.59 (m, 1H)	27
4.15	(quinolin-5-yl)methyl	824	8.91 (bs, 1H); 8.72 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 7.79 (t, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.62 (m, 1H)	27
4.16	(1H-benzo[d]imidazo-2-yl)methyl	M/2 407	7.53 (bd, 2H); 7.21 (bd, 2H)	27
4.17	(quinoxalin-8-yl)methyl	M/2 413	8.99 (bs, 2H), 8.20 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.90 (t, 1H)	27
4.18	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl		8.18 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.12 (dd, 1H)	27
4.19	(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methyl	813	8.96 (s, 1H); 8.24 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.95 (s, 1H)	27
4.20	(1H-benzoimidazol-7-yl)methyl	M/2 407	8.56(s, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.30-7.20 (m, 2H)	27
4.21	(1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl	M/2 429	7.66(s, 1H); 7.60-7.43(m, 3H); 7.03(t, 1H)	27
4.22	(1H-indazol-3-yl)methyl	m-1 811	7.81 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.20 (t, 1H)	27
4.23	(6-chloro-1H-indazol-3-yl)methyl	m-1 845	7.79 (d, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.18 (dd, 1H)	27
4.24	(H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl)methyl	813	8.81 (bs, 1H); 7.52 (bs, 1H); 7.11 (d, 1H); 6.98 (d, 1H)	27
4.25	(H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)methyl	m-1 811	8.63 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.63-7.57 (m, 2H); 7.37 (d, 1H)	27
4.26	(imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)methyl	814	8.94 (dd, 1H); 8.61 (dd, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.14 (dd, 1H)	27
4.27	(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)methyl	814	8.80 (d, 1H); 8.60 (bs, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.05 (m, 1H)	27
4.28	(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)methyl	M/2 408	9.00 (s, 1H); 8.53 (dd, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.86 (s, 1H)	27
4.29	(naphthalen-2-yl)methyl	M/2 412	8.15 (d, 1H); 8.00-7.92 (m, 2H); 7.65 (m, 1H); 7.60-7.49 (m, 2H)	27
4.30	(1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)methyl	M/2 421	9.02 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.51 (m, 1H); 8.24 (m, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.57 (m, 1H)	27
4.31	(1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)methyl	M/2 421	8.61 (d, 1H); 8.42 (bs, 1H); 8.00-7.90 (m, 2H); 7.31 (bs, 1H); 6.58 (d, 1H)	27
4.32	quinoline-5-carboxyl (free base)	M/2 420	CDCl ₃ : 8.93 (bs, 1H); 8.57 (bd, 1H); 8.14 (d, 1H); 7.64 (t, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.44 (m, 1H)	33
4.33	quinoline-6-carboxyl (free base)	M/2 420	CDCl ₃ : 8.96(bs, 1H); 8.14(bs, 1H); 7.42 (bs, 1H)	33
4.34	quinoline-8-carboxyl (free base)	M/2 420	8.96(bd, 1H); 8.39 (bt, 1H); 8.01 (bd, 1H); 7.79 (bs, 1H); 7.63 (bt, 1H); 7.58 (m, 1H)	32
4.35	H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxyl (free base)	M/2 414	8.61(bd, 1H); 8.23-8.19(m, 2H); 7.42 (bt, 1H); 7.02 (bt, 1H)	33
4.36	(quinolin-8-yl)methyl	824	8.98 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H); 8.03 (m, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.65-7.56 (m, 2H)	27
4.37	quinoline-4-carboxyl	838	8.90 (d, 1H); 8.09-8.04 (m, 2H); 7.82 (t, 1H); 7.71 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H)	33
4.38	quinoline-3-carboxyl	838	9.06 (bt, 1H); 8.62 (m, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.87 (m, 1H); 7.76 (m, 1H)	33
4.39	isoquinoline-3-carboxyl	838	9.22 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.12 (m, 1H); 8.02 (m, 1H); 7.84-7.72 (m, 2H)	33

17

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
4.40	1,8-naphthyridine-2-carboxyl	839	9.10 (m, 1H); 8.60-8.48 (m, 2H); 8.18 (m, 1H); 7.71 (m, 1H)	33
4.41	1,6-naphthyridine-2-carboxyl	839	9.36 (s, 1H); 8.74 (d, 1/2H); 8.70 (d, 1/2H); 8.64 (dd, 1H); 8.21-7.92 (m, 2H)	33
4.42	(1H-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)methyl	M/2 407	8.55 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 6.97 (t, 1H)	27
4.43	(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)methyl	M/2 812	8.53 (dd, 1H); 8.30 (m, 1H); 7.26 (dd, 1H)	27
4.44	(6-methyl-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)methyl	m-1 825	8.21 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.20 (d, 1H)	27
4.45	1H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxyl	M/2 415	8.52-8.44 (m, 2H); 7.74 (d, 1H)	33
4.46	benzo[d]oxazole-7-carboxyl	M/2 415	8.67-6.83 (m, 4H)	33
4.47	isoquinoline-4-carboxyl	838	9.31(bs, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.19 (m, 1H); 8.11(bt, 1H); 7.89 (t, 1H); 7.78 (t, 1H)	33

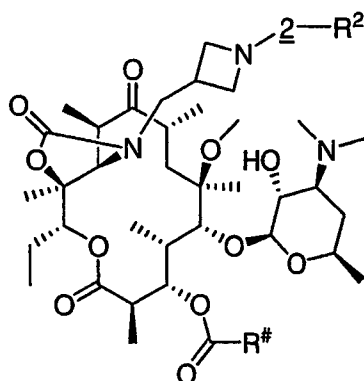


Table 5

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	R [#] Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
5.01	quinoline-4-carboxyl	pyrrolidin-1-yl	M/2 469	8.92 (m, 1H); 8.10-8.04 (m, 2H); 7.83 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.56 (m, 1H)	33
5.02	quinoline-5-carboxyl	pyrrolidin-1-yl	M/2 469	8.89 (bs, 1H); 8.57 (m, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.75 (m, 1H)	33
5.03	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl	2-methyl pyrrolidinyl	M/2 464	8.21 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.15 (dd, 1H)	27
5.04	(quinolin-8-yl)methyl	2-methyl pyrrolidinyl	M/2 469	8.99 (dd, 1H); 8.39 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.90 (d, 1H)	27
5.05	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl	2-(3-fluorophenyl) pyrrolidinyl	M/2 504	8.25 (dd, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.19 (m, 1H)	27
5.06	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl	2-(3-fluorophenyl) pyrrolidinyl	M/2 504	8.21-8.14 (m, 2H); 7.66 (m, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.21-7.18 (m, 2H); 7.01 (d, 1H)	27
5.07	quinoline-8-carboxyl	pyrrolidin-1-yl	M/2 469	8.95 (m, 1H); 8.36 (m, 1H); 8.02 (m, 1H); 7.78 (m, 1H); 7.65 (m, 1H)	33
5.08	(quinolin-8-yl)methyl	pyrrolidin-1-yl	923	8.99 (dd, 1H); 8.39 (dd, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.66-7.59 (m, 2H)	27
5.09	(isoquinolin-1-yl)methyl	pyrrolidin-1-yl	M/2 462	8.45 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.82-7.73 (m, 3H)	27
5.10	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl	pyrrolidin-1-yl	M/2 457	8.26 (dd, 1H); 8.20 (dd, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.20 (m, 1H)	27
5.11	(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl	pyrrolidin-1-yl	M/2 (457	7.52 (dd, 2H); 7.20 (m, 2H)	27

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	R [#] Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
5.12	(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)methyl	pyrrolidin-1-yl	m-1 911	8.56 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 7.29 (m, 1H)	27
5.13	(quinolin-8-yl)methyl	azetidin-1-yl	M/2 +41 474	9.00(bs, 1H); 8.05 (bd, 1H); 7.91 (m, 1H); 7.66-7.60 (m, 2H)	27
5.14	(benzo[d]thiazol-2-yl)methyl	pyrrolidin-1-yl	M/2 465	7.96 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.39 (t, 1H)	27

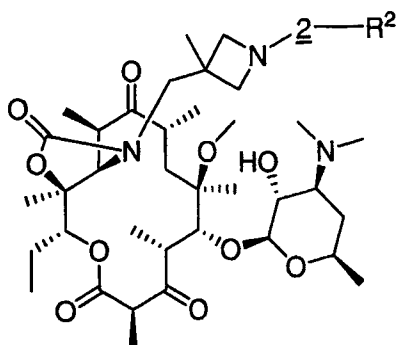


Table 6

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
6.01	(quinolin-6-yl)methyl	419	CDCl ₃ : 8.95(d, 1H); 8.12(d, 1H)	27
6.02	(quinolin-5-yl)methyl	838	CDCl ₃ : 8.35(s, 1H); 8.40(d, 1H)	27
6.03	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl	827	CDCl ₃ : 6.80(s, 1H); 7.38(s, 1H)	27
6.04	(quinoxalin-7-yl)methyl	839	CDCl ₃ : 7.95(d, 1H); 8.38(s, 2H)	27
6.05	(quinoxalin-8-yl)methyl	839	CDCl ₃ : 7.90(t, 1H); 8.20(q, 2H)	27
6.06	(quinolin-7-yl)methyl	838	CDCl ₃ : 7.78(d, 1H); 8.18(d, 1H)	27
6.07	(quinoxalin-2-yl)methyl	839	CDCl ₃ : 7.78(d, 2H); 8.25(q, 2H)	27
6.08	(5-fluoro-1H-indol-3-yl)methyl	844	CDCl ₃ : 7.36(q, 2H); 7.60(s, 1H)	27
6.09	(3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl	853	CDCl ₃ : 7.48(q, 3H); 8.00(s, 1H)	27
6.10	(1H-indol-5-yl)methyl	826	CDCl ₃ : 7.40(d, 1H); 7.62(s, 1H)	27
6.11	(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl	827	CDCl ₃ : 7.60(d, 2H); 8.38(s, 3H)	27
6.12	quinoline-3-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.80(t, 1H); 8.14(d, 1H)	33
6.13	quinoline-4-carboxyl	852	CDCl ₃ : 8.10(q, 2H); 8.25(s, 1H)	33
6.14	quinoline-5-carboxyl	852	CDCl ₃ : 8.60(t, 1H); 8.20(t, 1H)	33
6.15	quinoline-6-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.50(q, 1H); 8.39(d, 1H)	33
6.16	quinoline-7-carboxyl	852	CDCl ₃ : 8.20(d, 1H); 8.20(s, 1H)	33
6.17	quinoline-8-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.40(q, 1H); 8.18(d, 1H)	33
6.18	1H-benzo[d]imidazole-2-carboxyl	841	CDCl ₃ : 7.40(q, 1H); 8.60(d, 1H)	33
6.19	benzo[d]thiazole-6-carboxyl	858	CDCl ₃ : 8.20(s, 1H); 8.24(d, 1H)	33
6.20	isoquinoline-4-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.62(t, 1H); 8.03(t, 1H)	33
6.21	6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine-2-carboxyl	868	CDCl ₃ : 7.79(s, 1H); 8.00(d, 1H)	33
6.22	H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-2-carboxyl	843	CDCl ₃ : 7.58(s, 1H); 7.80(d, 1H)	33
6.23	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxyl	841	CDCl ₃ : 7.15(q, 1H); 8.00(d, 1H)	33
6.24	H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxyl	843	CDCl ₃ : 7.38(t, 1H); 8.40(d, 1H)	33

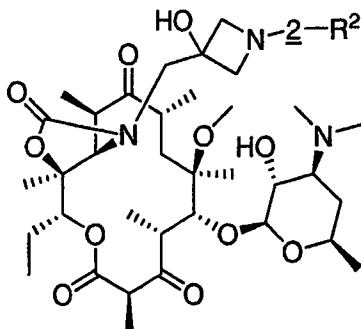


Table 7

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
7.01	(quinolin-5-yl)methyl	M/2 421	CDCl ₃ : 8.90(d, 1H); 8.53(d, 1H); 8.03(d, 1H); 7.64(dd, 1H); 7.52(d, 1H)	27
7.02	(quinolin-6-yl)methyl	M/2 421	CDCl ₃ : 8.91(d, 1H); 8.21(d, 1H); 8.09(d, 1H); 7.92(s, 1H); 7.74(d, 1H)	27
7.03	(quinoxalin-6-yl)methyl	M/2 421	CDCl ₃ : 8.84(d, 2H); 8.13(s, 1H); 8.10(d, 1H); 7.93(d, 1H)	27
7.04	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl	M/2 415	CDCl ₃ : 8.60(d, 1H); 8.24(m, 1H); 7.96(s, 1H); 7.64(d, 1H)	27
7.05	quinoline-6-carboxyl	M/2 428	CDCl ₃ : 9.21(d, 1H); 8.55(d, 1H); 8.36(d, 1H); 8.36(d, 1H); 8.13(d, 1H); 8.04(s, 1H)	33
7.06	quinoline-8-sulfonyl	M/2 446	CDCl ₃ : 9.09(d, 1H); 8.41(d, 1H); 8.20(d, 1H); 8.01(d, 1H); 7.60(dd, 1H)	31
7.07	(2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)methyl	M/2 404	CDCl ₃ : 2.47(s, 3H); 2.29(s, 3H)	27
7.08	(1H-benzo[d]imidazol-7-yl)methyl	M/2 415	CDCl ₃ : 8.19(s, 1H); 7.78(d, 1H); 7.23(dd, 1H); 7.16(d, 1H)	27
7.09	1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidine-5-methyl	M/2 412	CDCl ₃ : 7.15(s, 1H)	27
7.10	(4-(pyrimidin-2-yl)phenyl)methyl	M/2 434	CDCl ₃ : 8.79(d, 2H); 8.42(d, 2H); 7.47(d, 2H); 7.18(dd, 1H)	27
7.11	(isoxazol-5-yl)methyl	M/2 391	CDCl ₃ : 8.16(s, 1H); 6.18(s, 1H)	27
7.12	(4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)methyl	M/2 434	CDCl ₃ : 9.20(s, 1H); 8.95(s, 2H); 7.55(d, 2H); 7.47(d, 2H)	27
7.13	(1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)methyl	M/2 429	CDCl ₃ : 9.03(s, 1H); 8.56(d, 1H); 8.24(s, 1H); 8.06(d, 1H); 7.79(s, 1H); 7.42(dd, 1H)	27
7.14	isoquinoline-5-sulfonyl	M/2 446	CDCl ₃ : 9.34(s, 1H); 8.70(d, 1H); 8.50(d, 1H); 8.42(d, 1H); 8.23(d, 1H)	31
7.15	3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl	857	CDCl ₃ : 2.50(s, 6H)	31
7.16	2,3-dihydro-2-oxobenzo[d]oxazole-6-sulfonyl	896	CDCl ₃ : 7.65(d, 1H); 7.64(s, 1H); 7.24(d, 1H)	31
7.17	1,8-naphthyridine-2-carboxyl	M/2 428	CDCl ₃ : 9.15(m, 1H); 8.27(m, 3H); 7.53(m, 1H)	33
7.18	quinoxaline-6-carboxyl	855	CDCl ₃ : 8.88(d, 2H); 8.36(s, 1H); 8.14(d, 1H); 8.06(d, 1H)	33
7.19	quinoline-5-carboxyl	M/2 428	CDCl ₃ : 8.93(d, 1H); 8.60(dd, 1H); 8.14(d, 1H); 7.66(m, 2H); 7.48(dd, 1H)	33
7.20	quinoline-8-carboxyl	M/2 428	CDCl ₃ : 9.15(d, 1H); 8.16(d, 1H); 7.85(d, 1H); 7.78(d, 1H); 7.55(dd, 1H)	33
7.21	quinoline-7-carboxyl	M/2 428	CDCl ₃ : 9.01(d, 1H); 8.18(m, 2H); 7.90(s, 1H); 7.87(d, 1H); 7.51(dd, 1H)	33
7.22	quinoline-2-carboxyl	M/2 428	CDCl ₃ : 9.22(s, 1H); 8.44(s, 1H); 8.13(d, 1H); 8.02(d, 1H); 7.79(dd, 1H)	33
7.23	isoquinoline-4-carboxyl	M/2 428	CDCl ₃ : 9.27(s, 1H); 8.58(s, 1H); 8.20(d, 1H); 8.00(d, 1H); 7.79(dd, 1H)	33
7.24	isoquinoline-8-carboxyl	M/2 428	CDCl ₃ : 9.64(s, 1H); 8.57(dd, 1H); 7.86(d, 1H); 7.66(m, 3H)	33

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
7.25	1,8-naphthyridine-3-carboxyl	M/2 428	CDCl ₃ : 9.17(s, 1H); 8.28(m, 3H); 7.53(m, 1H)	33
7.26	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxyl	M/2 422	CDCl ₃ : 8.43(d, 1H); 8.01(m, 1H); 7.13(m, 1H); 6.91(s, 1H)	33
7.27	1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxyl	M/2 422	CDCl ₃ : 9.02(s, 1H); 8.31(m, 1H); 7.71(m, 1H); 7.02(s, 1H)	33
7.28	1H-benzo[d]imidazole-2-carboxyl	M/2 422	CDCl ₃ : 7.68(m, 2H); 7.31(m, 2H)	33
7.29	H-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxyl	M/2 422	CDCl ₃ : 8.13(m, 1H); 8.11(s, 1H); 7.61(dd, 1H); 7.19(d, 1H); 6.81(dd, 1H)	33
7.30	H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-2-carboxyl	M/2 422	CDCl ₃ : 8.37(d, 1H); 7.55(dd, 1H); 6.97(m, 3H)	33
7.31	6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-carboxyl	870	CDCl ₃ : 8.69(d, 1H); 8.58(s, 1H); 8.11(d, 1H); 8.00(d, 1H); 7.75(s, 1H)	33
7.32	1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxyl	M/2 422	CDCl ₃ : 8.52(d, 1H); 7.80(d, 1H); 7.23(m, 1H); 6.97(d, 1H)	33

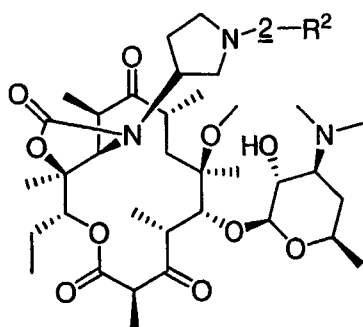


Table 8

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
8.01	(1H-benzo[d]imidazol-4-yl)methyl	813	7.30 (m, 2H); 7.62 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 9.06 (d, 1H)	27
8.02	(benzo[d]thiazol-2-yl)methyl	831	7.93 (t, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.94 (d, 1H); 8.00 (d, 1H)	27

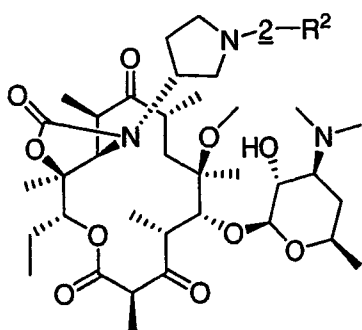


Table 9

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
9.01	(quinolin-4-yl)methyl	M/2 413	7.56 (d, 1H); 7.60 (t, 1H); 7.76 (t, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.78 (d, 1H)	27
9.02	(quinolin-5-yl)methyl	M/2 413	7.52 (m, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.96 (d, 1H)	27
9.03	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl	813	7.22 (m, 1H); 7.68 (s, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.28 (d, 1H)	27
9.04	(quinolin-3-yl)methyl	M/2 413	7.64 (t, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.04 (t, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.90 (s, 1H)	27
9.05	(1,8-naphthyridin-4-yl)methyl	825	7.61 (m, 2H); 8.86 (d, 1H); 8.98 (d, 1H)	27
9.06	(1H-benzo[d]imidazol-4-yl)methyl	814	7.38 (m, 2H); 7.70 (t, 1H); 8.31 (s, 1H)	27

99

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
9.07	(isoquinolin-5-yl)methyl	824	7.72 (t, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.20 (m, 2H); 8.52 (d, 1H)	27
9.08	isoquinoline-5-sulfonyl	874	7.88 (t, 1H); 8.48 (m, 2H); 8.64 (d, 1H); 8.68 (d, 1H)	31
9.09	(1H-indazol-3-yl)methyl	813	7.24 (t, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.56 (d, 1H); 7.88 (d, 1H)	27
9.10	(isoquinolin-4-yl)methyl	824	7.76 (t, 1H); 7.85 (t, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.45 (s, 1H)	27

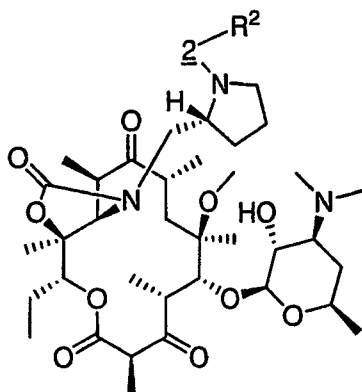


Table 10

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
10.01	(isoxazol-5-yl)methyl	777	8.3(s, 1H); 6.37(s, 1H)	27
10.02	(1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl	777	7.95(s, 1H)	27
10.03	(isoquinolin-5-yl)methyl	837	9.4(s, 1H); 8.61(d, 1H); 8.3(d, 1H); 8.21(d, 1H); 7.9(m, 2H)	27
10.04	(quinolin-4-yl)methyl	837	8.79(d, 1H); 8.3(d, 1H); 8.02(d, 1H); 7.75(m, 2H); 7.64(m, 1H)	27
10.05	(quinolin-8-yl)methyl	837	9.03(d, 1H); 8.5(d, 1H); 8.09(d, 1H); 7.66(m, 2H)	33
10.06	quinoline-6-carboxyl	851	8.89(d, 1H); 8.48(s, 1H); 8.44(d, 1H); 8.11(s, 1H); 7.59(dd, 1H)	33
10.07	quinoline-3-carboxyl	852	8.98(s, 1H); 8.03(m, 2H); 7.89(t, 1H); 7.67(t, 1H)	33
10.08	quinoline-2-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.58(t, 1H); 7.96(d, 1H)	33
10.09	isoquinoline-3-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.60(t, 1H); 8.11(d, 1H)	33
10.10	quinoline-4-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.88(d, 1H); 7.98(t, 1H)	33
10.11	quinoline-8-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.76(t, 1H); 8.10(q, 4H)	33
10.12	quinoxaline-6-carboxyl	853	CDCl ₃ : 8.05(d, 1H); 8.18(d, 1H)	33
10.13	6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-carboxyl	868	CDCl ₃ : 7.70(s, 1H); 8.00(t, 1H)	33
10.14	H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-2-carboxyl	841	CDCl ₃ : 7.98(d, 1H); 7.50(q, 1H)	33
10.15	quinoline-7-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.48(q, 1H); 7.82(d, 1H)	33
10.16	1,8-naphthyridine-2-carboxyl	853	CDCl ₃ : 7.58(q, 1H); 7.80(d, 1H)	33
10.17	isoquinoline-1-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.62(t, 1H); 7.80(t, 1H)	33
10.18	1H-benzo[d]imidazole-2-carboxyl	843	CDCl ₃ : 7.25(t, 2H); 8.36(d, 1H)	33
10.19	2-(trifluoromethyl)-1,6-naphthyridine-3-carboxyl	921	CDCl ₃ : 8.10(t, 1H); 8.98(d, 1H)	33
10.20	isoquinoline-4-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.80(t, 1H); 8.05(d, 1H)	33
10.21	quinoxaline-2-carboxyl	853	CDCl ₃ : 7.80(t, 1H); 8.05(t, 1H)	33
10.22	benzo[d]thiazole-7-carboxyl	858	CDCl ₃ : 7.52(t, 1H); 7.70(t, 1H)	33
10.23	benzo[d]oxazole-7-carboxyl	842	CDCl ₃ : 7.60(d, 1H); 8.40(d, 1H)	33
10.24	3H-imidazo[4,5-c]pyridine-2-carboxyl	M/2 422	CDCl ₃ : 7.60(d, 1H); 8.42(d, 1H)	33
10.25	3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxyl	M/2 422	CDCl ₃ : 6.89(t, 1H); 7.10(t, 1H)	33
10.26	9H-purine-8-carboxyl	M/2	CDCl ₃ : 8.79(s, 1H); 8.40(s, 1H)	33

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
		421		
10.27	1H-benzo[d]imidazole-2-carboxyl (2-F template)	859	CDCl ₃ : 7.30 (q, 2H); 7.60 (t, 2H)	33
10.28	H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-2-carboxyl (2-F template)	859	CDCl ₃ : 6.88 (t, 1H); 7.05 (t, 1H)	33
10.29	isoquinoline-1-carboxyl (2-F template)	870	CDCl ₃ : 8.00 (d, 1H); 8.21 (d, 1H)	33
10.30	1,8-naphthyridine-2-carboxyl (2-F template)	871	CDCl ₃ : 7.51 (q, 1H); 8.03 (d, 1H)	33
10.31	1H-benzo[d]imidazole-2-carboxyl	859	CDCl ₃ : 7.30(q, 2H); 7.60(t, 2H)	33
10.32	1H-indazole-5-carboxyl	841	CDCl ₃ : 7.42(d, 1H); 7.60(d, 1H)	33
10.33	quinoxaline-5-carboxyl	853	CDCl ₃ : 7.80(m, 4H); 8.18(d, 1H)	33
10.34	1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxyl	841	CDCl ₃ : 7.40(d, 1H); 8.20(q, 1H)	33
10.35	2-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-7-carboxyl	884	CDCl ₃ : 7.50(d, 1H); 7.98(d, 1H)	33
10.36	1-benzyl-1,2-dihydro-2-oxopyridine-3-carboxyl	908	CDCl ₃ : 7.38(t, 2H); 7.50(q, 2H)	33
10.37	isoquinoline-8-carboxyl	852	CDCl ₃ : 7.60(m, 4H); 8.50(q, 2H)	33
10.38	1,8-naphthyridine-3-carboxyl	853	CDCl ₃ : 7.50(m, 2H); 7.80(d, 1H)	33
10.39	2-methyl-1,8-naphthyridine-3-carboxyl	867	CDCl ₃ : 7.40(q, 1H); 8.20(s, 1H)	33
10.40	2-(trifluoromethyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxyl	921	CDCl ₃ : 7.40(m, 2H); 8.35(d, 1H)	33
10.41	2-methyl-1,6-naphthyridine-3-carboxyl	867	CDCl ₃ : 8.40(s, 1H); 8.70(d, 1H)	33
10.42	1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxyl	841	CDCl ₃ : 7.80(q, 2H); 8.51(t, 2H)	33
10.43	imidazo[1,2-a]pyrimidine-2-carboxyl	842	CDCl ₃ : 7.00(q, 2H); 8.61(t, 1H)	33
10.44	thiazolo[4,5-b]pyridine-7-carboxyl	859	CDCl ₃ : 7.58(q, 1H); 8.80(q, 1H)	33
10.45	H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxyl	M/2 421	CDCl ₃ : 7.28(t, 1H); 8.40(d, 1H)	33
10.46	isoquinoline-5-sulfonyl	888	CDCl ₃ : 7.86(t, 1H); 8.20(d, 1H)	31
10.47	quinoline-8-sulfonyl	888	CDCl ₃ : 7.62(t, 1H); 8.00(d, 1H)	31
10.48	1,2-dihydro-6-methyl-2-oxopyridine-3-carboxyl	M/2 416	CDCl ₃ : 7.80(d, 1H); 8.40(s, 1H)	33
10.49	1,6-naphthyridine-2-carboxyl	M/2 472	CDCl ₃ : 9.28(s, 1H); 8.76(d, 1H); 8.36(m, 1H); 8.04(m, 1H)	33
10.50	3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxyl	842	CDCl ₃ : 6.96(d, 1H); 7.45(d, 1H)	33
10.51	pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxyl	842	CDCl ₃ : 6.80(q, 2H); 8.00(s, 1H)	33
10.52	1H-benzo[d]imidazole-4-carboxyl	841	CDCl ₃ : 7.80(q, 2H); 8.20(s, 1H)	33
10.53	pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-2-carboxyl	842	CDCl ₃ : 6.81(q, 2H); 8.45(d, 1H)	33
10.54	H-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxyl	M/2 421	CDCl ₃ : 7.19(t, 1H); 7.58(d, 1H)	33
10.55	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxyl	841	CDCl ₃ : 7.02(q, 2H); 7.96(d, 1H)	33

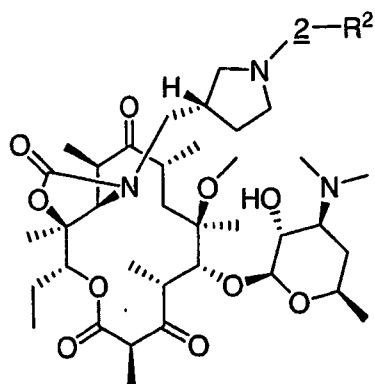


Table 11

Ex. #	2-R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
11.01	(quinolin-5-yl)methyl	839	8.89-8.87 (m, 2H); 7.98 (d, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.64-7.62 (m, 2H)	27
11.02	(quinoxalin-8-yl)methyl	839	8.87 (d, 2H); 8.09-8.07 (m, 2H); 7.96 (d, 1H)	27
11.03	(quinolin-3-yl)methyl	837	8.2(s, 1H); 8.4(s, 1H); 8.0(d, 1H); 7.9(d, 1H); 7.7(t, 1H); 7.6(t, 1H)	27
11.04	(quinolin-2-yl)methyl	837	8.3(d, 1H); 8.1(d, 1H); 7.9(d, 1H); 7.8(t, 1H); 7.6(m, 2H)	27
11.05	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl	826	8.3(d, 1H); 8.2(d, 1H); 7.7(s, 1H); 7.2(t, 1H)	27
11.06	(1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl	840	7.53(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.29(t, 1H); 7.2(t, 1H); 3.92(s, 3H)	27
11.07	(6-methoxypyridin-3-yl)methyl	817	8.2(s, 1H); 7.75(d, 1H); 6.82(d, 1H); 3.9(s, 3H)	27
11.08	(6-methoxypyridin-2-yl)methyl	m-1 816	7.7(t, 1H); 7.0(d, 1H); 6.8(d, 1H); 3.95(s, 3H)	27
11.09	(2-methoxypyridin-3-yl)methyl	817	8.0(d, 1H); 7.7(d, 1H); 6.9(m, 1H); 3.92(s, 3H)	27
11.10	(isoquinolin-1-yl)methyl	m-1 835	8.48(d, 1H); 8.12(d, 1H); 7.97(d, 1H); 7.7(m, 3H)	27
11.11	(quinolin-4-yl)methyl	m-1 835	8.23(d, 1H); 8.3(d, 1H); 8.0(d, 1H); 7.8(t, 1H); 7.65(t, 1H); 7.6(d, 1H)	27
11.12	(quinolin-8-yl)methyl	837	9.0(m, 1H); 8.41(d, 1H); 8.0(d, 1H); 7.87(d, 1H); 7.62(m, 1H)	27
11.13	(isoquinolin-5-yl)methyl	837	9.29(s, 1H); 8.59(d, 1H); 8.2(m, 2H); 7.9(d, 1H); 7.7(t, 1H)	27
11.14	(1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl	853	8.63(s, 1H); 8.42(d, 1H); 7.94(m, 2H); 7.3(m, 1H); 6.6(d, 1H)	27
11.15	(1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl	853	9.0(s, 1H); 8.5(m, 2H); 8.3(d, 1H); 7.9(s, 1H); 7.6(m, 1H)	27
11.16	H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-2-carboxyl	M/2 421	7.88(m, 2H); 7.20(m, 1H); 7.64(m, 1H); 8.51(s, 1H)	33
11.17	quinoline-3-carboxyl	M/2 427	7.64(m, 1H); 7.81(m, 1H); 8.00(d, 2H); 8.52 (s, 1H); 8.96 (s, 1H)	33
11.18	quinoline-6-carboxyl	M/2 427	7.56(m, 1H); 7.84(m, 1H); 8.04-8.10(m, 2H); 8.44(d, 1H); 8.88(s, 1H)	33

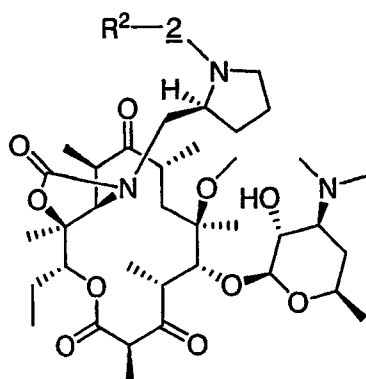


Table 12

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
12.01	(6-methoxypyridin-2-yl)methyl	817	7.7(t, 1H); 7.1(d, 1H); 6.8(d, 1H); 3.94(s, 3H)	27
12.02	(2-methoxypyridin-3-yl)methyl	818	8.2(d, 1H); 7.86(d, 1H); 7.03(m, 1H); 4.01(s, 3H);	27
12.03	(6-methoxypyridin-3-yl)methyl	817	8.1(s, 1H); 7.0(d, 1H); 6.8(d, 1H); 3.88(s, 3H)	27
12.04	(isoxazol-5-yl)methyl	777	8.3(s, 1H); 6.36(s, 1H)	27
12.05	quinoline-3-carboxyl	M/2 427	8.97(bs, 1H); 8.55(bs, 1H); 8.07-8.00(m, 2H); 7.83(t, 1H); 7.66(t, 1H)	33
12.06	quinoline-6-carboxyl	852	8.90(m, 1H); 8.43 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.08 (m, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.58 (dd, 1H)	33
12.07	1,8-naphthyridine-2-carboxyl	M/2 427	9.14 (d, 1H); 8.61 (m, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.32 (m, 1H); 7.72 (m, 1H)	33
12.08	quinoline-4-carboxyl	852	8.90 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.83 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.58 (d, 1H)	33
12.09	isoquinoline-3-carboxyl	852	9.24 (bs, 1H); 8.13 (bs, 2H); 8.01 (m, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.74 (m, 1H)	33
12.10	quinoline-8-carboxyl	852	8.86 (bs, 1/2H); 8.80 (bs, 1/2H); 8.35 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.63 (m, 1H)	33
12.11	quinoline-5-carboxyl	852	8.89 (dd, 1H); 8.34 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.69 (m, 1H)	34
12.12	quinoline-7-carboxyl	852	8.91 (m, 1H); 8.43 (m, 1H); 8.14 (bs, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.61(dd, 1H)	33

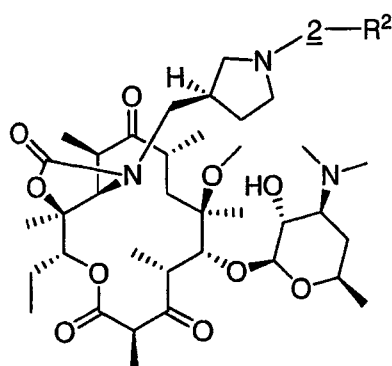


Table 13

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
13.01	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl	827	8.2(dd, 2H); 7.6(s, 1H); 7.2(m, 1H)	27
13.02	3-(aminomethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-6(5H)-one	842	7.9(s, 1H); 7.8(s, 1H); 7.7(s, 1H)	27
13.03	(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methyl	827	8.9(s, 1H); 8.2(s, 1H); 8.0(d, 2H)	27
13.04	2-(aminomethyl)quinolin-8-ol	853	8.25(d, 1H); 7.47(d, 1H); 7.38(t, 1H); 7.36(d, 1H); 7.1(d, 1H)	27
13.05	(4-(pyridin-2-yl)phenyl)methyl	863	8.71(d, 1H); 8.03(d, 2H); 7.9(m, 2H); 7.61(d, 2H); 7.4(m, 1H)	27
13.06	(isoxazol-5-yl)methyl	777	8.3(s, 1H); 6.39(s, 1H)	27
13.07	(1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl	777	7.8(s, 1H)	27
13.08	(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl	m-1 850	7.8(d, 2H); 7.41(m, 2H); 7.39(t, 1H); 7.1(s, 1H)	27
13.09	1,6-naphthyridine-2-carboxyl	853	7.93-8.00(m, 2H); 8.68(m, 1H); 8.73(m, 1H); 9.37(s, 1H)	33
13.10	quinoline-3-carboxyl	852	7.70(t, 1H); 7.82(t, 1H); 8.07-8.10(m, 2H); 8.52(s, 1H); 9.01(s, 1H)	33
13.11	quinoline-8-carboxyl	851	8.9(s, 1H); 8.39(d, 1H); 8.0(d, 2H); 7.79(d, 1H); 7.6(m, 1H)	33
13.12	quinoline-6-carboxyl	M/2	7.60(m, 1H); 7.88(m, 1H); 8.08(m, 1H); 8.14(m, 1H);	33

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
		427	8.45(m, 1H); 8.92(m, 1H)	
13.13	quinoxaline-2-carboxyl	853	7.89(m, 2H); 8.12(m, 2H); 9.22(s, 1H)	33
13.14	benzo[d]thiazole-7-carboxyl	858	7.64(t, 1H); 7.77(d, 1H); 8.16(d, 1H); 9.31(s, 1H)	33
13.15	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxyl	M/2 421	7.07(d, 1H); 7.15(m, 1H); 8.12(d, 1H); 8.33(m, 1H)	33
13.16	H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-2-carboxyl	841	6.95(m, 2H); 7.21(m, 1H); 7.66(d, 1H); 8.61(dd, 1H)	33
13.17	isoquinoline-4-carboxyl	852	7.76-7.90(m, 3H); 8.20(m, 1H); 8.47(s, 1H); 9.31(d, 1H)	33

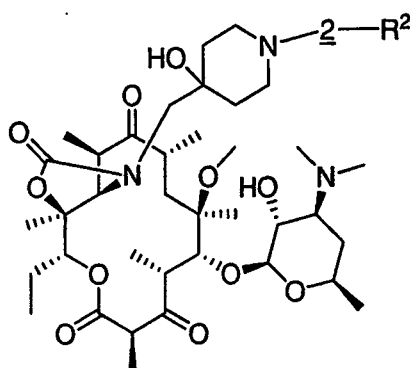


Table 14

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
14.01	(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl	857	8.22(s, 1H); 8.19(d, 1H); 7.21(m, 2H)	27

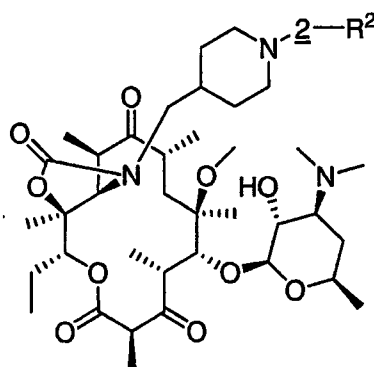


Table 15

Ex. #	$\underline{2}$ -R ² Name	MS	¹ H NMR	Prep. #
15.01	(quinoxalin-8-yl)methyl	852	8.92(s, 1H); 8.86(s, 1H); 8.1(d, 1H); 7.9(d, 1H); 7.82(m, 1H)	27
15.02	(quinolin-4-yl)methyl	M/2 426	8.75(d, 1H); 8.32(d, 1H); 8.0(d, 1H); 7.73(t, 1H); 7.62(t, 1H); 7.55(d, 1H)	27
15.03	(quinolin-3-yl)methyl	m-1 849	8.83(s, 1H); 8.27(s, 1H); 8.0(d, 1H); 7.92(d, 1H); 7.74(t, 1H); 7.61(t, 1H)	27
15.04	(6-methoxypyridin-3-yl)methyl	831	8.0(s, 1H); 7.8(d, 1H); 6.9(d, 1H); 3.9(s, 3H)	27
15.05	(6-methoxypyridin-2-yl)methyl	M/2 416	7.72(t, 1H); 7.04(d, 1H); 6.83(d, 1H); 3.97(s, 3H)	27
15.06	(2-methoxypyridin-3-yl)methyl	831	7.29(d, 1H); 7.8(d, 1H); 7.1(m, 1H); 4.03(s, 3H)	27
15.07	(4-(pyridin-2-yl)phenyl)methyl	878	8.6(d, 1H); 7.87(m, 4H); 7.45(d, 2H); 7.38(t, 1H)	27
15.08	(2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)methyl	866	7.83(d, 2H); 7.42(m, 2H); 7.36(t, 1H); 7.1(s, 1H)	27
15.09	(isoxazol-5-yl)methyl	791	8.51(s, 1H); 6.70(s, 1H)	27
15.10	(1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl	791	7.82(s, 1H)	27

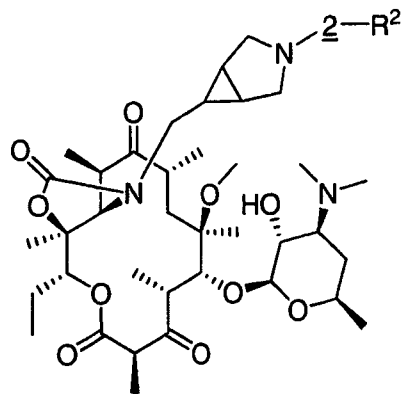


Table 16

Ex. #	2-R² Name	MS	¹H NMR	Prep. #
16.01	tert-butyloxycarbonyl	808	CDCl₃: 4.28(t, 2H); 3.82(t, 1H)	8
16.02	nicotinoyl	814	CDCl₃: 8.69(s, 1H); 8.23(d, 1H)	33
16.03	2,5-difluorobenzoyl	849	CDCl₃: 8.28(s, 1H); 7.89(d, 2H)	33
16.04	(pyridin-3-yl)methyl	800	CDCl₃: 8.34(s, 1H); 7.98(d, 1H)	27
16.05	3-cyanobenzoyl	838	CDCl₃: 8.57(s, 1H); 8.68(d, 1H)	33

Biological Properties

5 As noted above, macrolides, including ketolides, are generally known as a class to possi
antibacterial activity in many instances. Although not limiting to the present invention, it is believed that the
macrolide binds to a subunit of the bacterial ribosome, resulting in protein synthesis inhibition. Thus, at least
in general terms, the activity of and mechanism of action of erythromycin, clarithromycin, and other
macrolides are known, although the present invention is not bound or limited by any theory.

10 In some embodiments, compounds of the invention exhibit a broad spectrum of antibacterial activity
and/or are effective against a variety of infectious strains of interest. For example, using a standard
microtiter broth serial dilution test, compounds of the invention have been found to exhibit useful levels of
activity against a wide range of pathogenic microorganisms, including strains of *Staphylococcus aureus* (*S.*
15 *aureus*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumo.*), *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* (*S. pyo.*),
and *Haemophilus influenzae* (*H. inf.*), including resistant strains. Compounds of the invention can therefore
be used, *e.g.*, for treating and/or preventing a variety of diseases caused by pathogenic bacteria in human
beings and animals.

 Bacterial strains that contain the gene with the designation of *ermA*, *ermB*, or *ermC* are resistant
some macrolides, lincosamides, and streptogramin B antibiotics due to modifications (methylation) of 23S
20 rRNA molecules by an Erm methylase, thereby generally attenuating binding by members of all three
antibiotic classes. Other strains containing macrolide efflux genes have also been described. For example,
msrA encodes a component of an efflux system in staphylococci that prevents entry of some macrolides and
streptogramins, while *mefA/E* encodes a transmembrane protein that appears to efflux only macrolides.
Inactivation of macrolide antibiotics can occur and can be mediated by either a phosphorylation of the 2'-
25 hydroxyl (*mph*) or by cleavage of the macrocyclic lactone (esterase). "AcrAB" or "AcrAB-like" indicates that
an intrinsic multidrug efflux pump exists in the strain.

 Activity against bacterial and protozoa pathogens can be demonstrated by a compound's ability to
inhibit growth of defined strains of pathogens. The assay described herein includes a panel of bacterial
strains assembled to include a variety of target pathogenic species, including representatives of macrolide
30 resistance mechanisms that have been characterized. Bacterial pathogens that comprise the screening

52

panel are shown in the table below. In many cases, both the macrolide-susceptible parent strain and the macrolide-resistant strain derived from it are available to provide a more accurate assessment of the compound's ability to circumvent the resistance mechanism. The assay is performed in microtiter trays and interpreted according to Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 14th Informational Supplement (M100-S14), published by The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guidelines; the MIC is used to compare strains. Compounds are initially dissolved in DMSO as 40 mg/ml stock solutions. Table 17 lists data obtained for compounds of Tables 1 to 16.

Strain Designation Macrolide Resistance Mechanism(s)

10	Streptococcus pyogenes 1079	ermB
	Streptococcus pneumoniae 1016	(susceptible)
	Streptococcus pneumoniae 1095	ermB
	Streptococcus pneumoniae 1175	mefA
	Haemophilus influenzae 1218	(susceptible)

15

Table 17

Ex. #	<i>S. pneumo.</i> 1016 (µg/mL)	<i>S. pneumo.</i> 1095 (µg/mL)	<i>S. pneumo.</i> 1175 (µg/mL)	<i>S. pyogenes</i> 1079 (µg/mL)	<i>H. influenzae</i> 1218 (µg/mL)
1.01	<0.06	<0.06	0.12	>64.00	0.5
1.02	<0.06	0.12	0.12	>64.00	0.25
1.03	<0.06	<0.06	2	>64.00	0.5
1.04	<0.06	0.12	0.5	>64.00	0.25
1.05	<0.06	<0.06	0.12	64	0.25
1.06	<0.06	<0.06	<0.06	4	1
1.07	<0.06	<0.06	0.25	16	-
1.08	<0.06	0.5	0.25	>64.00	-
1.09	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	-
1.10	<0.06	<0.06	0.12	>64.00	-
1.11	<0.06	<0.06	0.5	4	<0.06
1.12	<0.06	<0.06	<0.06	2	0.25
1.13	<0.06	0.12	1	64	0.25
1.14	<0.06	1	0.5	>64.00	0.25
1.15	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	0.25
1.16	<0.06	<0.06	0.25	4.25	0.5
1.17	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	0.12
1.18	<0.06	1	2	>64.00	0.25
1.19	<0.06	0.12	4	>64.00	0.5
1.20	<0.06	<0.06	0.12	1	0.25
1.21	<0.06	<0.06	0.5	32	2
1.22	<0.06	1	1	>64.00	16
1.23	<0.06	<0.06	0.25	16	0.5
1.24	<0.06	<0.06	0.25	4	1
1.25	<0.06	<0.06	0.25	1	0.5
1.26	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.38
1.27	<0.06	<0.06	0.5	2	0.5
1.28	<0.06	<0.06	4	8	0.5
1.29	<0.06	<0.06	1	2	0.5
1.30	<0.06	<0.06	<0.06	4	1
1.31	<0.06	<0.06	2	64	1
1.32	<0.06	<0.06	0.25	0.12	0.5
1.33	<0.06	<0.06	<0.06	0.25	0.25
1.34	<0.06	<0.06	0.12	32	0.5
1.35	<0.06	<0.06	0.12	4	1
1.36	<0.06	<0.06	0.12	8	0.5
1.37	<0.06	<0.06	0.25	4	1
1.38	<0.06	<0.06	0.25	4	1

1.39	<0.06	<0.06	0.25	16	1
1.40	<0.06	<0.06	0.25	32	0.5
1.41	<0.06	<0.06	<0.06	>64.00	0.12
1.42	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	2
1.43	<0.06	<0.06	<0.06	16	2
1.44	<0.06	<0.06	0.5	>64.00	16
1.45	<0.06	<0.06	0.5	16	4
1.46	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	8
1.47	<0.06	<0.06	<0.06	64	0.25
1.56	-	<0.06	<0.06	>64.00	1
1.57	-	<0.06	<0.06	64	1
1.61	<0.06	<0.06	0.25	8	4
1.62	<0.06	<0.06	<0.06	2	0.5
1.63	<0.06	<0.06	0.12	2	1
1.64	<0.06	<0.06	<0.06	1	1
1.65	<0.06	<0.06	<0.06	8	1
1.66	<0.06	0.5	<0.06	64	2
1.67	<0.06	<0.06	<0.06	16	0.5
1.68	<0.06	4	<0.06	32	4
1.69	<0.06	<0.06	<0.06	8	1
1.70	<0.063	<0.063	<0.063	2	1
1.71	<0.063	<0.063	<0.063	<0.063	1
1.72	<0.063	<0.063	<0.063	<0.063	1
1.73	<0.063	<0.063	<0.063	0.125	2
1.74	<0.063	<0.063	<0.063	0.5	1
1.75	<0.063	<0.063	<0.063	<0.063	1
1.76	<0.063	<0.063	<0.063	0.125	0.5
1.77	<0.063	<0.063	<0.063	1	0.5
1.78	<0.063	<0.063	<0.063	4	1
1.79	<0.063	<0.063	<0.063	4	1
1.80	<0.063	1	0.125	16	4
1.81	<0.063	0.5	<0.063	4	4
1.82	<0.063	<0.063	<0.063	4	0.5
1.83	<0.063	<0.063	<0.063	4	1
1.84	<0.063	<0.063	<0.063	8	2
1.85	<0.063	--	--	16	2
1.86	<0.063	0.125	<0.063	1	1
1.87	<0.063	--	--	8	0.5
1.88	<0.063	--	--	8	0.5
1.89	<0.063	0.5	<0.063	1	4
1.90	<0.063	0.125	<0.063	2	2
1.91	<0.063	0.125	<0.063	8	1
1.92	<0.063	0.125	<0.063	2	2
1.93	<0.063	<0.063	1	1	2
1.94	<0.063	0.5	0.25	4	1
1.95	<0.063	1	<0.063	1	2
1.96	<0.063	<0.063	<0.063	1	1
1.97	<0.063	<0.063	<0.063	2	0.5
1.98	<0.063	<0.063	<0.063	0.25	2
1.99	<0.063	<0.063	<0.063	0.5	1
1.100	<0.063	<0.063	<0.063	0.125	0.5
1.101	<0.063	0.125	<0.063	0.25	2
1.102	<0.063	<0.063	<0.063	1	2
1.103	<0.063	<0.063	0.125	16	0.25
1.104	<0.063	<0.063	0.125	>64	0.25
1.105	<0.063	<0.063	0.125	8	1
1.106	<0.063	<0.063	<0.063	0.25	1
1.107	<0.063	<0.063	<0.063	0.25	1
1.108	<0.063	<0.063	0.125	0.5	1
2.01	<0.06	32	0.25	>64.00	4
2.02	<0.06	>64.00	2	>64.00	2



2.03	<0.06	8	<0.06	>64.00	2
2.04	<0.06	8	<0.06	32	8
2.05	<0.06	16	<0.06	64	0.5
2.06	<0.06	16	0.25	>64.00	0.5
2.07	<0.06	4	32	16	16
2.08	<0.06	1	16	32	8
2.09	<0.06	16	0.25	>64.00	8
2.10	<0.06	8	0.25	>64.00	2
2.11	<0.06	2	0.12	>64.00	0.5
2.12	<0.06	2	0.25	>64.00	32
2.13	<0.06	2	0.12	>64.00	8
2.14	<0.06	2	0.25	>64.00	4
2.15	<0.06	8	0.5	>64.00	8
2.16	<0.06	16	0.25	>64.00	64
2.17	<0.06	>64.00	0.25	>64.00	>64.00
2.18	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	32
2.19	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	32
2.20	<0.06	1	0.12	>64.00	16
3.01	<0.06	<0.06	<0.06	4	0.25
3.02	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	0.12
3.03	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.12
3.04	<0.06	<0.06	<0.06	0.12	0.25
3.05	<0.06	2	<0.06	16	0.25
3.06	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.12
3.07	<0.06	<0.06	<0.06	16	0.5
3.08	<0.06	<0.06	<0.06	16	0.5
3.09	<0.06	<0.06	0.25	16	0.25
3.10	<0.06	<0.06	<0.06	4	0.25
3.11	<0.06	<0.06	0.5	8	0.25
3.12	<0.06	1	<0.06	64	4
3.13	<0.06	0.12	<0.06	4	0.25
3.14	<0.06	1	1	>64.00	1
3.15	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.25
3.16	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.5
3.17	<0.06	<0.06	0.12	4	0.5
3.18	<0.06	1	<0.06	2	0.12
3.19	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.25
3.20	<0.06	<0.06	2	8	0.5
3.21	<0.06	<0.06	<0.06	>64.00	1
3.22	<0.06	4	0.5	1	0.25
3.23	<0.06	0.25	<0.06	>64.00	1
3.24	<0.06	1	<0.06	32	0.25
3.25	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	1
3.26	<0.06	<0.06	8	64	4
3.27	<0.06	<0.06	<0.06	32	1
3.28	<0.06	<0.06	4	>64.00	1
3.29	<0.06	<0.06	0.5	8	0.25
3.30	1	>64.00	32	>64.00	32
3.31	<0.06	2	0.12	4	0.5
3.32	<0.06	0.5	0.12	32	2
3.33	<0.06	<0.06	<0.06	8	0.5
3.34	<0.06	1	0.12	64	16
3.35	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.12
3.36	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.25
3.37	<0.06	4	<0.06	16	0.5
3.38	<0.06	1	<0.06	64	0.5
3.39	<0.06	<0.06	<0.06	0.25	0.5
3.40	<0.06	<0.06	<0.06	4	2
3.41	<0.06	<0.06	<0.06	8	0.25
3.42	<0.06	<0.06	0.5	2	2
3.43	<0.06	<0.06	0.5	1	0.5

3.44	<0.06	<0.06	<0.06	0.12	0.25
3.45	<0.06	<0.06	<0.06	0.12	0.25
3.46	<0.06	0.5	<0.06	32	2
3.47	<0.06	0.5	<0.06	64	8
3.48	<0.06	1	<0.06	>64.00	0.5
3.49	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	0.5
3.50	<0.06	<0.06	<0.06	0.25	1
3.51	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	2
3.52	<0.06	0.12	0.12	4	2
3.53	<0.06	<0.06	0.25	64	4
3.54	<0.06	4	4	8	>64.00
3.55	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	1
3.56	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	1
3.57	<0.06	<0.06	8	4	1
3.58	<0.06	<0.06	<0.06	4	1
3.59	<0.06	8	8	64	16
3.60	<0.06	<0.06	0.12	4	2
3.61	<0.06	2	0.12	2	2
3.62	<0.06	<0.06	0.5	8	2
3.63	<0.06	<0.06	<0.06	0.25	<0.06
3.64	<0.06	<0.06	<0.06	32	0.5
3.65	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.12
3.72	<0.06	<0.06	<0.06	1	1
3.75	<0.06	<0.06	<0.06	16	1
3.76	<0.06	<0.06	<0.06	0.12	0.5
3.77	<0.06	<0.06	<0.06	8	1
3.78	<0.06	<0.06	<0.06	64	4
3.79	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.25
3.80	<0.06	<0.06	<0.06	4	>64.00
3.81	<0.06	<0.06	<0.06	4	1
3.82	<0.06	<0.06	<0.06	2	0.25
3.83	<0.06	<0.06	<0.06	32	1
3.84	1	>64.00	16	>64.00	32
3.85	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.25
3.86	<0.06	<0.06	<0.06	1	1
3.87	<0.06	<0.06	<0.06	0.19	0.19
3.88	<0.06	<0.06	<0.06	8	2
3.89	<0.06	<0.06	<0.06	8	1
3.90	<0.06	<0.06	<0.06	8	0.25
3.91	<0.06	<0.06	<0.06	4	0.12
3.92	<0.06	<0.06	<0.06	4	1
3.93	<0.06	<0.06	<0.06	1	0.25
3.94	<0.06	0.12	<0.06	0.25	0.25
3.95	<0.06	<0.06	<0.06	0.12	0.5
3.96	<0.06	0.12	2	1	1
3.97	--	0.25	<0.063	1	0.125
3.98	<0.063	<0.063	<0.063	0.25	0.25
3.99	<0.063	<0.063	<0.063	0.25	1.41
3.100	<0.063	<0.063	<0.063	0.125	0.5
3.101	<0.063	<0.063	<0.063	<0.063	0.125
3.102	<0.063	<0.063	<0.063	<0.063	1
3.103	<0.063	<0.063	<0.063	0.5	2
3.104	<0.063	<0.063	<0.063	1	<0.063
3.105	<0.063	<0.063	<0.063	1	0.25
3.106	<0.063	<0.063	<0.063	0.5	0.5
3.107	<0.063	<0.063	<0.063	1	0.25
3.108	<0.063	<0.063	0.5	0.25	1
3.109	<0.063	<0.063	<0.063	0.125	<0.063
3.110	<0.063	<0.063	<0.063	4	2
3.111	<0.063	<0.063	<0.063	1	0.5
3.112	<0.063	<0.063	0.25	0.125	2

54

3.113	<0.063	<0.063	<0.063	0.5	1
3.114	<0.063	0.125	<0.063	1	0.25
3.115	<0.063	<0.063	0.125	0.25	1
3.116	<0.063	<0.063	<0.063	0.5	0.5
3.117	<0.063	<0.063	<0.063	1	1
4.01	<0.00	0.39	0.39	6.25	6.25
4.02	0.01	0.5	0.5	100	3.12
4.03	0.02	0.39	0.78	>100.00	1.56
4.04	<0.06	16	0.25	>64.00	0.5
4.05	0.02	2	1	>64.00	4
4.06	0.02	12.5	0.39	>100.00	3.12
4.07	<0.06	24	0.19	>64.00	1
4.08	<0.06	32	<0.06	>64.00	0.12
4.09	<0.06	32	0.5	>64.00	0.12
4.10	<0.06	1	<0.06	16	<0.06
4.11	<0.06	4	2	64	1
4.12	<0.06	8	0.12	64	1
4.13	<0.06	0.5	<0.06	32	1
4.14	<0.06	<0.06	<0.06	8	0.5
4.15	<0.06	<0.06	<0.06	32	0.25
4.16	<0.06	2	0.25	>64.00	0.5
4.17	<0.06	0.5	0.12	64	0.25
4.18	<0.06	0.12	0.5	8	0.25
4.19	<0.06	<0.06	1	64	0.5
4.20	<0.06	0.12	0.25	16	0.25
4.21	<0.06	2	<0.06	64	0.5
4.22	<0.06	2	0.25	32	0.12
4.23	<0.06	4	0.12	16	<0.06
4.24	<0.06	0.5	<0.06	64	0.5
4.25	<0.06	0.38	0.31	64	0.62
4.26	<0.06	2	2	>64.00	0.25
4.27	<0.06	>64.00	4	>64.00	1
4.28	<0.06	8	1	>64.00	0.25
4.29	<0.06	2	<0.06	16	0.12
4.30	<0.06	>64.00	0.25	>64.00	0.5
4.31	<0.06	32	<0.06	>64.00	0.5
4.32	<0.06	0.5	<0.06	64	1
4.33	<0.06	1	0.25	64	1
4.34	<0.06	1	1	-	0.25
4.35	<0.06	1	0.12	>64.00	1
4.36	<0.06	0.25	<0.06	>64.00	<0.06
4.37	<0.06	0.25	<0.06	>64.00	0.5
4.38	<0.06	2	<0.06	>64.00	2
4.39	<0.06	8	<0.06	>64.00	4
4.40	<0.06	8	0.5	>64.00	4
4.41	<0.06	0.25	<0.06	>64.00	2
4.42	<0.06	0.5	<0.06	>64.00	0.12
4.43	<0.06	0.12	1	>64.00	0.25
4.44	<0.06	0.5	<0.06	8	0.25
4.45	<0.06	>64.00	4	>64.00	16
4.46	<0.06	0.5	<0.06	64	1
4.47	<0.06	0.19	0.12	>64.00	0.75
5.01	<0.06	0.5	<0.06	64	2
5.02	<0.06	0.25	<0.06	16	4
5.03	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	2
5.04	<0.06	<0.06	<0.06	4	1
5.05	<0.06	2	0.5	4	8
5.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.25	2
5.07	<0.06	0.25	<0.06	16	4
5.08	<0.06	0.25	<0.06	16	2
5.09	<0.06	1	<0.06	64	2

5.10	<0.06	<0.06	<0.06	2	1
5.11	<0.06	1	<0.06	32	1
5.12	<0.06	2	0.5	64	8
5.13	<0.06	16	0.12	>64.00	1
5.14	<0.06	4	<0.06	32	4
6.01	<0.06	0.5	0.5	>64.00	1
6.02	<0.06	<0.06	0.25	32	2
6.03	<0.06	<0.06	0.12	16	0.5
6.04	<0.06	0.25	0.25	>64.00	1
6.05	<0.06	<0.06	0.12	>64.00	1
6.06	<0.06	0.5	0.5	>64.00	1
6.07	<0.06	1	0.5	>64.00	4
6.08	<0.06	<0.06	0.25	16	0.5
6.09	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	0.5
6.10	<0.06	0.25	0.12	>64.00	1
6.11	<0.06	0.25	<0.06	>64.00	1
6.12	<0.06	0.25	0.12	>64.00	-
6.13	<0.06	8	<0.06	>64.00	-
6.14	<0.06	8	0.25	>64.00	-
6.15	<0.06	8	2	>64.00	-
6.16	<0.06	0.12	0.12	>64.00	-
6.17	<0.06	>64.00	0.12	>64.00	-
6.18	<0.06	0.25	0.25	>64.00	-
6.19	<0.06	1	0.5	>64.00	-
6.20	<0.06	64	0.5	>64.00	-
6.21	<0.06	16	0.5	>64.00	-
6.22	<0.06	4	0.5	>64.00	-
6.23	<0.06	<0.06	0.25	64	-
6.24	<0.06	4	0.25	>64.00	-
7.01	<0.06	<0.06	<0.06	>64.00	1
7.02	<0.06	0.12	0.12	>64.00	0.5
7.03	<0.06	0.12	0.12	>64.00	0.5
7.04	<0.06	<0.06	1	32	0.5
7.05	<0.06	2	1	>64.00	1
7.06	<0.06	32	0.5	>64.00	0.5
7.07	0.12	8	4	>64.00	16
7.08	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	0.25
7.09	0.5	64	16	>64.00	16
7.10	<0.06	64	1	>64.00	2
7.11	<0.06	4	0.5	>64.00	2
7.12	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	2
7.13	<0.06	1	1	>64.00	2
7.14	<0.06	1	0.12	>64.00	0.25
7.15	<0.06	>64.00	4	>64.00	2
7.16	<0.06	64	4	>64.00	1
7.17	<0.06	<0.06	0.5	>64.00	1
7.18	<0.06	0.25	0.25	>64.00	2
7.19	<0.06	0.12	0.25	>64.00	1
7.20	<0.06	2	1	>64.00	0.5
7.21	<0.06	0.5	1	>64.00	2
7.22	<0.06	<0.06	0.12	>64.00	1
7.23	<0.06	0.5	0.5	>64.00	2
7.24	<0.06	2	1	>64.00	2
7.25	<0.06	<0.06	2	>64.00	1
7.26	<0.06	0.12	0.25	>64.00	0.5
7.27	<0.06	<0.06	1	>64.00	1
7.28	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	2
7.29	<0.06	0.25	8	>64.00	1
7.30	<0.06	0.25	0.25	>64.00	8
7.31	<0.06	4	0.12	>64.00	8
7.32	<0.06	<0.06	2	>64.00	2

55

8.01	<0.06	>64.00	0.25	>64.00	8
8.02	<0.06	8	0.5	32	16
9.01	<0.06	0.5	0.12	32	1
9.02	<0.06	<0.06	0.12	8	0.5
9.03	<0.06	<0.06	0.5	1	0.12
9.04	<0.06	<0.06	<0.06	32	0.5
9.05	<0.06	0.5	0.5	8	8
9.06	<0.06	<0.06	<0.06	4	0.25
9.07	<0.06	<0.06	0.12	2	1
9.08	<0.06	4	0.12	16	0.25
9.09	<0.06	0.25	0.12	2	0.12
9.10	<0.06	8	0.25	64	0.5
10.01	<0.06	0.25	0.5	>64.00	1
10.02	<0.06	0.25	2	>64.00	1
10.03	<0.06	0.25	0.25	64	8
10.04	<0.06	<0.06	<0.06	16	0.5
10.05	<0.06	<0.06	0.12	>64.00	4
10.06	<0.06	<0.06	0.12	64	2
10.07	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	2
10.08	<0.06	<0.06	2	>64.00	2
10.09	<0.06	<0.06	1	>64.00	2
10.10	<0.06	<0.06	1	>64.00	4
10.11	<0.06	0.5	4	>64.00	16
10.12	<0.06	<0.06	0.12	32	2
10.13	<0.06	0.5	0.5	>64.00	16
10.14	<0.06	<0.06	0.12	32	0.25
10.15	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	2
10.16	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	0.25
10.17	<0.06	<0.06	0.12	>64.00	0.5
10.18	<0.06	<0.06	<0.06	16	0.25
10.19	<0.06	<0.06	0.12	>64.00	8
10.20	<0.06	<0.06	0.12	64	2
10.21	<0.06	<0.06	0.12	>64.00	2
10.22	<0.06	0.12	2	64	2.5
10.23	<0.06	<0.06	1	>64.00	8
10.24	<0.06	<0.06	1	>64.00	2
10.25	<0.06	<0.06	0.5	>64.00	4
10.26	<0.06	<0.06	1	>64.00	2
10.27	<0.06	<0.06	0.25	8	2
10.28	<0.06	<0.06	0.12	16	1
10.29	<0.06	<0.06	0.12	16	2
10.30	<0.06	<0.06	0.12	32	2
10.31	<0.06	<0.06	<0.06	16	0.25
10.32	<0.06	<0.06	0.5	>64.00	1
10.33	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	2
10.34	<0.06	0.12	0.12	>64.00	2
10.35	<0.06	0.25	1	>64.00	32
10.36	<0.06	4	0.5	>64.00	16
10.37	<0.06	<0.06	<0.06	16	0.5
10.38	<0.06	<0.06	0.5	>64.00	1
10.39	<0.06	<0.06	0.5	>64.00	2
10.40	<0.06	<0.06	<0.06	>64.00	2
10.41	<0.06	<0.06	<0.06	>64.00	2
10.42	<0.06	<0.06	<0.06	64	0.5
10.43	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	1
10.44	<0.06	<0.06	0.12	>64.00	1
10.45	<0.06	<0.06	<0.06	>64.00	1
10.46	<0.06	<0.06	<0.06	64	1
10.47	<0.06	0.12	<0.06	64	2
10.48	<0.06	4	0.5	>64.00	1
10.49	<0.06	2	2	>64.00	8

10.50	<0.06	0.5	2	>64.00	8
10.51	<0.06	<0.06	0.5	>64.00	1
10.52	<0.06	<0.06	<0.06	64	0.25
10.53	<0.06	<0.06	0.12	>64.00	1
10.54	<0.06	<0.06	0.25	64	1
10.55	<0.06	<0.06	<0.06	32	1
11.01	<0.06	<0.06	0.25	16	1
11.02	<0.06	<0.06	0.25	4	0.5
11.03	<0.06	<0.06	0.5	64	2
11.04	<0.06	<0.06	0.12	64	1
11.05	<0.06	<0.06	0.5	4	0.5
11.06	<0.06	2	2	>64.00	4
11.07	<0.06	<0.06	0.25	16	1
11.08	<0.06	<0.06	0.25	>64.00	0.5
11.09	<0.06	4	16	>64.00	4
11.10	<0.06	<0.06	<0.06	64	0.12
11.11	<0.06	0.12	0.12	8	1
11.12	<0.06	<0.06	<0.06	-	<0.06
11.13	<0.06	<0.06	<0.06	-	0.25
11.14	<0.06	0.25	0.25	32	2
11.15	<0.06	<0.06	0.5	64	2
11.16	<0.06	8	0.5	>64.00	8
11.17	<0.06	8	2	>64.00	4
11.18	<0.06	8	2	>64.00	2
12.01	<0.06	2	1	>64.00	8
12.02	<0.06	8	8	>64.00	16
12.03	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	4
12.04	<0.06	4	1	>64.00	2
12.05	<0.06	1	1	>64.00	4
12.06	<0.06	0.25	1	>64.00	2
12.08	<0.06	1	2	>64.00	16
12.09	<0.06	1	1	>64.00	2
12.10	<0.06	0.5	2	>64.00	8
12.11	<0.06	0.5	1	>64.00	8
12.12	<0.06	<0.06	1	>64.00	2
13.01	<0.06	0.25	1	>64.00	1
13.02	0.12	16	4	64	16
13.03	<0.06	1	4	>64.00	2
13.04	<0.06	1	0.25	64	1
13.05	<0.06	16	0.5	>64.00	4
13.06	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	2
13.07	<0.06	>64.00	4	>64.00	2
13.08	<0.06	4	0.5	64	2
13.09	<0.06	>64.00	1	>64.00	4
13.10	<0.06	>64.00	0.25	>64.00	4
13.11	<0.06	16	4	>64.00	4
13.12	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	4
13.13	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	16
13.14	<0.06	2	<0.06	>64.00	1
13.15	<0.06	2	0.12	>64.00	4
13.16	<0.06	>64.00	1	>64.00	16
13.17	<0.06	>64.00	0.25	>64.00	4
14.01	<0.06	32	1	>64.00	4
15.01	<0.06	>64.00	0.25	>64.00	32
15.02	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	32
15.03	<0.06	>64.00	0.25	>64.00	8
15.04	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	16
15.05	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	8
15.06	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	32
15.07	<0.06	>64.00	1	>64.00	32
15.08	<0.06	>64.00	1	>64.00	2

36

15.09	<0.06	>64.00	0.5	>64.00	16
15.10	<0.06	>64.00	8	>64.00	4
16.01	0.25	50	25	>100.00	1.56
16.02	0.02	3.12	0.78	>100.00	0.78
16.03	0.01	1.56	0.5	50	0.5
16.04	0.03	3.12	>100.00	>100.00	0.5
16.05	0.01	1.56	1.56	3.12	0.5

In some embodiments, compounds according to the present invention also exhibit favorable properties with respect to predicted drug-drug interaction (*e.g.*, predicted statin DDI) as observed by MBI, which in some embodiments of this invention predicts about a four-fold or less, about three-fold or less, or about a two-fold or less increase in AUC of a co-administered CYP3A4 object drug midazolam. Furthermore, the lung/plasma distribution ratio can be greater than about 10, 15, or 20 according to the present invention. The muscle/plasma distribution ratio can be about 1 or greater, about 2 or greater, or about 2.4 or greater.

In some embodiments, compounds of the invention can be used against macrolide-resistant or multi-drug resistant bacterial strains. For example, in some embodiments, compounds of the invention exhibit favorable activity against resistant *S. pyo.* strains, including methylation-based resistance such as *ermB*. Moreover, in some embodiments, this activity is better than that of some known ketolides. For instance, clarithromycin-resistant (*e.g.*, *ermB* mechanism) *S. pyo in vitro* MICs can be about 8 µg/mL or less, 4 µg/mL or less, 2 µg/mL, or 1 µg/mL or less (*i.e.*, generally the lower the better). Clarithromycin-resistant (*e.g.*, efflux mechanism) *S. pneumo. in vitro* MICs can be about 0.5 µg/mL or less. In some embodiments, compounds of the present invention are useful or effective against *H. inf.*, *S. aureus*, and macrolide-resistant *S. pneumo.* In at least these aspects, compounds of the present invention can be at least about 8, 16, 32-fold, or more, more potent than telithromycin. Thus, the invention includes using the compounds to take advantage of such favorable properties.

Pharmaceutical Compositions and Use

The present invention includes methods of treatment of the human or non-human animal body, *e.g.*, to combat or treat (including prevention) bacterial or protozoal infections, comprising administering to subjects a useful or effective amount of a compound of the invention, including a physiologically acceptable salt or solvate thereof, and including compositions.

For systemic administration the daily dose as employed for adult human treatment can range from about 2 to 100 mg/kg body weight, preferably about 5 to 60 mg/kg body weight, which can be administered in 1 to 4 daily doses, for example, depending on the route of administration, the condition of the patient, and other factors known to the skilled artisan. When the composition comprises dosage units, each unit can contain about 200 mg to 1 g of active ingredient. In some embodiments, dosage can be in the range of about 300 to 430 mg QD. The duration of treatment can in some aspects of the invention be dictated by the rate of response.

The compounds of the invention can be formulated for administration in any 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 can be presented for use in conventional manner with or without the aid of one or more suitable carriers or excipients. The compositions of the invention include those in a form formulated for

parenteral, intravenous, oral, buccal, rectal, topical, implant, ophthalmic, nasal or genito-urinary use. In some preferred embodiments, oral administration can be convenient and effective. Dosage forms, *e.g.* oral, can include any immediate, modified, extended, controlled, or delayed release formulations, including osmotic pumps and the like.

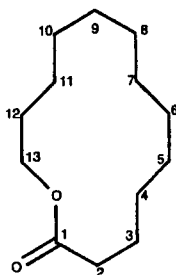
5 The compounds of the invention can also be combined with other active ingredients as desired to attain combination therapy for more than one condition or biological target. For example, the compounds can be combined with other antiinfectives, or agents that increase the efficacy or other properties of antiinfectives, *e.g.*, efflux inhibitors.

10 General Definitions and Descriptions

It is to be understood that any section headings and subheadings herein are for the convenience of the reader and are non-limiting. For example, the subject matter the Summary of the Invention has no special status solely as a result of its placement in that section.

15 Unless otherwise indicated, the language and terms used in this document are to be given their broadest reasonable interpretation as understood by the relevant skilled artisan. In addition, in descriptions and claims in which the subject matter (*e.g.*, substitution at a given molecular position) is recited as being selected from a group of possibilities, the recitation is specifically intended to include any subset of the recited group. In the case of multiple variable positions or substituents, any combination of group or variable subsets is also contemplated.

20 Unless otherwise noted herein, erythromycin-based macrolide carbons are identified by the numbering convention shown below:



25 Unless otherwise apparent or indicated, the compounds of the invention and term "compound" in the claims includes any pharmaceutically acceptable salts or solvates, and any amorphous or crystal forms, or tautomers, whether or not specifically recited in context. Similarly, a recitation is open to any material composition containing the recited compound (*e.g.*, a composition containing a salt of a racemic mixture of compounds, tautomers, epimers, stereoisomers, impure mixtures, etc.).

30 The term "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes salts of acidic or basic groups which can be present in the compounds. Compounds that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that can be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds are those that form non-toxic acid addition salts. The compounds can form, *e.g.*, sulfates, phosphates, citrates, acetates, tosylates, succinates, besylates, mesylates, lactates, and hydrochlorides. Basic salts can be mono or dibasic.

35 Compounds of the present invention have asymmetric centers and therefore can exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. The invention includes all optical isomers and stereoisomers, and mixtures thereof in all ratios, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment that can

57

employ or contain them. Although specific compounds exemplified in this application can be depicted in a particular stereochemical configuration, compounds having either the opposite stereochemistry at chiral center or mixtures thereof are also envisioned. The invention further includes all E and Z configurations of the compounds. The foregoing can be present as mixtures or enriched in any component to any degree.

- 5 Where stereochemistry at a position is not specified, such is intended to encompass either configuration or a mixture of any ratio.

Compounds of this invention include pharmaceutically acceptable derivatives or prodrugs thereof. A "pharmaceutically acceptable derivative or prodrug" means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of an ester or other derivative of a compound that, upon administration to a recipient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of this invention or a metabolite or residue thereof. Particularly favored derivatives and prodrugs of the invention are those that increase the bioavailability of the compounds when such compounds are administered to a patient (e.g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood), enhance delivery of the parent compound to a given biological compartment, increase solubility to allow administration by injection, alter metabolism or alter rate of excretion.

The present invention includes compounds wherein one or more hydrogen, carbon or other atoms are replaced by different isotopes thereof. Such compounds can be useful as research and diagnostic tools in metabolism pharmacokinetic studies and in binding assays.

The term "substituted" and substitutions contained in formulas of this invention refers to the replacement of one or more hydrogen radicals in a given structure with a specified radical, or, if not specified, to the replacement with any chemically feasible radical. When more than one position in a given structure can be substituted with more than one substituent selected from specified groups, the substituents can be either the same or different at every position (independently selected) unless otherwise indicated. In some cases, two positions in a given structure can be substituted with one shared substituent. It is understood that chemically impossible or highly unstable configurations are not desired or intended, as the skilled artisan would appreciate.

Unless indicated otherwise, a substituent, diradical or other group referred to herein can be bonded through any suitable position to a referenced subject molecule. For example, the term "indolyl" includes 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, etc.

The convention for describing the carbon content of certain moieties is "(C_a-C_b)" or "C_a-C_b" meaning that the moiety can contain any number of from "a" to "b" carbon atoms.

The term "absent," as used herein to describe a structural variable (e.g., "-R- is absent") means that diradical R has no atoms, and merely represents a single bond between adjoining atoms, unless otherwise indicated.

35 The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, means a satd. monovalent hydrocarbon radical having cyclic ("cycloalkyl" at least three ring atoms), straight and/or branched moieties. The term "Me", as used herein, unless otherwise indicated, refers to methyl. The term "Et", as used herein, unless otherwise indicated, refers to ethyl. The term "Pr", as used herein, unless otherwise indicated, refers to propyl including isopropyl.

40 The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, means straight-chain, cyclic in the case of four or more ring atoms, or branched-chain hydrocarbon radicals containing at least one carbon-carbon double bond. Examples of alkenyl radicals include ethenyl, E- and Z-propenyl, isopropenyl, E- and

Z-butenyl, E- and Z-isobutenyl, E- and Z-pentenyl, E- and Z-hexenyl, E,E-, E,Z-, Z,E-, Z,Z-hexadienyl, and the like.

The term "alkynyl", as used herein, unless otherwise indicated, means straight-chain or branched-chain hydrocarbon radicals containing at least one carbon-carbon triple bond. Examples of alkynyl radicals include ethynyl, E- and Z-propynyl, isopropynyl, E- and Z-butenyl, E- and Z-isobutenyl, E- and Z-pentynyl, E, Z-hexynyl, and the like.

The term "alkoxy", as used herein, unless otherwise indicated, means -O-alkyl, -O-alkenyl, or -O-alkynyl.

The term "alkanoyl", as used herein, unless otherwise indicated, means -C(O)-alkyl, -C(O)-alkenyl, or -C(O)-alkynyl.

The term "aromatic," includes planar ring systems containing $4n+2$ pi electrons, wherein n is an integer.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, means a fully aromatic radical containing only carbon atoms in its ring system. Non-limiting examples include phenyl, naphthyl, and anthracenyl.

The term "carbocyclic," as use herein, unless otherwise indicated, means a ring system containing only carbon atoms in the ring(s) without regard to aromaticity. A carbocyclic moiety can be aryl or non-aryl wherein non-aryl includes satd. and unsatd. rings, and ring systems having aromatic and/or non-aromatic portions. Examples of carbocyclics include phenyl, naphthyl, cyclohexenyl, and indenyl. The term "4-10 membered carbocyclic" means chemically feasible monocyclic and fused bicyclic carbocyclics having from 4 to 10 ring atoms. This includes, e.g., cyclopentanyl, and the carbocyclics noted above. Similarly, "4-6 membered carbocyclic" means monocyclic carbocyclic ring systems having 4 to 6 ring carbons, and "9-10 membered carbocyclic" means fused bicyclic carbocyclic ring systems having 9 to 10 ring carbons.

The term "heteroaryl," as used herein, unless otherwise indicated, means a fully aromatic radical containing at least one heteroatom in its ring system. Heteroaryls include, e.g., 5 and 6 membered monocyclics such as pyrazinyl and pyridinyl, and 9 and 10 membered fused bicyclic ring systems, such as quinolinyl. Other examples of heteroaryl include quinolin-4-yl, 7-methoxy-quinolin-4-yl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, and pyridin-2-yl. Other examples of heteroaryl include pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furanyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizynyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, furopyridinyl, and the like. Examples of 5-6 membered heteroaryls include, thiophenyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,2,4 oxadiazolyl, 1,2,5-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, and the like.

The term "heterocyclic," as used herein, unless otherwise indicated, means any ring system containing at least one of N, O, or S, and can be heteroaryl or otherwise. Non-aryl heterocyclic groups include satd. and unsatd. systems and can include groups having only 4 atoms in their ring system. The heterocyclic groups include benzo-fused ring systems and ring systems substituted with one or more oxo moieties. Recitation of ring sulfur is understood to include the sulfide, sulfoxide or sulfone where feasible. The heterocyclic groups also include partially unsatd. or fully satd. 4-10 membered ring systems, e.g., single rings of 4 to 8 atoms in size and bicyclic ring systems, including aromatic 6-membered aryl or heteroaryl

29

rings fused to a non-aromatic ring. Also included are 4-6 membered ring systems ("4-6 membered heterocyclic"), which include 5-6 membered heteroaryls, and include groups such as azetidiny and piperidiny. Heterocyclics can be heteroatom-attached where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole can be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached). Other heterocyclics include imidazo(4,5-b)pyridin-3-yl and benzoimidazol-1-yl.

Examples heterocyclic groups include pyrrolidiny, tetrahydrofurany, tetrahydrothieny, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopyrany, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxany, piperaziny, azetidiny, oxetany, thietany, homopiperidiny, oxepany, thiepany, oxazepiny, diazepiny, thiazepiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, indoliny, 2H-pyrany, 4H-pyrany, dioxany, 1,3-dioxolany, pyrazoliny, dithiany, dithiolany, dihydropyrany, dihydrothieny, dihydrofurany, pyrazolidiny, imidazoliny, imidazolidiny, 3-azabicyclo[3.1.0]hexany, 3-azabicyclo[4.1.0]heptany, 3H-indoly, quinoliziny, and the like.

Heterocyclic or carbocyclic-substituted rings include, e.g., 2-phenyl-thiazol-5-yl, 2-pyridin-3-yl-thiazol-4-yl, 4-phenyl-imidazol-1-yl, and 4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl.

The term "9-10 membered heterocyclic" means a fused 5,6 or 6,6 bicyclic heterocyclic ring system, which can be satd., unsatd. or aromatic. The term "9-10 membered fused bicyclic heterocyclic" also refers to a phenyl fused to one 5 or 6 membered heterocyclic group. Examples include benzofurany, benzothiophenyl, indoly, benzoxazolyl, 3H-imidazo[4,5-c]pyridin-yl, dihydrophtaziny, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, imidazo[4,5-b]pyridyl, 1,3 benzo[1,3]dioxolyl, 2H-chromany, isochromany, 5-oxo-2,3 dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidyl, 1,3-benzothiazolyl, 1,4,5,6 tetrahydropyridaziyl, 1,2,3,4,7,8 hexahydropteridiny, 2-thioxo-2,3,6,9-tetrahydro-1H-purin-8-yl, 3,7-dihydro-1H-purin-8-yl, 3,4-dihydropyrimidin-1-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxiny, benzo[1,3]dioxolyl, 2H-chromenyl, chromany, 3,4-dihydrophthalaziny, 2,3-ihydro-1H-indoly, 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl, 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropteridin-yl, thieno[3,2-d]pyrimidiny, 4-oxo-4,7-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-yl, 1,3-dimethyl-6-oxo-2-thioxo-2,3,6,9-tetrahydro-1H-puriny, 1,2-dihydroisoquinoliny, 2-oxo-1,3-benzoxazolyl, 2,3-dihydro-5H-1,3-thiazolo-[3,2-a]pyrimidiny, 5,6,7,8-tetrahydro-quinazoliny, 4-oxochromany, 1,3-benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, puriny, furylpyridyl, thiophenylpyrimidyl, thiophenylpyridyl, pyrrolylpyridyl, oxazolylpyridyl, thiazolylpyridyl, 3,4-dihydropyrimidin-1-yl imidazolylpyridyl, quinoliyl, isoquinoliny, quinazoliny, quinoxaliny, naphthyridiny, pyrazolyl[3,4]pyridine, 1,2-dihydroisoquinoliny, cinnoliny, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]-thiophenyl-2-yl, 1,8-naphthyridiny, 1,5-naphthyridiny, 1,6-naphthyridiny, 1,7-naphthyridiny, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine, 4,8-dihydroxy-quinoliny, 1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoliny, 4-phenyl-[1,2,3]thiadiazolyl, and the like.

The size of ring systems can be described according to the number of ring atoms using the format "x-y membered," meaning that the ring system in questions can have from x to y atoms in the ring system.

Ring systems can include fused rings. For example, the term "9-10 membered carbocyclic" refers to a 5,6 or 6,6 fused bicyclic carbocyclic ring system which can be satd., unsatd. or aromatic. It also refers to a phenyl fused to one 5 or 6 membered satd. or unsatd. carbocyclic group. Examples of such groups include naphthyl, 1,2,3,4 tetrahydronaphthyl, indenyl, indanyl, and the like. Unless stated or indicated otherwise, a described ring system is unsubstituted.

The term "halo" or "halogen", as used herein, unless otherwise indicated, includes fluoro, chloro, bromo or iodo. A preferred halo group is fluoro.

The term "protecting group" refers to a suitable chemical group that can be attached to a functional group and removed at a later stage to reveal the intact functional group. Examples of suitable protecting groups for various functional groups are described in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d Ed., John Wiley and Sons (1991 and later editions); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995). The term "hydroxy protecting group", as used herein, unless otherwise indicated, includes Ac, CBZ, and various hydroxy protecting groups familiar to those skilled in the art including the groups referred to in Greene.

The terms "treat," "treatment," and "treating", as used herein in the context of using the compounds of the present invention, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or partially or completely preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. "Preventing" means treating before an infection occurs.

The term "pharmaceutical composition" refers to an active compound in any form suitable for effective administration to a subject, *e.g.*, a mixture of the compound and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

The term "pharmaceutically acceptable carrier" refers to a material that can be administered to a subject together with a compound in a pharmaceutical composition. The carrier should not destroy the pharmacological activity of the compound and should be non-toxic when administered in doses sufficient to deliver a therapeutic amount of the compound.

Abbreviations: Unless otherwise indicated, the following abbreviations apply throughout this document:

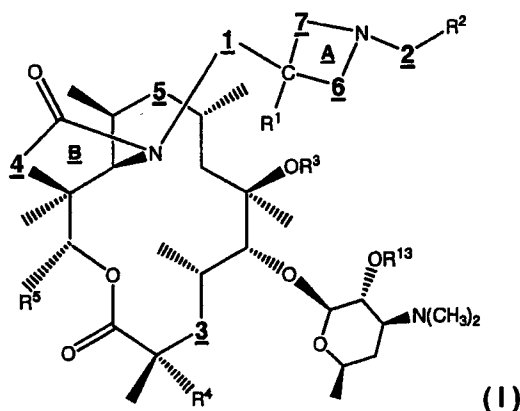
Ac:	acetyl
AUC:	area under curve
Bn:	benzyl
Bz:	benzoyl
Bzh:	benzhydryl
BOC:	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
CBZ:	benzyloxycarbonyl
CDI:	carbonyldiimidazole
DAST:	(diethylamino)sulfur trifluoride
DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM:	dichloromethane
DIEA:	diisopropylethylamine
DMAP:	dimethylaminopyridine
DMF:	dimethylformamide
DMSO:	dimethylsulfoxide
EDC:	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
eq.	equivalents
EtOAc:	EtOAc
EtOH:	ethanol
HCl:	hydrochloric acid
HOBT:	N-hydroxybenzotriazole
HPLC:	high performance liquid chromatography
IBX:	1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3 (1H)-one 1-oxide
IPA:	isopropyl alcohol
IPE:	diisopropyl ether
KHMDS:	potassium hexamethyldisilazide
LCMS:	liquid chromatography mass spectrometry
MeCN:	acetonitrile
MeOH:	methanol
MIC:	minimum inhibitory concentration
MS:	Mass Spectrometry. All samples herein were analyzed either by LCMS-electrospray (gradient elution using acetonitrile, water, formic acid mixtures) or probe APCI methods.

59

	NaHCO ₃ :	sodium bicarbonate
	Na ₂ SO ₄ :	sodium sulfate
	NH ₄ OH:	concentrated aqueous ammonium hydroxide solution of 28-30%
	NMP:	N-methylpyrrolidinone
5	NMR:	nuclear magnetic resonance spectroscopy. All samples herein were run at 400 MHz (Varian instruments)
	PCR:	polymerase chain reaction
	RP-HPLC:	reverse phase high performance liquid chromatography
	RT:	RT or about RT
10	SGC:	silica gel chromatography
	TEA:	triethylamine
	TFA:	trifluoroacetic acid
	THF:	tetrahydrofuran

CLAIMS:

1. A compound of the formula:

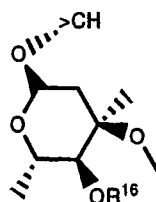


wherein:

5 diradical 1 is absent, >CH₂ or >C(CH₃)H;

 diradical 2 is -C(O)(CH₂)_m-, -S(O)₂(CH₂)_m-, -S(O)₂N(R⁶)-, -(C(R⁶)(R⁷))_m-, -C(O)O(CHR²⁰)_m, or -C(O)N(R⁶)-, wherein m is an integer from 0 to 3;

 diradical 3 is >C(O), >CH(OC(O)R¹⁴), >CH(OC(O)N(R¹⁴)R¹⁵), >CH(OC(O)OR¹⁵), >CH(OC(O)CH(N(R¹⁴)R¹⁵)(CR^aR^b)_nAr), >CH(OC(O)CH(N(R¹⁴)R¹⁵)R¹⁴), >CH(OC(O)C(=NOR¹⁴)(CR^aR^b)_nAr), >CH(OC(O)C(=NOR¹⁴)R¹⁴), >CH(OC(O)(CR^aR^b)_nAr), >CH(OC(O)(CR^aR^b)_nN(CR^aR^b)_nAr)R¹⁴, or:



wherein n is an integer from 0 to 5;

 diradical 4 is >O or >NR¹⁰, with the proviso that when diradical 3 is not >C(O), diradical 4 is >O;

 diradical 5 is >C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)-, >CH(N(R⁸)R⁹), >C(=NC(O)R¹⁹), or >C(=NOR¹⁹);

15 diradical 6 is -(C(R^c)(R^d))_x-, wherein x is an integer from 0 to 5;

 diradical 7 is -(C(R^c)(R^e))_y-, wherein y is an integer from 0 to 5; with the proviso that the sum of x+y is from 1 to 5;

 R¹ is H, OH, F, or (C₁-C₆)alkyl, with the proviso that when diradical 1 is absent, R¹ is H;

 R² is H or Ar;

20 R³ is (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, or (C₂-C₆)alkynyl, any of which can be substituted by Ar;

 R⁴ is H or F, with the proviso that when diradical 3 is not >C(O), R⁴ is H;

 each R⁵ and R²⁰ is independently (C₁-C₆)alkyl;

 each R⁶ and R⁷ is independently H, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, or 4-6 membered heterocyclic;

wherein any of which, except H, can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents; independently

25 wherein said (C₁-C₁₂)alkyl and (C₂-C₁₂)alkenyl can have 1 to 2 carbons independently replaced by Group T diradicals; and wherein independently up to one R⁶/R⁷ pair, together with the carbon to which they are attached, can form a 3 to 8 membered carbocyclic ring; with the proviso that no more than a total of two of the R⁶ and R⁷ groups are other than H;

 R⁸ is independently H, -(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl, or -S(O₂)(C₁-C₆)alkyl, any of which, except

30 H, can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents;

 R⁹ is H or -(C₁-C₆)alkyl, which can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents;

60

R^{10} is H or (C_1-C_6) alkyl;

each R^{11} and R^{12} is independently (a) H, (C_1-C_{12}) alkyl, (C_2-C_{12}) alkenyl, (C_2-C_{12}) alkynyl, any of which, except H, can have one carbon replaced by -NH-, -N(CH₃)-, -N(4-10 membered carbo- or heterocyclic), -O-, -S-, -S(O)-, or -S(O)₂-, and wherein the foregoing R^{11} and R^{12} , together with the atom to which they are attached, can form a 3 to 8 membered ring, or (b) 9-10 membered heterocyclic, 9-10 membered carbocyclic, 4-6 membered heterocyclic, or 4-6 membered carbocyclic, wherein any of (a) and (b), except H, can independently be substituted by 1 to 3 of: F, Cl, OH, (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, oxo, (C_1-C_3) alkyl, halo-substituted (C_1-C_3) alkyl, or (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkyl;

each R^{13} and R^{16} is independently H, -C(O)(C_1-C_6 alkyl), -C(O)Ar, (phenyl)(C_1-C_6 alkyl)₂Si-, or $(C_1-C_6$ alkyl)₃Si-;

each R^{14} and R^{15} is independently H or (C_1-C_{10}) alkyl; wherein the alkyl can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents; independently wherein 1 to 2 carbons of the alkyl can be replaced by Group T diradicals; and independently wherein each R^{14}/R^{15} pair can, together with the atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered ring;

R^{17} is OR^{19} , -C(O)(C_1-C_6 alkyl), or -C(O)(4-10 membered carbo- or heterocyclic);

R^{19} is H, 4-10 membered carbo- or heterocyclic, (C_1-C_6) alkyl, or (C_1-C_6) alkyl-(4-10 membered carbo- or heterocyclic), any of which can have one alkyl carbon replaced by -NH-, -N(CH₃)-, -N(4-10 membered carbo- or heterocyclic), -O-, -S-, -S(O)-, or -S(O)₂-; and which, except H, can be substituted by 1 to 3 of: F, Cl, OH, (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, oxo, (C_1-C_3) alkyl, halo-substituted (C_1-C_3) alkyl, or (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkyl;

each R^a and R^b is independently H or (C_1-C_6) alkyl; wherein the alkyl can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents; independently wherein 1 to 2 carbons of the alkyl can be replaced by Group T diradicals; and independently wherein each R^a/R^b pair together with the carbon to which they are attached can form a 3 to 10 membered ring;

each R^c group is independently H, F, Cl, (C_1-C_3) alkyl, hydroxy, (C_1-C_3) alkoxy, or CN, with the proviso that when x of diradical 6 is from 2 to 5, only one R^c group can be other than H;

each R^d and R^e group is H, except that up to one R^d group together with one R^e group can form a bridging single carbon-carbon bond or bridging (C_1-C_3) alkyl diradical such that Ring A is bicyclic;

each Ar is independently (a) 9-10 membered heterocyclic, (b) 9-10 membered carbocyclic, (c) 4-6 membered heterocyclic, or (d) 4-6 membered carbocyclic, wherein (c) or (d) can be substituted by 4-6 membered heterocyclic or 4-6 membered carbocyclic; wherein any of the foregoing Ar ring systems can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents;

the Group S substituents are: nitro, halo, hydroxy, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, CN, CHO, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkyl, oxo, (C_1-C_{10}) alkanoyl, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, 4-10 membered heterocyclic or carbocyclic, hydroxy-substituted (C_1-C_6) alkyl, -C(O) R^{11} , -C(O)(4-10 membered heterocyclic), -C(O)(4-10 membered carbocyclic), -C(O)₂(4-10 membered heterocyclic), -O(4-10 membered carbocyclic), -O(4-10 membered heterocyclic), -C(O)₂(4-10 membered carbocyclic), -C(O)OR¹¹, -OC(O) R^{11} , -C(O)NR¹¹ R^{12} , -OC(O)NR¹¹ R^{12} , -NR¹¹ R^{12} , -SO₂NR¹¹ R^{12} , -S(O)_p R^{11} , wherein p is 0 to 2, and (C_1-C_{10}) alkoxy optionally substituted by CN; and in cases where the Group S substituent substitutes a non-aromatic carbon, Group S can also be =N-NR¹¹ R^{12} , =N-(4-10 membered heterocyclic), =N-(4-10 membered carbocyclic), =N-NHC(O) R^{11} , =N-NHC(O)NR¹¹ R^{12} , -N(R^{11})SO₂ R^{12} , or =N-

R^{17} ; wherein any of the heterocyclic and carbocyclic groups can be substituted by Cl, F, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_1-C_{10}) alkoxy, oxo, or CN.

the Group T diradicals are: -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N((C₁-C₆)alkyl)-, -NH-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(Ar)-, and -OC(O)O-.

5

2. The compound of claim 1, wherein:

diradical 1 is absent or -CH₂-;

diradical 2 is -CH(R⁶)-, -C(O)O-, -C(O)N(R⁶)-, -C(O)(CH₂)_m-, -S(O)₂(CH₂)_m-, wherein m is 0 to 2;

diradical 3 is >C(O);

10

diradical 4 is >O;

diradical 5 is >C(O) or >C(=NOR¹⁹);

diradical 6 is -(CH₂)_x-, wherein x is from 0 to 4; diradical 7 is -(CH₂)_y-, wherein y is from 0 to 4; with the proviso that the sum of x+y is 2 to 4;

R¹ is H, OH, or methyl;

15

each R¹¹ and R¹² is independently H, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, or (C₂-C₆)alkynyl, which, except H, can be substituted by 1 to 2 of: Cl, F, OH, (C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkoxy, oxo, (C₁-C₃)alkyl, halo-substituted (C₁-C₃)alkyl, or (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkyl;

R¹³ is H;

R¹⁹ is H or (C₁-C₆)alkyl which can be interrupted by 1 to 3 oxygen atoms and independently can be substituted by 4-10 membered carbo- or heterocyclic;

20

each Ar is independently (a) 9-10 membered heterocyclic, (b) 9-10 membered carbocyclic, (c) 4-6 membered heterocyclic, or (d) 4-6 membered carbocyclic, wherein (c) or (d) can be substituted by 4-6 membered heterocyclic or 4-6 membered carbocyclic; wherein the foregoing ring system can be substituted by 1 to 2 of: CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, nitro, Cl, F, Br, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, CN, CHO, (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkyl, oxo, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, hydroxy-substituted (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, C(O)N(R¹¹)R¹²-, -OC(O)N(R¹¹)R¹²-, -NHC(O)R¹¹, -N(R¹¹)R¹²-, -N(R¹¹)SO₂R¹²-, -SO₂N(R¹¹)R¹²-, -S(O)_pR¹¹, wherein p is 0 to 2, or (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted by CN.

25

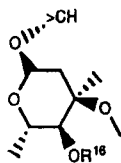
30

3. The compound of claim 1 or 2, wherein:

diradical 2 is >CH(R⁶)-, -C(O)O-, -C(O)N(R⁶)-, -C(O)(CH₂)_m-, -S(O)₂(CH₂)_m-, wherein m is 0 to 2;

diradical 3 is >CH(OC(O)R¹⁴), >CH(OC(O)N(R¹⁴)R¹⁵)-, >CHOC(O)OR¹⁵,

>CHOC(O)CH(N(R¹⁴)R¹⁵)(CR^aR^b)_nAr, >CHOC(O)CH(N(R¹⁴)R¹⁵)R¹⁴, >CHOC(O)C(=NOR¹⁴)(CR^aR^b)_nAr, >CHOC(O)C(=NOR¹⁴)R¹⁴, >CHOC(O)(CR^aR^b)_nAr, or:



35

diradical 4 is >O;

diradical 5 is >C(O) or >C(=NOR¹⁹);

diradical 6 is -(CH₂)_x-, wherein x is from 0 to 4; diradical 7 is -(CH₂)_y-, wherein y is from 0 to 4; and wherein the sum of x+y is from 2 to 4;

40

R¹ is H, OH, or methyl;

61

R^3 is (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, or (C_2-C_6) alkynyl, any of which can be substituted by Ar;

each R^{11} and R^{12} is independently H, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, or (C_2-C_6) alkynyl;

R^{13} and R^{16} are both H;

each R^{14} and R^{15} is independently H or (C_1-C_6) alkyl of which 1 to 3 methylene units can be replaced by O, S, S(O), S(O)₂, C(O), or NH; independently each R^{14}/R^{15} pair, together with the atom to which they are attached, can form a 3 to 8 membered ring, and said 3 to 8 membered ring can be substituted by Ar or by 1 to 2 of the Group S substituents;

R^{19} is H or (C_1-C_6) alkyl which can be interrupted by 1 to 3 oxygen atoms and independently can be substituted by 4-10 membered carbo- or heterocyclic; and

the Group S substituents are: nitro, Cl, F, Br, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, hydroxy, (C_1-C_6) alkyl, CN, CHO, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkyl, oxo, (C_1-C_6) alkanoyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, hydroxy-substituted (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-OC(O)N(R^{11})R^{12}$, $-NHC(O)R^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})R^{12}$, $-S(O)_pR^{11}$, wherein p is 0 to 2, and (C_1-C_6) alkoxy optionally substituted by CN.

15

4. The compound of claim 1 or 2, wherein:

diradical 2 is $>CH(R^6)$;

diradical 5 is $>C(O)$;

R^3 is methyl;

20

R^5 is ethyl;

R^6 is H or (C_1-C_5) alkyl optionally substituted by OH or (C_1-C_3) alkoxy.

5. The compound of any one of claims 1, 2, or 4, wherein:

diradical 1 is absent or methylene;

25

diradical 6 is $-(CH_2)_x-$, wherein x is from 0 to 3;

diradical 7 is $-(CH_2)_y-$, wherein y is from 0 to 3; and wherein the sum of x+y is 2 to 3;

R^1 is H; and

R^6 is H or (C_1-C_3) alkyl.

6. The compound of any one of claims 1, 2, 4, or 5, wherein:

diradical 1 is absent;

R^2 is (a) 9-10 membered heterocyclic or carbocyclic, or (b) 4-6 membered heterocyclic or carbocyclic, wherein (b) can be substituted by 4-6 membered heterocyclic or carbocyclic; and R^2 can be substituted by 1 to 2 of: SO_2R^{11} , hydroxy-substituted (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkyl, CN, CHO, nitro, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, hydroxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy, oxo, (C_1-C_3) alkanoyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, or (C_1-C_3) alkoxy optionally substituted by CN; and

35

R^6 is H or methyl.

7. The compound of any one of claims 1, 2, or 4 to 6, wherein

40

diradicals 6 and 7 are both methylene; and

R^2 is (a) 9-10 membered heterocyclic, or (b) 5-6 membered heterocyclic or carbocyclic, wherein (b) is substituted by 5-6 membered heterocyclic or carbocyclic, and wherein R^2 can be substituted by 1 to 2 of:

SO₂R¹¹, hydroxy-substituted (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkyl, CN, CHO, Br, Cl, F, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, nitro, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkoxy, oxo, (C₁-C₃)alkanoyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, or (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted by CN.

5 8. The compound of any one of claims 1, 2, or 4 to 7, wherein:

R² is 9-10 membered heteroaryl containing 1 to 3 heteroatoms, which can be substituted by 1 to 2 of: SO₂R¹¹, hydroxy-substituted (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkyl, CN, CHO, Cl, F, CF₃, nitro, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkoxy, oxo, (C₁-C₃)alkanoyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, or (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted by CN.

10

9. The compound of any one of claims 1, 2, or 4 to 8, wherein:

R² is quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxalinyl, 1,5-naphthyridinyl, 1,6-naphthyridinyl, 1,7-naphthyridinyl, 1,8-naphthyridinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pyrido[2,3-b]pyrazinyl, pyrido[3,4-b]pyrazinyl, pyrido[3,2-b]pyrazinyl, pyrido[2,3-d]pyrimidinyl, pyrido[2,3-c]pyridazinyl, benzimidazolyl, indolyl, indazolyl, 1H-benzotriazolyl, 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridinyl, 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinyl, 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridinyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 3H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridinyl, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, pyrrolo[1,2-a]pyridinyl, pyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, pyrrolo[1,2-c]pyrimidinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrrolo[1,5-a]pyrimidinyl, imidazo[1,5-a]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, benzo[d][1.3]dioxolyl, or 1H-inden-2(3H)-sulfonyl, any of which can be substituted by 1 to 2 of (C₁-C₃)alkyl, CN, CHO, Cl, F, CF₃, nitro, hydroxy, oxo, (C₁-C₃)alkanoyl, (C₂-C₃)alkenyl, (C₂-C₃)alkynyl, or (C₁-C₃)alkoxy.

15

20

10. The compound of claim 1 or 2, wherein:

25

diradical 2 is >SO₂;

diradical 5 is >C(O);

R³ is methyl; and

R⁶ is ethyl.

30

11. The compound of claim 10, wherein:

diradical 1 is absent or is methylene;

diradical 6 is -(CH₂)_x-, wherein x is from 0 to 3;

diradical 7 is -(CH₂)_y-, wherein y is from 0 to 3; and wherein the sum of x+y is 2 to 3; and

R¹ is H; and

35

R² is (a) 9-10 membered heterocyclic, or carbocyclic, or (b) 4-6 membered heterocyclic or carbocyclic, wherein (b) can be substituted by 4-6 membered heterocyclic or carbocyclic; and R² can be substituted by 1 to 2 of: SO₂, hydroxy-substituted (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkyl, CN, CHO, Br, Cl, F, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, nitro, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkoxy, oxo, (C₁-C₃)alkanoyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, or (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted by CN.

40

12. The compound of any one of claims 10 or 11, wherein:

diradical 1 is absent;

62

diradicals 6 and 7 are both methylene; and

R^2 is (a) 9-10 membered heterocyclic, or (b) 5-6 membered heterocyclic or carbocyclic, wherein (b) is substituted by 5-6 membered heterocyclic or carbocyclic, and wherein R^2 can be substituted by 1 to 2 of: SO_2 , hydroxy-substituted $(C_1-C_3)alkyl$, $(C_1-C_3)alkyl$, CN, CHO, Br, Cl, F, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , nitro, hydroxy, $(C_1-C_3)alkoxy-(C_1-C_3)alkoxy$, oxo, $(C_1-C_3)alkanoyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, or $(C_1-C_3)alkoxy$ optionally substituted by CN.

13. The compound of any one of claims 10 to 12, wherein:

R^2 is 9-10 membered heteroaryl containing 1 to 3 heteroatoms, which can be substituted by 1 to 2 of: SO_2R^{11} , hydroxy-substituted $(C_1-C_3)alkyl$, $(C_1-C_3)alkyl$, CN, CHO, Cl, F, CF_3 , nitro, hydroxy, $(C_1-C_3)alkoxy-(C_1-C_3)alkoxy$, oxo, $(C_1-C_3)alkanoyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, or $(C_1-C_3)alkoxy$ optionally substituted by CN.

14. The compound of any one of claims 10 to 12 wherein:

R^2 is quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinoxaliny, quinazolinyl, 1,8-naphthyridinyl, 1,7-naphthyridinyl, 1,6-naphthyridinyl, 1,5-naphthyridinyl, phthalazinyl, benzo[d]thiazolyl, 2,1,3-benzothiadiazol-2,2-dioxidyl, benzo[c][1,2,5]oxadiazolyl, benzo[d]isooxazolyl, benzo[d]oxazolyl, benzo[d]isothiazolyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, 5-phenylthiazolyl, 2-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl, 4-phenylthiazolyl, 4-phenyl-1,2,3-thiadiazolyl, 5-phenyloxazolyl, 2-phenyl-1,3,4-oxadiazolyl, 5-phenyl-1,2,4-oxadiazolyl, 3-phenyl-1,2,4-oxadiazolyl, 1-phenyl-1H-pyrazolyl, 4-phenyl-4H-1,2,4-triazolyl, 1-phenyl-1H-1,2,4-triazolyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridinyl, 2-(1H-pyrazol-1-yl)pyridinyl, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)pyridinyl, 1H-indazolyl, 1,3-dihydrobenzo-2,2-dioxo[c]thiophenyl, 4-(2-oxooxazolidin-3-yl)phenyl, or 2H-indazolyl, any of which can be substituted by 1 to 2 of $(C_1-C_3)alkyl$, CN, CHO, Cl, F, CF_3 , nitro, hydroxy, oxo, $(C_1-C_3)alkanoyl$, $(C_2-C_3)alkenyl$, $(C_2-C_3)alkynyl$, or $(C_1-C_3)alkoxy$.

15. The compound of claim 1 or 2, wherein:

diradical 1 is absent or is methyl;

diradical 2 is $>C(O)$, $-C(O)N(R^6)-$, or $-C(O)O-$;

diradical 5 is $>C(O)$;

diradical 6 is $-(CH_2)_x-$, wherein x is from 0 to 3;

diradical 7 is $-(CH_2)_y-$, wherein y is from 0 to 3; and wherein the sum of x+y is 2 to 3;

R^3 is methyl;

R^5 is ethyl; and

R^6 is H or methyl.

16. A compound according to claim 1, which is selected from:

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((quinolin-5-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((quinolin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1,8-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,

3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((1,5-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,

- 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1*R*-(1,8-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1-(quinolin-4-yl)-butyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 5 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(8-methoxyquinoline-5-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-methoxyquinoline-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 10 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-methoxy-1,8-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-bromo-1,8-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-chloro-1,8-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 15 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-ethoxy-1,8-naphthyridine-4-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-(oxazol-5-yl)-benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 20 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzenesulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(quinoxaline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 25 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1,3-dihydrobenzo-2,2-dioxo[c]thiophene-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(8-methoxyquinoline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(8-ethoxyquinoline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 30 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-2-fluoro-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(3-cyano-4-ethoxybenzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A,
 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(4-ethoxy-3-methoxybenzene-1-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A, or
 35 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(8-methoxyquinoxaline-5-sulfonyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A.

17. A compound according to any one of claims 1 to 16, which has an *in vitro* MIC for *S. pyogenes* that is resistant to clarithromycin of 8 µg/mL or less.

18. 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1*R*-(1,8-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A.

19. A method of treating bacterial infection comprising administering a therapeutically effective amount of the compound of any one of claims 1 to 18 to a subject in need thereof.

20. Use of a compound according to any one of claims 1 to 18 in the manufacture of a medicament for treating bacterial infection.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational application No

/IB2005/003829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H17/08

A61P31/04

A61K31/7048

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 945 459 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO. LTD) 29 September 1999 (1999-09-29)	1-5, 10, 15, 17, 19, 20
A	example 79 the whole document	1-20
A	WU Y-J ET AL: "RECENT DEVELOPMENTS ON KETOLIDES AND MACROLIDES" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 8, no. 14, December 2001 (2001-12), pages 1727-1758, XP009056485 ISSN: 0929-8673 page 1728, column 2, paragraph 2 - page 1731, column 1	1-20

-/--



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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2006

Date of mailing of the international search report

28/03/2006

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
/IB2005/003829

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MA, Z. ET AL.: "Discovery and development of ketolides as a new generation of macrolide antimicrobial agents" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY - ANTI-INFECTIVE AGENTS, vol. 1, 2002, pages 15-34, XP002369579 page 17, column 2, paragraph 3 - page 21, column 1 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/003829

69

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 19 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).

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.
- ☐ 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

.../IB2005/003829

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0945459	A	29-09-1999	
		AU 720921 B2	15-06-2000
		AU 4473097 A	22-06-1998
		BR 9713302 A	21-03-2000
		CA 2272620 A1	04-06-1998
		CN 1238777 A	15-12-1999
		CZ 9901807 A3	15-09-1999
		HU 0000198 A2	28-08-2000
		WO 9823628 A1	04-06-1998
		US 6191118 B1	20-02-2001
		ZA 9710648 A	23-06-1998

MACRÓLIDOS**CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a compuestos macrólidos y a su uso, por ejemplo, como agentes antibacterianos y antiprotozoarios en animales, incluyendo seres humanos. La invención también se refiere a métodos para preparar compuestos, productos intermedios útiles para preparar compuestos, y a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos. La presente invención incluye además métodos para tratar y/o prevenir enfermedades, por ejemplo, infecciones bacterianas y/o protozoarias (o para otras indicaciones, por ejemplo, cáncer, inflamación, aterosclerosis, o reducción de la movilidad gástrica), por administración de compuestos o composiciones a sujetos que necesitan dicho tratamiento.

La eritromicina y claritromicina son macrólidos bien conocidos. Se han preparado otros compuestos macrólidos basados en eritromicina, por ejemplo, introduciendo modificaciones en diferentes posiciones de la eritromicina o claritromicina, por ejemplo, como en los documentos: US 4.331.803; US 4.474.768; US 4.517.359; US 5.523.399; US 5.527.780; US 5.635.485; US 5.804.565; US 6.020.521; US 6.025.350; US 6.075.133; US 6.162.794; US 6.191.118; US 6.248.719; US 6.291.656; US 6.437.151; US 6.472.371; US 6.555.524; US 2002/0052328; US 2002/0061856; US 2002/0061857; US 2002/0077302; US 2002/0151507; US 2002/0156027; US 2003/0100518; US 2003/0100742; US 2003/0199458; US 2004/0077557; WO 99/11651; WO 99/21866; WO 99/21869; WO 99/35157; EP 1 114 826; y *J. Med. Chem.*, 46, 2706 (2003). En lo sucesivo se citan publicaciones importantes adicionales. Estos y todos los documentos citados en esta memoria se incorporan en su totalidad por referencia en esta memoria para todos los propósitos, incluyendo para las enseñanzas, modificaciones, y método(s) para modificar las presentes posiciones en los anillos de macrólidos con diferentes combinaciones. Así, los derivados pueden incluir, por ejemplo, modificaciones en las posiciones C-2, C-3, C-6, C-9, C-10, C-11, C-12, y C-13 de la eritromicina etc., y los correspondientes derivados de azalida.

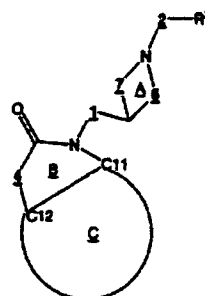
Se desean nuevos macrólidos como respuesta a la creciente aparición de organismos resistentes, para mejorar la seguridad y para mejorar el espectro de actividad, entre otras razones.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a determinados compuestos macrólidos por sí mismos, a su preparación y productos intermedios útiles, a sus composiciones

farmacéuticas y a métodos para tratar y prevenir, por ejemplo, infecciones con los mismos. En muchas realizaciones, los compuestos son activos y eficaces frente a organismos que son resistentes a otros antibióticos, incluyendo otros macrólidos.

La presente invención incluye los compuestos de la fórmula general:

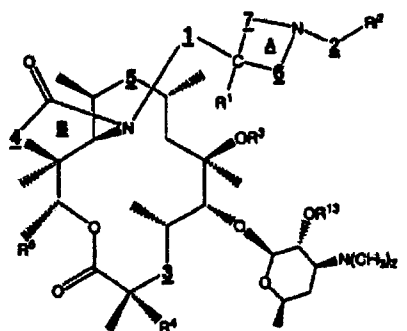


5

en la que C_{11} y C_{12} representan carbonos en las posiciones C-11 y C-12 del anillo C del macrólido basado en eritromicina por la numeración de macrólidos convencional, y las otras variables mostradas se definen en esta memoria; su preparación y productos intermedios; composiciones; y su uso para tratar, por ejemplo, la infección bacteriana. La estructura del anillo C no está limitada. El grupo 2- R^2 es un "grupo de cabeza" unido al anillo A.

10

En algunos aspectos, la presente invención se refiere más específicamente a compuestos de Fórmula I:



15

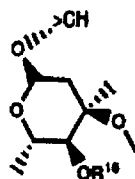
en la que el dirradical 1 puede estar ausente (ausente significa que el anillo A está directamente unido al anillo B por un enlace sencillo), $>CH_2$, $>C(CH_3)H$, u otros dirradicales alquilo o alquilo sustituido (el símbolo ">" indica enlaces sencillos a los anillos A y B; $-CH_2-$ tiene el mismo significado que $>CH_2$).

El dirradical 2 puede ser $-C(O)(CH_2)_m-$, $-S(O)_2(CH_2)_m-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-C(O)O(CHR^{20})_m$, $-(C(R^6)(R^7))_m-$, o $-C(O)N(R^6)-$, en los que m es un número entero de 0 a 3.

20

El dirradical 3 representa el carbono C-3 del anillo de macrólido, unido directamente a C-2 y C-4, y el cual puede estar sustituido, por ejemplo, el dirradical 3 puede ser $>C(O)$, $(>CH(OC(O)R^{14}))$ indicando el símbolo ">" enlaces sencillos a C-2 y

- C-4, que significa que C-3 está sustituido con $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})$,
 $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{14})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$,
 $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})\text{R}^{14})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^{14})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$,
 $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^{14})\text{R}^{14})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$,
 5 $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{R}^{14})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, o:



en los que n es un número entero de 0 a 5.

El dirradical 4 puede ser $>\text{O}$ o $>\text{N}(\text{R}^{10})$, preferiblemente con la condición de que cuando el dirradical 3 no es $>\text{C}(\text{O})$, el dirradical 4 es $>\text{O}$.

- 10 El dirradical 5, que está unido a C-8 y C-10 del anillo de macrólido y que puede estar sustituido, puede ser $>\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$, $>\text{CH}(\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9)$, $>\text{C}(=\text{NC}(\text{O})\text{R}^{19})$, o $>\text{C}(=\text{NOR}^{19})$. Además para este grupo, el dirradical 5 también puede ser $>\text{C}(=\text{NR}^{17})$.

- El dirradical 6 puede ser $-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^d))_x-$, en el que x es un número entero de 0 a 5; el dirradical 7 puede ser $-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^e))_y-$, en el que y es un número entero de 0 a 5; preferiblemente con la condición de que la suma de x+y en 6 y 7 sea de 1 a 5. El grupo R^1 puede ser H, OH, halógeno, o alquilo (C_1-C_6), preferiblemente con la condición de que cuando 1 está ausente, R^1 es H.

- El grupo R^2 puede ser H o Ar. En algunas realizaciones, R^2 o 2-R² es un grupo protector, p.ej., H, Bn, Bzh, CBZ, benciloximetilo, o BOC, o cualquier otro grupo adecuado.

El grupo R^3 puede ser alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo (C_2-C_6), cualquiera de los cuales puede estar sustituido, p.ej., con Ar.

- El grupo R^4 puede ser H o F, preferiblemente con la condición de que cuando el dirradical 3 no es $>\text{C}(\text{O})$, R^4 es H.

Los grupos R^5 y R^{20} pueden ser independientemente alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido, p.ej., con 1 a 3 de los sustituyentes del Grupo S.

- Cada R^6 y R^7 puede ser independientemente H, alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), o heterociclo de 4-6 miembros; en los que cualquiera de ellos, excepto el H, puede estar sustituido, p.ej., por 1 a 3 de los sustituyentes del Grupo S; e independientemente en los que dicho alquilo (C_1-C_{12}) y alquenilo (C_2-C_{12}) puede tener de 1 a 2 carbonos independientemente sustituidos por, p. ej., dirradicales del Grupo T;

e independientemente hasta una pareja de R^6/R^7 , junto con el carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros (preferiblemente carbocíclico); preferiblemente con la condición de que no más de un total de dos de los grupos R^6 y R^7 sean distintos de H.

5 Cada R^8 y R^9 puede ser independientemente H, alquilo (C_1-C_6), $-C(O)$ -alquilo(C_1-C_6), $-S(O_2)$ -alquilo(C_1-C_6), cualquiera de los cuales, excepto el H, puede estar sustituido, p.ej., por 1 a 3 de los sustituyentes del Grupo S. Preferiblemente, y especialmente cuando R^8 es $-C(O)$ -alquilo(C_1-C_6) o $-S(O_2)$ -alquilo(C_1-C_6), R^9 es H o alquilo (C_1-C_6), los cuales, excepto el H, pueden estar sustituido, p.ej., con 1 a 3 de los
10 sustituyentes del grupo S.

El grupo R^{10} puede ser H o alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido, p.ej., con 1 a 3 de los sustituyentes del Grupo S.

Cada R^{11} y R^{12} es independientemente (a) H, alquilo (C_1-C_{12}), alqueno (C_2-C_{12}), alquino (C_2-C_{12}), cualquiera de los cuales, excepto el H, puede tener un carbono
15 sustituido por, p.ej., $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-N$ (heterociclo de 4-10 miembros), $-N$ (carbociclo de 4-10 miembros), $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$, en el que los R^{11} y R^{12} precedentes, junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, o (b) heterociclo de 9-10 miembros, carbociclo de 9-10 miembros, heterociclo de 4-6 miembros, o carbociclo de 4-6 miembros, en los que cualquiera de (a) o (b), excepto el
20 H, puede estar sustituido con, p. ej., 1 a 3 de: F, Cl, OH, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), oxo, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halógeno, o alcoxi(C_1-C_3)-alquilo(C_1-C_3).

Los grupos R^{13} y R^{16} pueden ser independientemente H, $-C(O)$ -alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido, $-C(O)Ar$, $-Si$ (fenilo)(alquilo(C_1-C_6))₂, $-Si$ (alquilo(C_1-C_6))₃, u
25 otros grupos protectores.

Cada R^{14} y R^{15} pueden ser independientemente H o alquilo (C_1-C_{10}); cuyo alquilo puede estar sustituido, p.ej., con 1 a 3 sustituyentes del Grupo S; e independientemente en los que de 1 a 2 carbonos del alquilo pueden estar sustituidos, p. ej., por dirradicales del Grupo T; e independientemente en los que cada
30 pareja R^{14}/R^{15} , junto con el átomo al que están unidos, formen un anillo de 3 a 8 miembros.

El grupo R^{17} puede ser OR^{19} , $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), o $-C(O)$ (carbo- o heterociclo de 4-10 miembros), cualquiera de los cuales puede estar sustituido, p.ej., con 1 a 3 de los sustituyentes del grupo S.

35 El grupo R^{19} puede ser H, alquilo (C_1-C_6), $-(alquil C_1-C_6)-(carbo o heterociclo de$

4-10 miembros), o (carbo o heterociclo de 4-10 miembros); cualquiera de cuyos grupos, excepto el H, puede estar sustituido, p. ej., con 1 a 3 de los sustituyentes del Grupo S (o por F, Cl, OH, alcoxi (C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)-alcoxi(C₁-C₃), oxo, alquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃) sustituido con halógeno, o alcoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₃)); y hasta 1

5 carbono de cuyos grupos se puede sustituir, p. ej., por dirradicales del Grupo T (o por -NH-, -N(CH₃)-, -N(carbo o heterociclo de 4-10 miembros), -O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂-).

Cada R^a y R^b puede ser independientemente H o alquilo (C₁-C₆), cuyo alquilo puede estar sustituido, p.ej., con 1 a 3 de los sustituyentes del Grupo S; y en los que 1 a 2 carbonos del alquilo se pueden sustituir, p.ej., por dirradicales del Grupo T; y cada

10 pareja R^a/R^b junto con el carbono al que están unidos pueden formar un anillo de 3 a 10 miembros.

Cada grupo R^c puede ser independientemente H, F, Cl, alquilo (C₁-C₃), hidroxil, alcoxi (C₁-C₃), o CN, preferiblemente con la condición de que cuando x del dirradical f es de 2 a 5, sólo un grupo R_c puede ser distinto de H.

15 Cada grupo R^d y R^e es H, excepto que hasta un grupo R^d junto con un grupo R^e puede formar un enlace carbono-carbono sencillo puente o dirradical alquilo (C₁-C₃) puente, tal que el anillo A sea bicíclico.

Cada Ar puede ser independientemente (a) heterociclo de 9-10 miembros, (b) carbociclo de 9-10 miembros, (c) heterociclo de 4-6 miembros, o (d) carbociclo de 4-6

20 miembros, en los que (c) o (d) pueden estar sustituidos con heterociclo de 4-6 miembros o carbociclo de 4-6 miembros. El sistema anular Ar puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes del Grupo S. Sin embargo, Ar y R², no están limitados a los tamaños de anillo indicados antes, y pueden incluir, p. ej., sistemas anulares mayores y pueden estar sustituidos con o condensados a sistemas anulares adicionales.

25 Los sustituyentes del Grupo S incluyen: nitro, halógeno, hidroxil, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, CN, CHO, alcoxi (C₁-C₁₀) (opcionalmente sustituido con CN), alcoxi(C₁-C₃)-alcoxi(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₃), oxo, alcanilo(C₁-C₁₀), alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), heterociclo o carbociclo de 4-10 miembros, incluyendo 9-10 y 5-6 miembros, alquilo (C₁-C₆) sustituido con hidroxil, -C(O)R¹¹,

30 -C(O)(heterociclo de 4-10 miembros), -C(O)(carbociclo de 4-10 miembros), -C(O)₂(heterociclo de 4-10 miembros), -C(O)₂(carbociclo de 4-10 miembros), -O(carbociclo de 4-10 miembros), -O(heterociclo de 4-10 miembros), -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OC(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -SO₂NR¹¹R¹², y -S(O)_pR¹¹, en el que p es de 0 a 2, y en los casos en los que el sustituyente del grupo S sustituye un

35 carbono no aromático, el grupo S también puede ser =N-NR¹¹R¹², =N(heterociclo de 4-

10 miembros), =N-(carbociclo de 4-10 miembros), =N-NHC(O)R¹¹, =N-NHC(O)NR¹¹R¹², -N(R¹¹)SO₂R¹², o =N-R¹⁷; en los que cualquiera de los grupos heterocíclicos o carbocíclicos pueden estar sustituidos con Cl, F, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), oxo, o CN.

5 El Grupo de dirradicales T incluye: -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(alquilo(C₁-C₆))- , -NH-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(Ar)-, y -OC(O)O-.

Cada definición de variable de la Fórmula I incluye cualquier subconjunto de esta definición, y la definición de la Fórmula I incluye cualquier combinación de los subconjuntos de definiciones de las variables.

10 En otros aspectos de la invención, se proporcionan métodos para preparar compuestos de la invención, y productos intermedios.

En otros aspectos de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

Todavía en otros aspectos de la invención, se proporcionan métodos para tratar
15 sujetos que lo necesiten con compuestos y composiciones de acuerdo con la invención, incluyendo el tratamiento de infecciones bacterianas y/o protozoarias, y la prevención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La siguientes descripción detallada proporciona detalles adicionales no
20 limitantes de la invención, incluyendo preparaciones generales y ejemplos de la invención.

Compuestos

Como se ha discutido anteriormente, la presente invención incluye macrólidos basados en eritromicina que contienen una urea o carbamato cíclico C-11/C-12 (anillo
25 B) unido (directa o indirectamente) a una amina cíclica (anillo A), que a su vez puede estar unido a un grupo de cabeza (grupo 2-R²). En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos de Fórmula I. Además, la invención incluye los subgéneros y describe especies (realizaciones), incluyendo realizaciones preferidas, abarcadas por la Fórmula I, incluyendo en particular los siguientes:

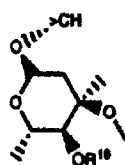
30 En algunos aspectos de la invención, el dirradical 1 puede estar ausente o ser metileno; o en algunas realizaciones preferidas el dirradical 1 específicamente está ausente.

El dirradical 2 en algunos aspectos puede ser -(C(R⁶)(R⁷))_m- (especialmente >CH(R⁶)), -C(O)O-, -C(O)N(R⁶)-, -C(O)(CH₂)_m-, o -S(O)₂(CH₂)_m-, en los que m es de 0
35 a 2); o el dirradical 2 puede ser más específicamente >C(O), >S(O)₂, o >CH(R⁶). En

algunas realizaciones, R^6 puede ser H o alquilo (C_1-C_5), el cual, excepto el H, puede estar sustituido, p.ej., con OH o con alcoxi (C_1-C_3); o más específicamente, R^6 puede ser H o alquilo (C_1-C_3) no sustituido, en particular, H o metilo.

El dirradical 3 en algunos aspectos puede ser $>C(O)$. En otras realizaciones, el dirradical 3 puede ser cladinósilo. En otras realizaciones, el dirradical 3 puede ser

5 $>CHOC(O)R^{14}$, $>CHOC(O)NR^{14}R^{15}$, $>CHOC(O)OR^{15}$,
 $>CHOC(O)CH(NR^{14}R^{15})((CR^aR^b)_n\text{Ar}$, $>CHOC(O)CH(NR^{14}R^{15})R^{14}$,
 $>CHOC(O)C(=NOR^{14})((CR^aR^b)_n\text{Ar}$, $>CHOC(O)C(=NOR^{14})R^{14}$, $>CHOC(O)(CR^aR^b)_n\text{Ar}$,
o:



10

En algunos aspectos, cada R^{14} y R^{15} pueden ser independientemente H o alquilo (C_1-C_6) del cual de 1 a 3 unidades de metileno se pueden sustituir por -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -C(O)-, o -NH-; y cada pareja R^{14}/R^{15} , junto con el átomo al que están unidos, puede formar un anillo de 3-8 miembros; y dicho anillo de 3-8 miembros puede

15 estar sustituido, p.ej., con Ar o con 1 a 2 de los sustituyentes del Grupo S.

El dirradical 4 en algunos aspectos puede ser específicamente $>O$.

El dirradical 5 en algunos aspectos puede ser $>C(O)$ o $>C(=NOR^{19})$, o específicamente, $>C(O)$. En algunas realizaciones, R^{19} puede ser H o alquilo (C_1-C_6) que puede estar interrumpido con 1 a 3 átomos de oxígeno y/o sustituido con carbo o

20 heterociclo de 4-10 miembros.

El dirradical 6 en algunos aspectos puede ser $-(CH_2)_x-$ y el dirradical 7 puede ser $-(CH_2)_y-$, en los que x e y son independientemente números enteros de 0 a 4, y en los que la suma de x+y es de 2 a 4; o más específicamente x e y pueden ser números enteros de 0 a 3 (o de 1 a 2) para una suma de 2 a 3; o más específicamente, los

25 dirradicales 6 y 7 pueden ser ambos metileno.

En algunos aspectos, R^1 puede ser H, OH, o metilo; o R^1 puede ser específicamente H.

En algunos aspectos, R^3 puede ser alquilo (C_1-C_6), alquénilo (C_2-C_6), o alquínilo (C_2-C_6), cualquiera de los cuales puede estar sustituido, p.ej., con Ar; o más

30 específicamente, R^3 puede ser metilo no sustituido.

En algunos aspectos, R^5 puede ser etilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^{13} y R^{16} (cuando están presentes) pueden ser ambos H.

En algunos aspectos, Ar o el(los) anillo(s) R^2 son como antes y pueden estar

72

sustituídos, p.ej., con 1 a 2 de: nitro, Br, Cl, F, hidroxí, alquilo (C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , CN, CHO, alcoxi (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con CN), alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3)-alquilo(C_1-C_3), oxo, alcanóilo (C_1-C_6), alquénilo (C_2-C_6), alquínilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido con hidroxí, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$,
5 $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, $-NHC(O)R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}SO_2R^{12}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, y $-S(O)_nR^{11}$, en el que n es de 0 a 2. En algunas realizaciones, cada R^{11} y R^{12} puede ser independientemente H, alquilo (C_1-C_6), alquénilo (C_3-C_6), o alquínilo (C_3-C_6), cualquiera de los cuales, excepto el H, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independiente seleccionados, p. ej., de Cl, F, OH, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3)-
10 alcoxi(C_1-C_3), oxo, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halógeno, o alcoxi(C_1-C_3)-alquilo(C_1-C_3).

En algunas realizaciones, R^2 puede ser (a) heterociclo de 9-10 miembros, (b) carbociclo de 9-10 miembros, (c) heterociclo de 4-6 miembros, o (d) carbociclo de 4-6 miembros, en el que (c) o (d) pueden estar sustituidos con heterociclo de 4-6 miembros
15 o carbociclo de 4-6 miembros; y el(los) anillo(s) R^2 descritos anteriormente pueden estar sustituidos, p.ej., con 1 a 2 de: SO_2R^{11} , alquilo (C_1-C_3) sustituido con hidroxí, alquilo (C_1-C_3), CN, CHO, F, Cl, Br, hidroxí, alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), oxo, alcanóilo (C_1-C_3), alquénilo (C_2-C_6), alquínilo (C_2-C_6), o alcoxi (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con CN). Además, pueden estar sustituidos con nitro, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, o CHF_2 .
20 Como se define y discute en esta memoria, los anillos anteriores incluyen tanto arilos como heteroarilos, entre otros.

En algunas realizaciones, R^2 puede ser (a) heterociclo de 9-10 miembros, o (b) heterociclo de 5-6 miembros o carbociclo de 5-6 miembros, en el que (b) está sustituido con heterociclo de 5-6 miembros o con carbociclo de 5-6 miembros, en el
25 que R^2 puede estar sustituido, p.ej., con 1 a 2 de: SO_2R^{11} , alquilo (C_1-C_3) sustituido con hidroxí, alquilo (C_1-C_3), CN, nitro, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , CHO, Br, Cl, F, CF_3 , hidroxí, alcoxi (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con CN), alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), oxo, alcanóilo (C_1-C_3), alquénilo (C_2-C_6), o alquínilo (C_2-C_6). En algunas realizaciones preferidas, los heterociclos anteriores son heteroarilos. En algunas realizaciones, R^2
30 puede ser un heteroarilo de 9-10 miembros sustituido o no sustituido, que incluye de 1 a 3 átomos de nitrógeno, u otro heterociclo de 9-10 miembros.

En algunas realizaciones, R^2 puede ser un arilo o heteroarilo de 5-6 miembros que está sustituido con un arilo o heteroarilo de 5-6 miembros directamente o con un heteroátomo intermedio. En algunas realizaciones particulares, R^2 se puede
35 seleccionar de cualquiera de los radicales heterocíclicos listados en la sección de

73

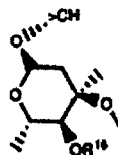
definiciones generales no limitantes expuestas en esta memoria descriptiva, las reivindicaciones, los ejemplos, o cualquier otro sitio de la memoria descriptiva.

En algunas realizaciones, R^2 puede ser fenilo, piridinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 4H-quinolizino, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirido[2,3-b]pirazina, 5 pirido[3,4-b]pirazina, pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[2,3-c]piridazina, pirido[3,2-b]piridazina, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-benzotriazolilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-10 b]piridinilo, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, 3H-imidazo[4,5-b]-piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirrolo[1,2-a]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirazinilo, pirrolo[1,2-c]pirimidinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirrolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, benzo[d]tiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[d]isooxazolilo, 15 benzo[d][1,3]dioxolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]isotiazolilo, 5-feniltiazolilo, 2-fenil-1,3,4-tiadiazolilo, 4-feniltiazolilo, 4-fenil-1,2,3-tiadiazolilo, 5-feniloxazolilo, 2-fenil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-fenil-1,2,4-oxadiazolilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazolilo, 1-fenil-1H-pirazolilo, 4-fenil-4H-1,2,4-triazolilo, 1-fenil-1H-1,2,4-triazolilo, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridinilo, 2-(1H-pirazol-1-il)piridinilo, 1,3-dihidrobenczo-2,2-dioxo[c]tiofeno, benzo[d][1,3]dioxolo, 1H-indenil-2(3H)-sulfona, fenoxifenilo, 4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilo, 2,2-dióxido de 2,1,3-benzotiadiazolilo, o 2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridinilo. Dichos grupos R^2 pueden estar sustituidos como se discute en esta memoria. Por ejemplo, la sustitución puede ser con 1 a 2 alquilo (C_1-C_3), CN, CHO, Cl, F, CF_3 , nitro, hidroxilo, oxo, alcanoilo (C_1-C_3), alquenilo (C_2-C_3), alquinilo (C_2-C_3), o alcoxi (C_1-C_3). También se pueden usar otros 25 heterociclos. Véase, p.ej., los documentos US 5.747.467 (cols. 2-4) o US 2004/0157787 (grupo Ar_2 en estos), que se incorporan enteramente por referencia en esta memoria. Se puede usar cualquier orientación (es decir, átomo del anillo unido al dirradical 2) de R^2 con respecto al dirradical 2, incluso aunque no se haya mencionado específicamente antes o en otra parte en esta memoria. Por ejemplo, el 1,8-naftiridinilo 30 es un grupo preferido, que en algunas realizaciones está unido a la posición 4, y que puede estar sustituido, por ejemplo, en la posición 3 (orto respecto a la posición de unión al macrólido).

Por lo tanto, un primer subgénero (1) es un subgrupo de Fórmula I en la que el dirradical 1 está ausente o es $>CH_2$; el dirradical 2 es $>CH(R^6)$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^6)-$, 35 $-C(O)(CH_2)_m-$, o $-S(O)_2(CH_2)_m-$, en los que m es de 0 a 2; el dirradical 3 es $>C(O)$; el

74

- dirradical 4 es $>O$; el dirradical 5 es $>C(O)$ o $>C(=NOR^{19})$; el dirradical 6 es $-(CH_2)_x-$, en el que x es un número entero de 0 a 4; el dirradical 7 es $-(CH_2)_y-$, en el que y es un número entero de 0 a 4; y en los que la suma de x+y es de 2 a 4; R^1 es H, OH, o metilo; cada R^{11} y R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), o alquinilo (C_3-C_6), cualquiera de los cuales, excepto el H, puede estar sustituido con 1 a 2 de: Cl, F, OH, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), oxo, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halógeno, o alcoxi (C_1-C_3)-alquilo(C_1-C_3); R^{13} es H; R^{19} es H o alquilo (C_1-C_6) que puede estar interrumpido con 1 a 3 átomos de oxígeno, y puede estar sustituido con carbo o heterociclo de 4-10 miembros; cada Ar es
- 10 independientemente (a) heterociclo de 9-10 miembros, (b) carbociclo de 9-10 miembros, (c) heterociclo de 4-6 miembros, o (d) carbociclo de 4-6 miembros, en los que (c) o (d) puede estar sustituido con heterociclo de 4-6 miembros o carbociclo de 4-6 miembros; y en los que los sistemas anulares Ar anteriores (es decir, anillo solo, anillos condensados, o sistemas bicíclicos no condensados) pueden estar sustituidos
- 15 con 1 a 2 (alternativamente, 3) de: nitro, Br, Cl, F, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , CN, CHO, alcoxi (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con CN), alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3)-alquilo(C_1-C_3), oxo, alcanilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido con hidroxilo, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, $-NHC(O)R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}SO_2R^{12}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o
- 20 $-S(O)_pR^{11}$, en el que p es de 0 a 2. Alternativamente, R^{13} puede ser $-C(O)(alquiloC_1-C_6)$ como antes. independientemente, el dirradical 3 puede ser alternativamente
- $>CHOC(O)R^{14}$, $>CHOC(O)NR^{14}R^{15}$, $>CHOC(O)OR^{15}$,
 $>CHOC(O)CH(NR^{14}R^{15})((CR^aR^b)_nAr)$, $>CHOC(O)CH(NR^{14}R^{15})R^{14}$,
 $>CHOC(O)C(=NOR^{14})((CR^aR^b)_nAr)$, $>CHOC(O)C(=NOR^{14})R^{14}$, $>CHOC(O)(CR^aR^b)_nAr$,
- 25 o:



- Un segundo subgénero (2) de Fórmula I (que significa la Fórmula I en su sentido más amplio en esta memoria) es un subgrupo de Fórmula I o del subgénero 1, en el que el dirradical 5 es $>C(O)$; R^3 es metilo; R^5 es etilo; y R^6 es H o alquilo (C_1-C_5) que puede estar sustituido con OH o alcoxi (C_1-C_3). En algunos de sus aspectos
- 30 preferidos, el dirradical 2 en este subgénero puede ser $>CH(R^6)$ (Subgénero 2a) o alternativamente puede ser $>SO_2$ (Subgénero 2b).

Un tercer subgénero (3) de Fórmula I es un subgrupo de cualquiera de las

JS

Fórmulas I o del Subgénero 1 a 2, en el que el dirradical 1 está ausente o es metileno; R^1 es H; y R^6 (cuando está presente) es H o alquilo (C_1-C_3), p.ej., metilo.

Un cuarto subgénero (4) de Fórmula I es un subgénero de cualquiera de las Fórmulas I o subgéneros 1 a 3, en el que el dirradical 6 es $-(CH_2)_x$, en el que x es un número entero de 0 a 3; el dirradical 7 es $-(CH_2)_y$, en el que y es un número entero de 0 a 3; y en los que la suma de x+y es de 2 a 3; La invención también incluye los subgéneros que incorporan todas las limitaciones tanto de (3) como de (4).

Un quinto subgénero (5) de Fórmula I es un subgrupo de cualquiera de las Fórmulas I o subgéneros 1 a 4, en el que el dirradical 1 está ausente; R^2 es (a) heterociclo o carbociclo de 9-10 miembros o (b) heterociclo o carbociclo de 4-6 miembros, en el que (b) puede estar sustituido con heterociclo o carbociclo de 4-6 miembros; R^2 puede estar sustituido con 1 a 2 de: SO_2R^{11} , alquilo (C_1-C_3) sustituido con hidroxilo, alquilo (C_1-C_3), CN, nitro, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , CHO, F, Cl, Br, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con CN), alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), oxo, alcanilo (C_1-C_3), alqueno (C_2-C_6), o alquino (C_2-C_6); y R^6 (cuando está presente) es H. En algunas de sus realizaciones preferidas, R^2 es un heteroarilo de 9-10 miembros sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno. La invención también incluye los subgéneros que incorporan las limitaciones de (3), (4), y (5).

Un sexto subgénero (6) de Fórmula I es un subgrupo de cualquiera de las Fórmulas I o subgéneros 1 a 5, en los que los dirradicales 6 y 7 son ambos metileno.

Un séptimo subgénero (7) de Fórmula I es un subgrupo de cualquiera de las Fórmulas I o subgéneros 1 a 6, en el que R^2 es (a) heterociclo de 9-10 miembros, o (b) heterociclo o carbociclo de 5-6 miembros, en el que (b) es un heterociclo o carbociclo de 5-6 miembros sustituido, y en el que R^2 puede estar sustituido con 1 ó 2 de: SO_2R^{11} , alquilo (C_1-C_3) sustituido con hidroxilo, alquilo (C_1-C_3), CN, CHO, Br, Cl, F, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, nitro, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con CN), alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), oxo, alcanilo (C_1-C_3), alqueno (C_2-C_6), o alquino (C_2-C_6). La invención también incluye los subgéneros que combinan todas las limitaciones tanto de (6) como de (7).

Un octavo subgénero (8) de Fórmula I es un subgrupo de cualquiera de las Fórmulas I o subgéneros 1 a 7, en el que R^2 es heterociclo de 9-10 miembros, en particular heteroarilo, que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, u O. Alternativamente, R^2 puede ser arilo o heteroarilo de 5-6 miembros que está sustituido con un arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. R^2 puede

5 estar sustituido, p.ej., con 1 a 2 de: SO_2R^{11} , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) sustituido con hidroxilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), CN, CHO, Cl, F, CF_3 , nitro, hidroxilo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$), oxo, alcanilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_6$), o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) opcionalmente sustituido con CN. R^2 también puede ser cualquiera de los grupos de cabeza descritos en esta memoria.

10 En algunas realizaciones más particulares, el dirradical 1 está ausente, 2 es $>\text{CH}_2$, $>\text{CH}(\text{CH}_3)$, o $>\text{SO}_2$, 3 es $>\text{C}(\text{O})$, 4 es $>\text{O}$, 5 es $>\text{C}(\text{O})$, 6 y 7 son ambos $>\text{CH}_2$, R^1 es H, R^3 es metilo, R^4 es H o F, R^5 es etilo, y R^{13} es H. En estas y otras realizaciones, R^2 se puede seleccionar de cualquiera de los grupos R^2 de los ejemplos o de otros materiales de esta memoria, tales como los descritos y listados anteriormente.

15 Un noveno subgénero (9) es un subgrupo de Fórmula I o subgénero 1, en el que el dirradical 2 es $>\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$; el dirradical 5 es $>\text{C}(\text{O})$; R^3 es metilo; R^5 es etilo; y R^6 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_5$). Más específicamente, en lo anterior, el dirradical 1 puede estar ausente o ser metilo; el dirradical 6 puede ser $-(\text{CH}_2)_x-$, en el que x es de 0 a 3; el dirradical 7 puede ser $-(\text{CH}_2)_y-$, en el que y es de 0 a 3; y en los que la suma de x+y es de 2 a 3; y R^6 puede ser H o metilo. También, R^2 en lo anterior puede ser (a) heterociclo o carbociclo de 9-10 miembros, o (b) heterociclo o carbociclo de 4-6 miembros, en el que (b) puede estar sustituido con heterociclo o carbociclo de 4-6 miembros; y R^2 puede estar sustituido con 1 a 2 de: SO_2 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) sustituido con hidroxilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), CN, CHO, Br, Cl, F, CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , CHF_2 , nitro, hidroxilo, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) (opcionalmente sustituido con CN), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$), oxo, alcanilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$), o alquino ($\text{C}_2\text{-C}_6$).

20 La invención también incluye compuestos descritos en cualquier subgrupo de las definiciones de variables expuestas en la Fórmula I y en cualquiera de sus subgéneros.

3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(quinolin-5-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.06)

3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1H-benzoimidazol-7-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.11)

30 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((quinoxalin-8-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.12)

3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(quinolin-4-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.16)

35 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1,8-naftiridin-4-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.20)

77

- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1S-(1,8-naftiridin-4-il)-etil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.23)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((pirido[2,3-b]pirazin-8-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.24)
- 5 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1R-(1,8-naftiridin-4-il)-etil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.25)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1,5-naftiridin-4-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.26)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1,6-naftiridin-4-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.27)
- 10 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((quinoxalin-6-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.28)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((indazol-3-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.29)
- 15 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((isoquinolin-4-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.30)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1R-(1,8-naftiridin-4-il)-etil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.32)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1,8-naftiridin-4-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.33)
- 20 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((tiazolo[4,5-b]piridin-7-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.35)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1R-(1,5-naftiridin-4-il)-etil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.37)
- 25 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1S-(1,5-naftiridin-4-il)-etil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.38)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1-(quinolin-4-il)-propil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.61)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1-(quinolin-4-il)-etil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.62)
- 30 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1-(quinolin-4-il)-etil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.63)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1-(quinolin-4-il)-butil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.64)
- 35 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1-

- (quinolin-4-il)-butil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.65)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(fenil-
(piridin-4-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.69)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-
5 metoxiquinolona-5-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.70)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-
metoxiquinolona-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.71)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-metoxi-
1,8-naftiridina-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.72)
- 10 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(quinolina-
3-carbonitrilo-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.73)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(7-
bromopirido[3,2-b]pirazina-8-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.74)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-bromo-
15 1,8-naftiridina-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.75)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-cloro-
1,8-naftiridina-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.76)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-
bromopiridina-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.77)
- 20 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-
fluoropiridina-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.78)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-
cloropiridina-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.79)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((S)-1,8-
25 naftiridina-4-(2-metoxietil-1-il))-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.80)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((R)-1,8-
naftiridina-4-(2-metoxietil-1-il))-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.81)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4H-
quinolizin-4-on-1-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.82)
- 30 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(H-
pirazolo[1,5-a]piridina-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.83)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-
metoxiquinolona-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.84)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1-fluoro-3-
35 metoxibenceno-2-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.85)

- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2-metoxinaftaleno-1-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.86)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1,3-difluorobenceno-2-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.87)
- 5 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2-(trifluorometoxi)benceno-1-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.88)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.89)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(6-metoxiquinolin-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.90)
- 10 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(naftalen-1-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.91)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2-metilnaftalen-1-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.92)
- 15 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.93)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1H-inden-2(3H)-sulfona-5-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.94)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(quinolin-8-carbonitrilo-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.95)
- 20 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(quinolin-8-carbonitrilo-5-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.96)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2-etoxinaftalen-1-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.97)
- 25 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-metilquinolin-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.98)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-metil-1,8-naftiridin-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.99)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.100)
- 30 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-metoxi-1,5-naftiridin-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.101)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(6-metoxiquinolin-5-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.102)
- 35 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2,4-

50

- diclorobenceno-1-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.103)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.104)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(5-metoxiquinoxalin-8-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.105)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-bromo-1,5-naftiridin-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.106)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-cloroquinolin-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.107)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-etoxi-1,8-naftiridin-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 1.108)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(piridina-3-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.01)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(naftaleno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.02)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(quinolina-8-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.03)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(isoquinolina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.04)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.06)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-cianobencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.10)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-cianobencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.11)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(oxazol-5-il)-bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.13)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(H-imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.15)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(6-(1H-pirazol-1-il)piridina-3-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.16)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.17)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2-cianobencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.18)

- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(H-imidazo[1,5-a]piridina-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.19)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.20)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.22)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.29)
- 10 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(1-(oxicarbonil-(2,4-dimetoxibencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.31)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(1-(oxicarbonil-(5-(isoxazol-3-il)tiofeno-2-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.33)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(oxazol-5-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.35)
- 15 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(1H-pirazol-3-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.36)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(1H-pirazol-5-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.39)
- 20 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(3-metilisoxazol-5-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.40)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.41)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2-oxoindolin-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.42)
- 25 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.43)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.44)
- 30 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.45)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(5-cianonaftaleno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.49)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-ciano-4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.50)
- 35

- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.51)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.52)
- 5 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.54)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.55)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.56)
- 10 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.57)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.58)
- 15 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.60)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.61)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.62)
- 20 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.63)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(oxazol-2-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.65)
- 25 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(piridazin-3-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.72)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.76)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-ciano-4-fluorobencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.77)
- 30 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(benzo[d]tiazol-6-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.79)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(5-(1H-pirazol-1-il)piridina-3-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.80)
- 35 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-fluoro-4-

- (1H-imidazol-1-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.81)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(1H-imidazol-1-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.82)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1H-indazol-6-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.85)
5 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.86)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1H-indazol-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.87)
10 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-fluoro-3-(oxazol-5-il)bencenosulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.88)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(quinolina-6-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.89)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.90)
15 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(naftaleno-2-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.91)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(ftalazina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.92)
20 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(quinoxalina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.93)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1-metil-1H-indazol-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.94)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1,3-dihidrobenzo-2,2-dioxo[c]tiofeno-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.95)
25 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(2-metil-2H-indazol-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.96)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.97)
30 3-descladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(quinoxalina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.98)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-ciano-4-etoxibenceno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.99)
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(quinolina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.100)
35

- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-metoxiquinolina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.101)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-etoxiquinolina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.102)
- 5 3-descladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-ciano-4-etoxibenceno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.103)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(benzo[d]isotiazol-6-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.104)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-etoxi-3-metoxibenceno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.105)
- 10 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(5-cloro-2-metoxibenceno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.106)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-clorobenceno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.107)
- 15 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-acetamidobenceno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.108)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(cianometoxi)-4-metoxibenceno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.109)
- 20 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(4-fluorofenoxi)benceno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.110)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-metilquinolina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.111)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-metoxiquinoxalina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.112)
- 25 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-(difluorometoxi)quinolina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.113)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-metilquinoxalina-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.114)
- 30 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)benceno-1-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.115)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1,3-dimetil-2,1,3-benzotiadiazol-2,2-dióxido)-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.116)
- 35 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-etil-1-

- metil-1H-indazol-5-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 3.117)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(bencidril)-
(azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A. (Ej. 4.01)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-
5 ((quinolin-6-il)-metil)-(azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A. (Ej. 4.14)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1H-
pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-(azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A. (Ej. 4.18)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((6-metil-
1H-benzo[d]imidazol-7-il)-metil)-(azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A. (Ej. 4.44)
- 10 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-(1-((1H-pirrolo [2,3-
b]piridin-3-il)-metil)-(azetidin-3-il)-metil)-imino)-3-((2-metilpirrolidina)-1-carbonil)-
eritromicina A. (Ej. 5.03)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-(1-((quinolin-8-il)-
metil)-(azetidin-3-il)-metil)-imino)-3-((2-metilpirrolidina)-1-carbonil)-eritromicina A. (Ej.
15 5.04)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-(1-((1H-pirrolo[2,3-
b]piridin-3-il)-metil)-(azetidin-3-il)-metil)-imino)-3-((2-(3-fluorofenil)-pirrolidina)-1-
carbonil)-eritromicina A. (Ej. 5.05)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-(1-((1H-pirrolo[2,3-
20 b]piridin-3-il)-metil)-(azetidin-3-il)-metil)-imino)-3-((2-(3-fluorofenil)-pirrolidina)-1-
carbonil)-eritromicina A. (Ej. 5.06)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-(1-((1H-pirrolo[2,3-
b]piridin-3-il)-metil)-(azetidin-3-il)-metil)-imino)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-eritromicina A.
(Ej. 5.10)
- 25 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((quinolin-
5-il)-metil)-(R)-pirrolidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 9.02)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1H-
pirrolo[2, 3-b]piridin-3-il)-metil)-(R)-pirrolidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 9.03)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1,8-
30 naftiridin-4-il)-metil)-(R)-pirrolidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 9.05)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1H-
benzo[d]imidazol-4-il)-metil)-(R)-pirrolidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 9.06)
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-
((isoquinolin-5-il)-metil)-(R)-pirrolidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 9.07)
- 35 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1H-

indazol-3-il)-metil)-(R)-pirrolidin-3-il)-imino)-eritromicina A. (Ej. 9.09)

3-descladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-carboxil)-((R)-pirrolidin-2-il)-metil)-imino)-eritromicina A. (Ej. 10.27)

5 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((quinoxalin-8-il)-metil)-((S)-pirrolidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A. (Ej. 11.02)

3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil)-((S)-pirrolidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A. (Ej. 11.05)

10 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((quinolin-4-il)-metil)-((S)-pirrolidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A. (Ej. 11.11)

Otras realizaciones incluyen los ejemplos de esta memoria y los compuestos dentro del alcance de este documento. Hay que destacar los compuestos que tienen una CMI *in vitro* a de aproximadamente 8 µg/ml o menos (preferiblemente 4 µg/ml o menos) frente a *S. pyo.* que es resistente a la claritromicina, p. ej., por un mecanismo por erm B (p. ej., *S. pyogenes* 1079) y/o una CMI *in vitro* de aproximadamente 0,5 µg/ml o menos frente a *S. pneumo.* que es resistente a la claritromicina, p. ej., por un mecanismo de eflujo. Se proporcionan ejemplos.

La presente invención no se limita a las modificaciones de la eritromicina a las que se ha hecho referencia antes. Por ejemplo, se pueden usar las modificaciones en C-3 a las que se hace referencia en los documentos US 2003/0100518 (p. ej., página 1); US 6.472.371 (p. ej., columna 1); US 6.140.479 (p. ej., columna 2); US 6.043.226 (p. ej., columna 4); y US 2002/0115621 (p. ej., página 1); se pueden usar modificaciones en C-5 a las que se hace referencia en el documento US 2003/0100518 (p. ej., página 4); se pueden usar modificaciones en C-6 a las que se hace referencia en los documentos US 2003/0100742 (p. ej., página 3); US 2003/0100518 (p. ej., página 4); US 6.075.133 (p. ej., columnas 4-7); y US 2002/0115621 (p. ej., página 2); se pueden usar modificaciones en C-8 a las que se hace referencia en el documento US 2003/0100518 (p. ej., página 1); se pueden usar modificaciones en C-9 a las que se hace referencia en los documentos US 4.474.768; US 4.517.359; y US 2003/0100518 (p. ej., página 1); se pueden usar modificaciones en C-12 a las que se hace referencia en los documentos US 2003/0013665 (p. ej., páginas 12-14); y WO 03/004509; se pueden usar modificaciones en C-13 a las que se hace referencia en los documentos US 2003/0100518 (p. ej., página 5); y US 2003/0013665 (p. ej., página 2). Los documentos anteriores también hacen referencia a métodos para preparar análogos. Estos documentos se incorporan enteramente por referencia en esta

memoria.

La presente invención incluye productos intermedios. Por ejemplo, la invención incluye compuestos en los que $\underline{2}\text{-R}^2$ es H o un grupo protector tal como Bzh, p. ej., 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A o 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((1-bencidril)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A. La invención también incluye precursores de $\underline{2}\text{-R}^2$ tales como 1-[1,8]naftiridinil-4-il-etanol o 1-[1,8]naftiridinil-4-il-etanona.

Métodos generales de preparación

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con las descripciones, esquemas y ejemplos de esta memoria, los cuales no son limitantes, combinado con el conocimiento del experto en la técnica.

Los compuestos eritromicina y claritromicina, de los cuales muchos son conocidos en la técnica y están disponibles en el comercio, pueden ser materiales de partida adecuados para preparar compuestos de la invención. Véase, p. ej., los documentos US 2.653.899; 2.823.203; y 4.331.803. Estos documentos se incorporan enteramente por referencia en esta memoria.

Se pueden usar métodos de fermentación conocidos para introducir diferentes modificaciones en C-13 (Fórmula I, R^5). Por ejemplo, el documento US 2003/0100518 describe la preparación de dichos compuestos en las páginas 22-27 y se hace referencia a la misma, p. ej., en los documentos US 6.437.151 y WO 99/35157. Véase también el documento US 6.472.371, columnas 25-32. Todos los documentos anteriores se incorporan enteramente por referencia en esta memoria.

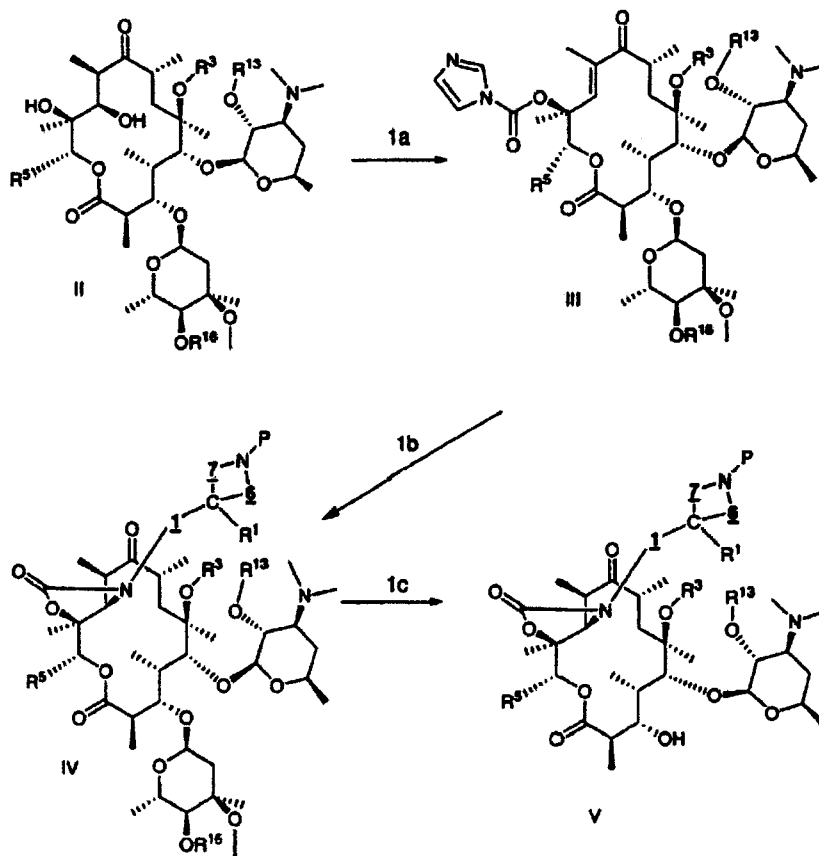
Se pueden usar métodos conocidos para introducir variación en la posición C-6 (Fórmula I, R^3). Por ejemplo, el documento US 6.075.133, columnas 55-58, describe alquilaciones en C-6. Los documentos anteriores se incorporan enteramente por referencia en esta memoria. Para algunas transformaciones puede ser necesario la protección y desprotección de los grupos funcionales adecuados.

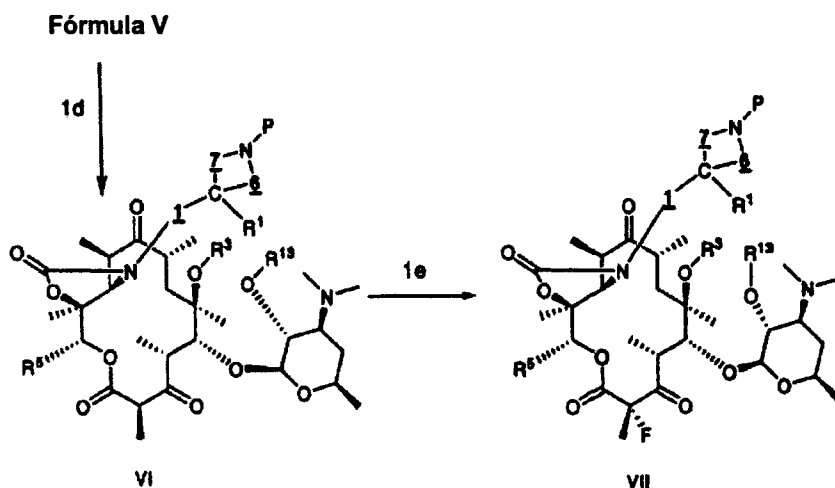
Se pueden usar métodos conocidos para proteger en 2' y 4" (Fórmula I, R^{13} y R^{16}). La incorporación de los grupos R^{13} y R^{16} se puede llevar a cabo por reacción de un compuesto de Fórmula II (Esquema 1) en la que R^{13} y R^{16} son hidrógeno, con un anhídrido de ácido o cloruro de ácido que contiene un grupo R^{13} en un disolvente tal como DCM, THF o tolueno, en presencia de una base tal como TEA y en presencia de un activador o catalizador, tal como DMAP a aproximadamente t.a., durante aproximadamente 2 a 24 h. Si se usan 2 eq. de anhídrido o cloruro de ácido, se colocará un grupo R^{13} tanto en R^{13} (C-2') como en R^{16} (C-4"). Si se usa sólo 1 eq., sólo

- se colocará un grupo R^{13} . Después se puede colocar un grupo R^{16} (en C-4'') en una etapa posterior, diferenciando de esta forma R^{13} de R^{16} . Se pueden usar diferentes grupos protectores (R^{13} y R^{16}), tal como los descritos por Greene et al., véase a continuación, incluyendo grupos protectores acilo, carbamoilo, y sililo conocidos, y similares, que se pueden introducir por métodos conocidos. En algunas realizaciones preferidas, el reactivo de protección es anhídrido acético. Otros ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen metiltiometilo, TMS, TBDMS, TBDPS, éteres tales como metoximetilo, y ésteres incluyendo Ac, Bz, y similares. Los ejemplos de disolventes apróticos incluyen DCM, cloroformo, DMF, THF, NMP, DMSO, dietilsulfóxido, DMF, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosfórico-triamida, una mezcla de cualquiera de los anteriores con o sin cualquiera de: éter etílico, THF, 1,2-dimetoxietano, MeCN, EtOAc, acetona o similares. Se conocen otras modificaciones en la bibliografía y son conocidas por el experto en la técnica.

- Los compuestos se pueden modificar además, por ejemplo, como se representa en los Esquemas 1 a 3, para obtener los compuestos de Fórmulas IV-VII, XVI, y XVII, es decir, compuestos en los que el dirradical 3 es $>C(O)$, 4 es $-O-$, y 5 es $-C(O)-$.

Esquema 1





El Esquema 1 ilustra la preparación de los compuestos de Fórmulas III-VII. El compuesto de Fórmula III se puede preparar como en la Etapa 1a por reacción del compuesto de Fórmula II (en la que R^{13} y R^{16} no son hidrógeno, y los grupos R^{13} y R^{16} no contienen alcoholes primarios o aminas primarias o secundarias sin proteger) con aproximadamente 3 a 5 eq. de CDI. Véase, p. ej., *J. Org. Chem.*, 53, 2340 (1988), el cual se incorpora en esta memoria en su totalidad por referencia. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico tal como MeCN, THF, IPE, DMF, o una mezcla de los mismos, en presencia de aproximadamente 2 a 5 eq. de una base tal como DBU de aproximadamente 25 a 40°C, durante aproximadamente 2 a 12 h.

Un compuesto de Fórmula IV se puede preparar como en la Etapa 1b a partir del correspondiente compuesto de Fórmula III, por reacción con la amina primaria de una cadena lateral en N-11 deseada, en un disolvente tal como MeCN o DMF en presencia de una base tal como TEA o DBU, de aproximadamente 40 a 80°C, durante aproximadamente 12 a 72 h. El grupo P en la Fórmula IV representa un grupo protector adecuado o puede representar un grupo de cabeza $\underline{2}$ - R^2 como se define en esta memoria para la Fórmula I.

Después se puede eliminar el resto de cladinosina de Fórmula IV como en la Etapa 1c, por reacción con un ácido tal como HCl, p. ej., en una mezcla binaria de disolventes que contiene agua y un alcohol tal como EtOH, de aproximadamente t.a. a 45°C, preferiblemente de aproximadamente t.a. a 40°C, durante de aproximadamente 6 a 24 h, proporcionando así el compuesto de Fórmula V. Los ácidos representativos incluyen HCl diluido, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, o ácido trifluoroacético. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen MeOH, EtOH, IPA, butanol, o similares, y mezclas.

La Etapa 1d ilustra la oxidación del grupo hidroxilo en C-3 a un grupo oxo para obtener el compuesto de Fórmula VI. Esta se puede llevar a cabo usando, p. ej., una

oxidación de Swern modificada. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VI con EDC y trifluoroacetato de piridinio en un disolvente tal como DMC, de aproximadamente t.a. a 50°C, durante aproximadamente 6 a 24 h.

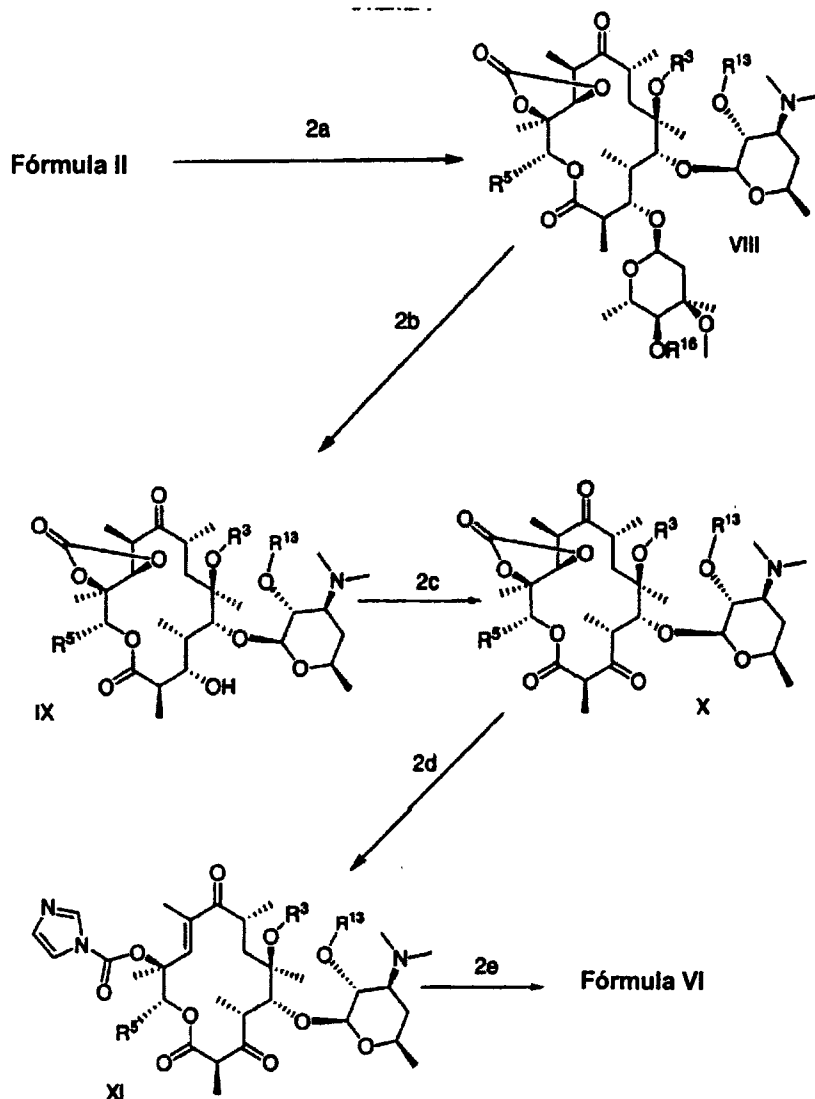
5 Cuando P es un grupo protector, la desprotección del compuesto de Fórmula VI e introducción de un sustituyente deseado, se puede llevar a cabo por hidrogenación. Para un compuesto de Fórmula VI en la que el grupo P representa un grupo protector tal como Bzh, Bn o CBZ, este grupo se puede eliminar por reacción con hidrógeno gaseoso aproximadamente de 1 a 4 atmósferas de presión, en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón o hidróxido de paladio sobre carbón, en un
10 disolvente tal como MeOH, EtOH, EtOAc o THF, de aproximadamente 25 a 60°C, durante aproximadamente 4 a 24 h. En el caso en el que el grupo P sea un grupo protector tal como BOC, este grupo se puede eliminar por reacción con TFA en un disolvente tal como DCM, de aproximadamente 0 a 25°C, durante aproximadamente 0,5 h, o se puede eliminar por reacción con un ácido tal como HCl, p. ej., en una
15 mezcla de disolventes que contiene agua con MeOH, EtOH o THF, de aproximadamente 25 a 50°C, durante aproximadamente 1 a 6 h.

Una vez que se ha eliminado el grupo protector, se puede incorporar un nuevo grupo de estructura $\underline{2}$ -R² en el compuesto de Fórmula VI, p. ej., en una de las siguientes formas: 1) cuando el dirradical $\underline{2}$ es -C(O)(CH₂)_n-, se puede hacer reaccionar
20 un ácido carboxílico que contiene un grupo (CH₂)_nR² en presencia de una carbodiimida tal como EDC, en presencia de un activador tal como HOBT y/o DMAP, en un disolvente tal como DCM, DMF, THF o MeCN, de aproximadamente 25 a 40°C, durante aproximadamente 2 a 20 h. Alternativamente, se puede acoplar un cloruro de ácido que contiene un grupo R² en un disolvente tal como DCM, THF o MeCN en
25 presencia de una base tal como TEA, DIEA, NaHCO₃, o carbonato de potasio de aproximadamente 0 a 40°C, durante aproximadamente 1 a 8 h; 2) cuando el dirradical $\underline{2}$ es -SO₂(CH₂)_m- o -SO₂N(R⁶)-, se puede hacer reaccionar un cloruro de sulfonilo o cloruro de sulfamoilo que contiene un grupo (CH₂)_mR² o N(R⁶)R² en presencia de una base tal como TEA, DIEA, NaHCO₃, o carbonato de potasio en un disolvente tal como
30 DCM, DMF, THF, o MeCN, de aproximadamente 25 a 40°C, durante aproximadamente 30 min a 4 h; 3) cuando el dirradical $\underline{2}$ es -(C(R⁶)(R⁷))_n-, se puede hacer reaccionar de forma similar un aldehído que contiene un grupo R² o una cetona que contiene R⁶-C(O)-(C(R⁶)(R⁷))_n-, en presencia de una base en un disolvente tal como MeOH, EtOH, DCM o THF, que en algunos casos requiere la adición de tamices moleculares 4A, de
35 aproximadamente 25 a 60°C, durante aproximadamente 2 a 18 h, para formar la imina

correspondiente, que después se puede hacer reaccionar además con un agente de reducción tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, de aproximadamente 25 a 40°C, durante aproximadamente 4 a 24 h; 4) cuando el dirradical 2 es $-(C(R^6)(R^7))_n-$, se puede hacer reaccionar un haluro o sulfonato que
5 contiene un grupo $-(C(R^6)(R^7))_n-R^2$ en presencia de una base de aproximadamente 25 a 150°C, en un disolvente tal como DCM, THF o MeCN, durante aproximadamente 0,1 a 12 h; 5) cuando el dirradical 2 es $C(O)N(R^6)$, se puede hacer reaccionar un isocianato que contiene un grupo R^2 o un cloruro de carbamoilo de estructura $ClC(O)N(R^2)(R^6)$, en presencia de una base tal como TEA, DIEA, $NaHCO_3$, o carbonato de potasio en un
10 disolvente tal como DCM, DMF, THF, o MeCN, de aproximadamente 25 a 60°C, durante aproximadamente 2 a 8 h; y 5) cuando el dirradical 2 es $C(O)O(CH_2)_n$, se puede hacer reaccionar un cloroformiato que contiene un grupo $(CH_2)_n-R^2$ en presencia de una base tal como TEA, DIEA, $NaHCO_3$, o carbonato de potasio en un disolvente tal como DCM, THF, o MeCN, de aproximadamente 25 a 40°C, durante aproximadamente
15 30 min a 4 h, completando de esta forma la interconversión del grupo 2- R^2 . (A continuación se discute la preparación de los reactivos para introducir 2- R^2 en el macrólido).

El compuesto de Fórmula VII se puede preparar como en la Etapa 1e generando primero un anión/enolato en el carbono C-2, por reacción de VI con una
20 base tal como hidruro sódico, diisopropilamido de litio, o hexametildisilazida de litio, en un disolvente tal como DMF, de aproximadamente -50 a -30°C, durante aproximadamente 10 a 30 min. Después, este anión se puede hacer reaccionar con una variedad de electrófilos, incluyendo un agente de fluoración electropositivo, tal como Selectfluor® (comercializado por Air Products y Chemicals, Inc). La incorporación
25 de un grupo R^4 de esta forma, se puede llevar a cabo antes o después de la interconversión del grupo 2- R^2 descrito en la Etapa 1d, sin embargo, en algunos casos puede estar limitada por la compatibilidad del grupo 2- R^2 con las condiciones de la colocación de R^4 como se acaba de describir. Para desarrollar este procedimiento químico, el grupo R^{13} no puede ser hidrógeno. En una etapa final, se puede eliminar
30 (sustituir por hidrógeno) un grupo R^{13} que no sea hidrógeno, sea para VI o VII, como se conoce en la técnica, por reacción en un disolvente tal como MeOH, de aproximadamente 25 a 60°C, durante aproximadamente 6 a 24 h, para eliminar el acilo, o TBAF en THF para sililo. Se puede eliminar de forma similar el grupo R^{13} o R^{16} de cualquier compuesto final de la presente invención.

Esquema 2



Alternativamente, un compuesto de Fórmula VI en la que 3 es >C(O), 4 es -O-, y 5 es -C(O)- se puede preparar como se representa en el Esquema 2. Como en la

5 Etapa 2a, la Fórmula II se puede convertir en el carbonato cíclico VIII por tratamiento en condiciones anhidras con un equivalente de fosgeno tal como CDI, carbonato de disuccinilo o carbonato de etileno en un disolvente tal como DCM, MeCN, benceno, tolueno, o una mezcla de los mismos en presencia de una base tal como TEA, DIEA, NaHCO₃, o carbonato de potasio de aproximadamente 25 a 50°C, durante

10 aproximadamente 2 a 20 h.

El resto de cladinosina se puede eliminar como en la Etapa 2b, por hidrólisis con ácido acuoso suave o por hidrólisis enzimática, como se describe en la Etapa 1c, para proporcionar la Fórmula IX.

La Etapa 2c ilustra la oxidación del compuesto de Fórmula IX a la cetona X usando un procedimiento de oxidación de Swern modificado, como se ha discutido

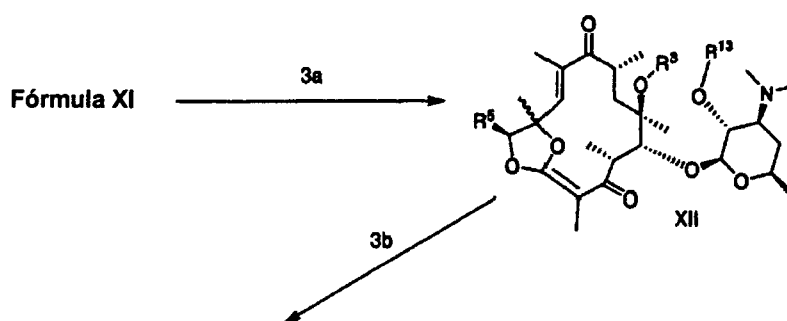
15

antes para el Esquema 1. Alternativamente, esta reacción se puede realizar por reacción del compuesto IX con el complejo formado entre la N-clorosuccinamida con sulfuro de dimetilo, en un disolvente tal como DCM, de aproximadamente -20°C a 0°C, durante aproximadamente 1 h, seguido de reacción con al menos aproximadamente 2 eq. de una base tal como TEA, de aproximadamente -20°C a 0°C, durante aproximadamente 1 h, seguido de un tiempo de reacción adicional de aproximadamente 1 h, aproximadamente a 25°C.

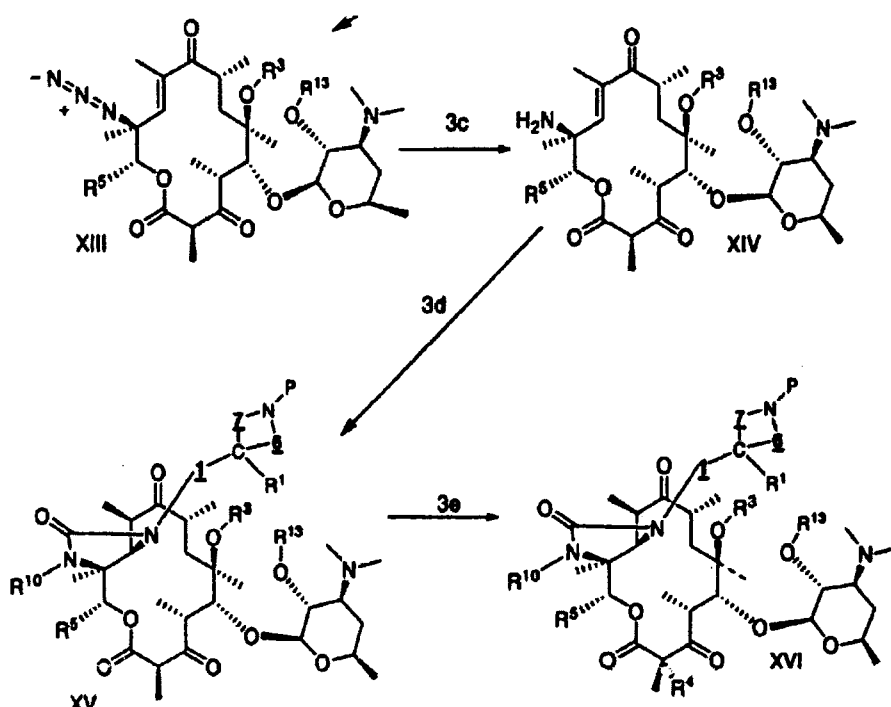
El compuesto de Fórmula XI se puede preparar como en la Etapa 2d por tratamiento en condiciones anhidras, por reacción con CDI en presencia de una base tal como DBU, en un disolvente tal como DCM o DMF, de aproximadamente 25 a 40°C, durante aproximadamente 24 a 48 h. Esta conversión también se puede hacer por pasos, tratando primero un compuesto de Fórmula X con aproximadamente 1 a 3 eq. de una base tal como DBU en un disolvente tal como benceno o tolueno, aproximadamente de 40 a 80°C, durante aproximadamente 4 a 24 h. Después el alcohol alílico resultante se puede tratar con una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como THF o DMF de aproximadamente -40 a 0°C, durante aproximadamente 10 a 30 min. El anión producido después se puede tratar con CDI generando el correspondiente compuesto de Fórmula XI.

El compuesto de Fórmula VI se puede obtener como en la Etapa 2e, por tratamiento con una amina primaria deseada, en la forma general del Esquema 1. Cuando P es un grupo protector, se puede sustituir por un sustituyente deseado, como se describe en el Esquema 1. Además, el compuesto de Fórmula VI se puede halogenar, etc., como se ha discutido antes para el Esquema 1.

Esquema 3



QA



Los compuestos de la presente invención en los que el dirradical 3 es $>C(O)$, 4 es un grupo $N-R^{10}$, y 5 es $-C(O)-$ se pueden preparar como en el Esquema 3, partiendo del compuesto de Fórmula XI. Se hace referencia a métodos similares en los documentos US 2003/0013665 (páginas 7-14) y US 2002/0052328 (página 5), que se incorporan totalmente en esta memoria por referencia.

El acetal de cetena XII se puede preparar como en la Etapa 3a tratando XI con una base, tal como DBU, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, DIEA, TEA, hexametildisilazida de litio, o hexametildisilazida de potasio, preferiblemente DBU, en presencia de un disolvente polar aprótico, tal como MeCN, DMF, o THF, preferiblemente MeCN. La reacción se puede agitar de aproximadamente 20 a 100°C, preferiblemente de aproximadamente 60 a 80°C, durante aproximadamente 30 min a 3 h.

La azida XIII se puede preparar como en la Etapa 3b con aproximadamente 3 eq. de un reactivo de formación de azida tal como trimetilsililazida, azida sódica o azida de tributilestaño, preferiblemente trimetilsililazida, en presencia de un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de estaño, cloruro de titanio (IV), dietileterato del trifluoruro de boro, o tricloruro de aluminio, preferiblemente tetracloruro de estaño, en un disolvente aprótico. Los disolventes adecuados incluyen DCM, dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono, preferiblemente DCM. La reacción se puede empezar a aproximadamente -80°C y calentar a aproximadamente 25°C, y posteriormente hacerla reaccionar durante aproximadamente 4 a 24 h.

La reducción como en la Etapa 3c del compuesto de Fórmula XIII para obtener

el compuesto de Fórmula XIV se puede realizar por tratamiento con un metal de reducción tal como cinc en un ácido tal como ácido acético, aproximadamente a t.a. durante aproximadamente de 30 min a 2 h.

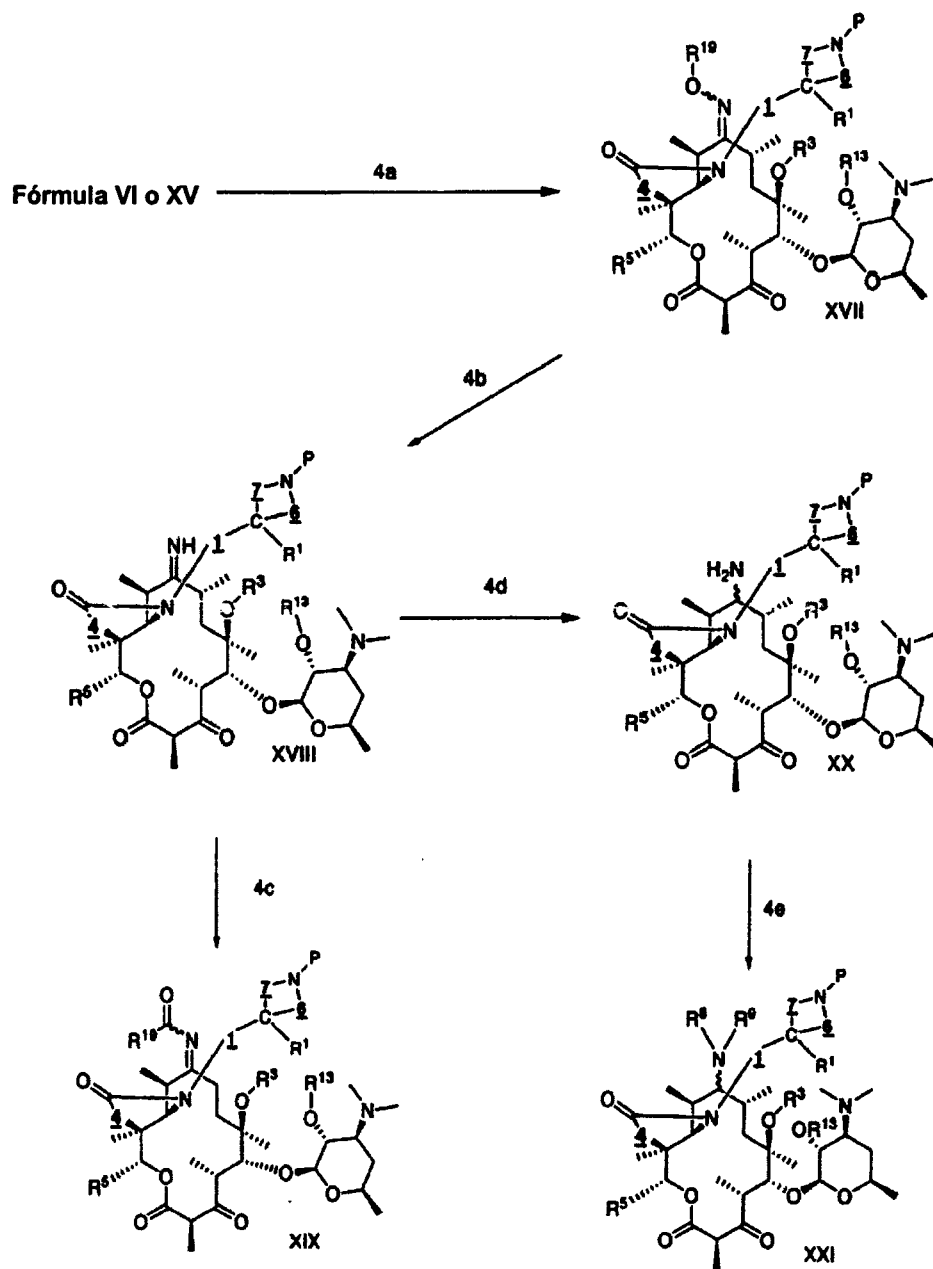
5 La amina XIV se puede convertir en el isocianato correspondiente por tratamiento con fosgeno o trifosgeno, en presencia de una base tal como TEA o piridina, y en un disolvente aprótico, tal como THF o dioxano. La reacción se puede llevar a cabo de aproximadamente 0 a 50°C, preferiblemente aproximadamente a 0°C, durante aproximadamente de 0,5 a 12 h, preferiblemente aproximadamente 30 min.

10 El isocianato se puede convertir en la urea cíclica XV como en la etapa 3d por reacción con una amina primaria deseada en presencia de un disolvente aprótico, tal como THF, dioxano, o DMF para formar una urea lineal. La reacción se puede llevar a cabo de aproximadamente 0 a 100°C, preferiblemente aproximadamente 25°C, durante aproximadamente 0,5 a 12 h, preferiblemente aproximadamente 6 h. Después, el producto resultante se puede calentar en presencia de una base tal como hidróxido
15 potásico en un disolvente tal como tolueno de aproximadamente 60 a 80°C, durante aproximadamente 10 a 30 min, para formar la correspondiente urea cíclica XV. La reacción se puede llevar a cabo de aproximadamente 25 a 100°C, preferiblemente aproximadamente a 80°C, durante aproximadamente de 0,5 a 12 h, preferiblemente aproximadamente 3 h.

20 Cuando R^{10} es distinto de H, el compuesto se puede tratar con una base fuerte tal como KHMDS de aproximadamente -10 a 25°C, en un disolvente tal como THF, durante aproximadamente de 1 a 4 h en presencia, p. ej., de un haluro de alquilo o alilo, p. ej., aproximadamente al menos 1 eq. de R^{10} -L, en el que L es un grupo lábil adecuado tal como halógeno, o alternativamente mesilato o tosilato, en las condiciones
25 de tiempo y temperatura indicadas anteriormente.

El grupo P de un compuesto de Fórmula XV es un grupo protector, y la interconversión del grupo $\underline{2}$ - R^2 se puede llevar a cabo de la misma forma que en el Esquema 1. La incorporación de un grupo R^4 (como en la Etapa 3e) para formar un compuesto de Fórmula XVI se puede llevar a cabo de una forma análoga a la descrita
30 en el Esquema 1.

Esquema 4



- 5 Los compuestos de la presente invención, en los que el dirradical 3 es >C(O), 4 es -O- o -N(R¹⁰)-, y 5 es distinto de -C(O)-, se pueden preparar como en el Esquema 4. Un compuesto de partida de Fórmula VI o XV se puede tratar con una hidroxilamina de estructura R¹⁹-O-NH₂ como una base libre o sal de hidrocloreuro en presencia de una base tal como TEA en un disolvente tal como DCM o THF aproximadamente a t.a.,
- 10 durante aproximadamente de 4 a 24 h, proporcionando así el compuesto de Fórmula XVII como en la Etapa 4a. Cuando R¹⁹ es H, un compuesto de Fórmula XVII en el que R¹⁹ es distinto de hidrógeno, se puede preparar por reacción del correspondiente

compuesto en el que R^{19} es hidrógeno con un haluro de alquilo o haluro de alquilo sustituido en un disolvente tal como DCM, MeCN, o DMF en presencia de una base tal como TEA, DIEA, o $NaHCO_3$ de aproximadamente 25 a 60°C durante aproximadamente 1 a 24 h.

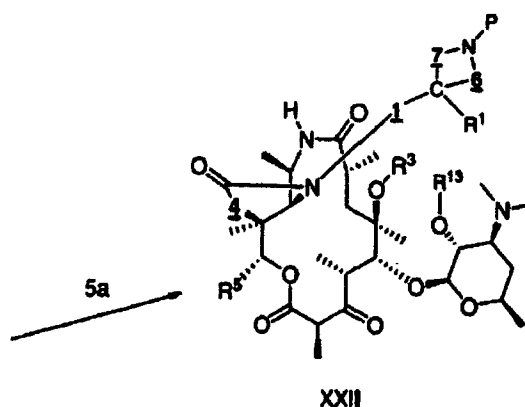
- 5 Cuando R^{19} de XVII es H, entonces un compuesto de Fórmula XVIII se puede preparar como en la Etapa 4b por reacción del compuesto XVII con un agente de reducción tal como $TiCl_3$ en un disolvente tal como MeOH o EtOH aproximadamente a t.a., durante aproximadamente 4 a 24 h.

- 10 Un compuesto de Fórmula XIX se puede preparar como en la Etapa 4c por reacción del compuesto XVIII, p. ej., como se describe en el documento US 2004/0171818, que se incorpora totalmente por referencia en esta memoria, en DCM en presencia de TEA y con un agente de acilación que contiene un grupo R^{19} deseado.

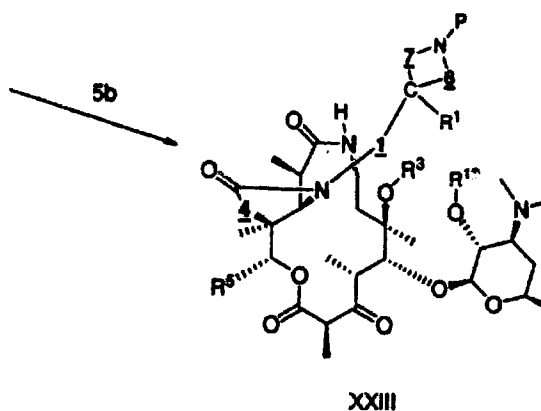
- 15 Un compuesto de Fórmula XX se puede preparar como en la Etapa 4b por reacción con un agente de reducción tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente tal como agua, MeOH, EtOH o una mezcla de los mismos, aproximadamente a t.a., durante aproximadamente 12 a 24 h.

- 20 Un compuesto de Fórmula XXI se puede preparar como en la Etapa 4e por aminación reductora usando un aldehído que contiene un grupo R^8 como se describe en *J. Med. Chem.*, 33, 3086 (1990), que se incorpora enteramente en esta memoria por referencia. Alternativamente, se puede usar la alquilación directa. En el caso en el que R^8 y R^9 sean ambos distintos de hidrógeno, las aminaciones reductoras secuenciales se puede llevar a cabo en un compuesto de Fórmula XX usando aldehídos que contienen los grupos R^8 y R^9 . El compuesto XXI se puede fluorar. De acuerdo con los expertos en la técnica, las modificaciones en C-9 (dirradical 5 en la Fórmula I) son
25 generales para los compuestos de Fórmula I. Véase también los documentos EP 0345627 y WO 02/57286, los cuales se incorporan enteramente en esta memoria por referencia.

Esquema 5



Fórmula XVII



Los compuestos de la presente invención en los que el dirradical 3 es $>C(O)$, 4 es $-O-$ o $-N(R^{10})-$, y 5 es $-C(O)NR^{19}-$ o $-N(R^{18})C(O)-$ se pueden preparar como en el Esquema 5 y se hace referencia, p. ej., en el documento US 6.262.030, el cual se incorpora enteramente en esta memoria por referencia.

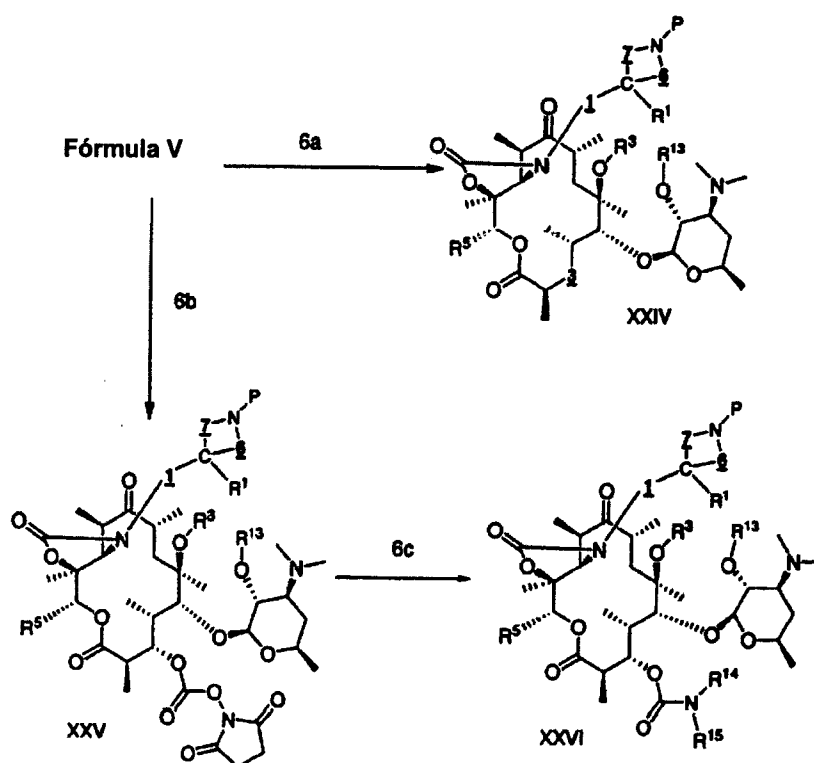
Los compuestos en los que el dirradical 3 es distinto de $>C(O)$ se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 6. Se conocen transformaciones similares, p. ej., como en el documento JP2001-72669, el cual se incorpora enteramente en esta memoria por referencia.

Un compuesto de Fórmula V o el correspondiente compuesto intermedio que se está modificando, p. ej. C-9 (dirradical 5) como se describe en esta memoria o como se conoce en la técnica, se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico deseado en presencia de una carbodiimida tal como EDC en presencia de un agente activante tal como HOBT o DMAP en un disolvente tal como DCM de aproximadamente 25 a 40°C durante de aproximadamente ocho a 48 h, formando así el compuesto de Fórmula XXIV (en la que el dirradical 3 es distinto de $>C(O)-$ o $>CHOC(O)N(R^{14})R^{15}$) como en la Etapa 6a. Esta transformación sólo se puede llevar a cabo en un compuesto de Fórmula V en el que el grupo R^{13} no es hidrógeno. En los casos en los que el grupo P es un grupo protector, la interconversión del grupo $\underline{2}-R^2$ se puede llevar a cabo de la

misma forma que la descrita en el Esquema 1. En este momento, el grupo protector R^{13} se puede eliminar entonces de una forma similar a la descrita en el Esquema 1.

Un compuesto de Fórmula XXV se puede formar como en la Etapa 6b por reacción con aproximadamente de 1 a 3 eq. de carbonato de bis-succinimidilo en un disolvente tal como MeCN, en presencia de una base tal como TEA o DIEA aproximadamente a t.a., durante aproximadamente 2 a 8 h. Esta transformación sólo se puede llevar a cabo en un compuesto en el que el grupo R^{13} no sea hidrógeno.

Esquema 6

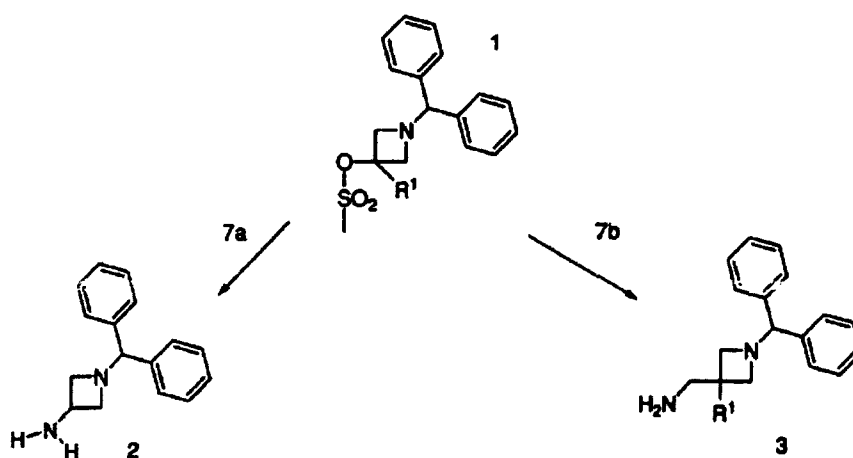


Después se puede preparar un compuesto de Fórmula XXVI como en la Etapa 6c por reacción con una amina de estructura $HNR^{14}R^{15}$ en un disolvente tal como DCM, THF, DMF, o MeCN en presencia de una base tal como TEA o DIEA, aproximadamente a t.a., durante aproximadamente de 30 min a 4 h. En los casos en los que el grupo P es un grupo protector, la interconversión del grupo $2-R^2$ se puede llevar a cabo de la misma forma que la descrita en el Esquema 1. En este momento, se puede eliminar el grupo protector R^{13} como se describe en el Esquema 1. Véase también los documentos US 2003/0100518 (p. ej., página 1); US 6.472.371 (p. ej., columna 1); US 6.140.479 (p. ej., columna 2); US 6.043.226 (p. ej., columna 4); y US 2002/0115621 (p. ej., página 1), que se incorporan enteramente en esta memoria por referencia.

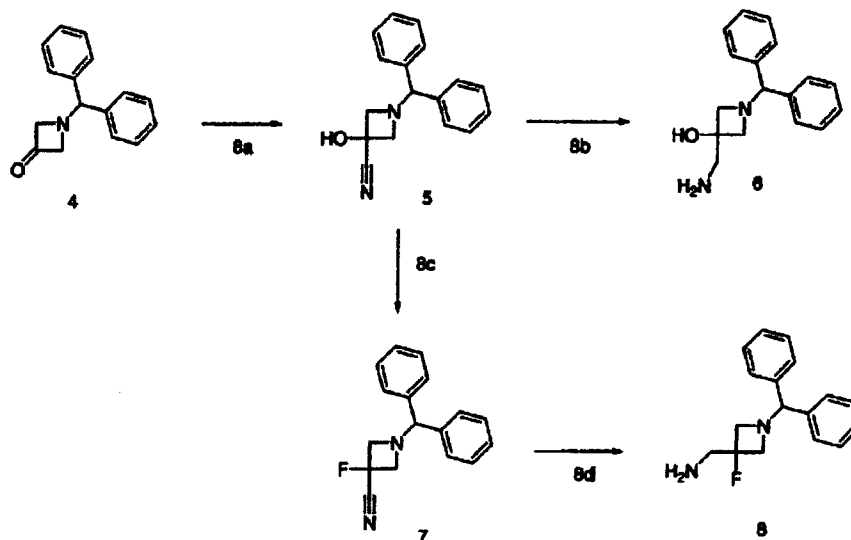
Se puede obtener un grupo $[1-(\text{Anillo A})]$ para formar el puente de N-11 al grupo

5 $2-R^2$ de la Fórmula I a partir de cualquier diamina protegida diferencialmente, y se puede incorporar en un macrólido como se ilustra en los Esquemas 1-6. En los Esquemas 7-9 se describen preparaciones de algunos grupos de conexión protegidos de forma diferente, a modo de ilustración. Alternativamente, el grupo de conexión y el de cabeza $2-R^2$ se pueden preparar como una sola unidad e incorporarlos como tal en el macrólido también como en los Esquemas 1-6.

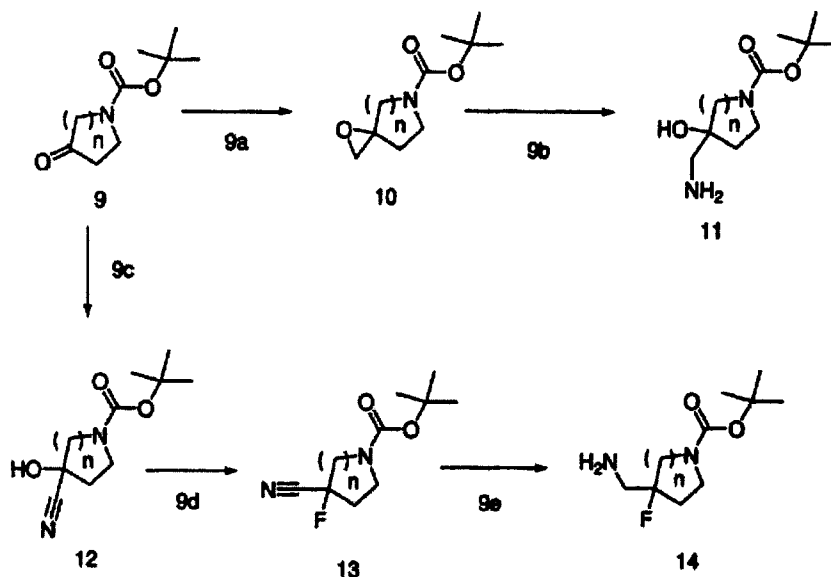
Esquema 7



Esquema 8



- 37 -

Esquema 9

El Esquema 7 ilustra la preparación de determinados grupos de conexión que contienen un resto de azetidina, en los que R^1 es H o alquilo. El éster de 1-bencidril-azetidín-3-ilo del ácido metanosulfónico (Compuesto 1 del Esquema 7, en el que R^1 es H) es conocido en la técnica y se puede adquirir en Oakwood Products. El compuesto 1 se puede convertir en la correspondiente azida como en la Etapa 7a, por disolución en un disolvente orgánico polar adecuado, preferiblemente DMF, adición de azida sódica en exceso y calentamiento de la mezcla resultante a aproximadamente 60-100°C, preferiblemente aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 12 a 24 h. Después de tratamiento acuoso, el producto de azida bruta se puede tratar con trifenilfosfina en exceso y calentar a reflujo en un disolvente tal como THF, durante aproximadamente 3-10 h. Esta mezcla se puede hidrolizar por adición de NH_4OH y calentamiento a aproximadamente 50 a 70°C, durante aproximadamente 12-24 h, dando el Compuesto 2.

El Compuesto 3, en el que R^1 es H o alquilo se puede preparar como en la Etapa 7b, por desplazamiento del mesilato con cianuro seguido de reducción con hidruro de litio y aluminio, usando, p. ej., el método de Frigola, J., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 36(7), 801 (1993), que se incorpora enteramente en esta memoria por referencia.

El Esquema 8 ilustra la preparación de algunos otros grupos de conexión que contienen un resto de azetidina, en los que R^1 es OH o F. La cetona 4 de partida es conocida y está disponible en el comercio. El Compuesto 5 se puede preparar por reacción del Compuesto 4 como en la Etapa 8a, con cianuro potásico en presencia de bisulfito sódico en un disolvente tal como dioxano, THF, o EtOAc, o una combinación

- 38 -

de los mismos, aproximadamente de 0 a 25°C, durante aproximadamente 24 a 48 h. Véase también, el documento WO 04/94407, que se incorpora enteramente en esta memoria por referencia.

5 Como en la Etapa 8b, la reducción del Compuesto 5 a la amina 6 se puede llevar a cabo por reacción con un exceso de aproximadamente 2 eq. de hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como THF, de aproximadamente 0 a 25°C, durante aproximadamente 4 a 6 h.

10 El Compuesto 7 se puede preparar como en la Etapa 8c, por reacción del Compuesto 5 con DAST, por el método de Stelzer et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 4, 161 (1993), que se incorpora enteramente en esta memoria por referencia. La reducción del Compuesto 7 a la amina 8 se puede llevar a cabo como en la Etapa 8d de una forma análoga a la descrita para la Etapa 8b.

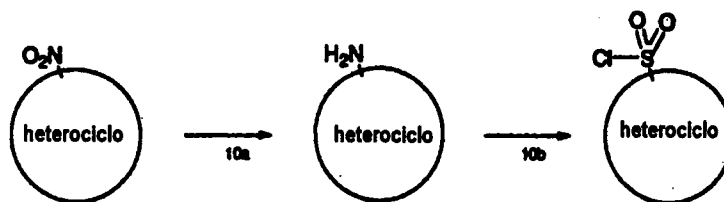
15 La preparación de los productos intermedios de conexión 11 y 14 se puede llevar a cabo como se describe en el Esquema 9. A partir del Compuesto 9, en el que n es de 1 a 3, la epoxidación para formar el correspondiente Compuesto 10 se puede lograr por reacción con yoduro de trimetilsulfonio en presencia de una base fuerte tal como hidruro sódico en un disolvente tal como DMF, DCM o DMSO, preferiblemente DMF, a aproximadamente t.a., durante aproximadamente 8 a 18 h.

20 El correspondiente Compuesto 11 se puede preparar por reacción con NH_4OH de aproximadamente 25 a 80°C, durante aproximadamente 1 a 6 h, como en la Etapa 9b. El Compuesto 15 se puede preparar a partir del Compuesto 9 como en las Etapas 9c-e, de una forma análoga a la del Esquema 8.

25 Los reactivos para el grupo de cabeza (es decir, los reactivos para formar el compuesto de Fórmula I, $\underline{2}\text{-R}^2$ o Esquema 1, grupo P) para que reaccionen con el nitrógeno de la amina cíclica (Fórmula I, Anillo A) de la plantilla de macrólido para los ejemplos, están disponibles en el comercio, son conocidos en la técnica, conocidos por los expertos en la técnica a la vista de esta memoria descriptiva, o están descritos o disponibles en esta memoria en el Esquema 10 y las Preparaciones 9 a 26.

30 Los cloruros de sulfonilo usados para preparar las sulfonamidas se pueden preparar de diferentes formas. Los sistemas aromáticos o heteroaromáticos se pueden hacer reaccionar con exceso de ácido clorosulfónico en un disolvente tal como cloroformo de aproximadamente 50 a 80°C, durante aproximadamente 12 a 48 h. Después de concentrar, el ácido sulfónico intermedio se puede convertir en el correspondiente cloruro de sulfonilo por tratamiento con oxiclورو de fósforo a 35 temperatura de reflujo, durante aproximadamente 12 a 24 h.

Esquema 10



Alternativamente, los cloruros de sulfonilo se pueden preparar a partir de compuestos aromáticos o heteroaromáticos que contienen nitro o amina como se ilustra en el Esquema 10. Un nitrocompuesto se puede convertir en el correspondiente compuesto amina como en la Etapa 10a, por una variedad de métodos conocidos, incluyendo la reducción con indio, o hidrogenación catalítica usando paladio o catalizadores basados en platino. Después, el correspondiente cloruro de sulfonilo aromático o heteroaromático se puede preparar a partir de la amina como en la Etapa 10b, por reacción con nitrito sódico en una mezcla de ácido acético glacial y HCl conc., de aproximadamente 0 a 5°C, durante aproximadamente 5 a 15 min. Después se puede añadir una solución saturada de dióxido de azufre y cloruro de cobre (II) en exceso, en ácido acético acuoso y agitar a aproximadamente t.a, durante aproximadamente 12 a 36 h, seguido de tratamiento básico acuoso.

15 Ejemplos de compuestos

Se prepararon y caracterizaron los compuestos listados en las Tablas 1 a 16. Específicamente, se prepararon los productos intermedios del macrórido (plantillas), seguido de acoplamiento del nitrógeno de la amina cíclica (Fórmula I, Anillo A) de la plantilla al grupo de cabeza deseado para incorporar el grupo 2-R² de Fórmula I. A continuación se describen preparaciones de plantillas de macróridos no limitantes, preparaciones de reactivos del grupo de cabeza no limitantes, y ejemplos no limitantes de los compuestos finales de acuerdo con la invención.

Preparación 1: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A

25 Etapa 1: Se añadió DBU (10 ml, 67 mmol) a la 1-bencidril-azetidina-3-ilamina (9,0 g, 37,8 mmol) disuelta en MeCN anhidro (100 ml) a t.a. A esta solución se añadió 11-desoxi-2',4"-diacetil-10,11-dideshidro-12-O-((1H-imidazol-1-il)-carbonil)-6-O-metil-eritromicina A (32,5 g, 35,8 mmol) y la mezcla resultante se calentó (50°C) durante 7,5 h, y después se dejó agitar toda la noche a t.a. Se recogió un precipitado blanco por
30 filtración (21 g, 19,5 mmol). El filtrado se concentró a aproximadamente 25 ml antes de añadir agua (20 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml), y extraer la mezcla resultante con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de

NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío hasta una espuma de color canela. EM (ESI+) para m/z 540 ($M/2+H$)⁺.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 se disolvió en EtOH (100 ml) y HCl 2 N (100 ml), se calentó (40°C) durante 3 h, y después se enfrió a 30°C y se agitó toda la noche.

5 La mezcla resultante se concentró a vacío, manteniendo el baño a 28°C, hasta aproximadamente la mitad del volumen inicial. Se añadió DCM (100 ml) al concentrado resultante, seguido de la adición cuidadosa de carbonato potásico sólido, para basificar la capa acuosa (a pH 10). Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre
10 Na_2SO_4 y se concentraron hasta una espuma blanca. EM (ESI+) para m/z 440 ($M/2+H$)⁺.

Etapa 3: El producto bruto de la Etapa 2 se volvió a disolver en DCM anhidro (200 ml), y al cual se le añadió DMSO anhidro (20 ml, 282 mmol), trifluoroacetato de piridinio (15 g, 77,7 mmol), y finalmente EDC (30 g, 156,5 mmol). La mezcla se agitó a
15 t.a. durante 3 h, y después se trató con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 ml), y agua (30 ml). La mezcla de reacción se puso en un embudo de separación y se dejaron separar las capas durante varias horas. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (3 x 75 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml). Después de secar los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 se separó el disolvente a
20 vacío para dar una espuma amarilla. EM (ESI+) para m/z 439 ($M+H$)⁺.

Etapa 4: La espuma amarilla de la Etapa 3 se volvió a disolver en MeOH (200 ml) y se calentó (50°C) durante 24 h, y después se concentró a vacío hasta sequedad. El material sólido se aclaró con hexanos/éter dietílico (2/1), se trató con MeOH (50 ml), y la suspensión resultante se calentó en un baño de vapor hasta el punto de ebullición,
25 y después se enfrió a t.a. El sólido blanco resultante se filtró y se secó a vacío (10,5 g, 12,6 mmol, 35% de rendimiento en las cuatro etapas). EM (ESI+) para m/z 418 ($M/2+H$)⁺. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,41 (m, 4 H), 7,21 (m, 4 H), 7,16 (m, 2 H), 4,88 (d ancho, 1H), 4,60 (s, 1H).

Etapa 5: El sólido blanco de la Etapa 4 se disolvió en MeOH y se trató con HCl
30 acuoso conc. (2,4 ml, 28 mmol). A este se le añadió catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio, Pd al 20% en peso, aproximadamente 6 g) y la suspensión se sometió a hidrógeno gaseoso (2,8 a 3,5 kg/cm^2) en un agitador Parr mientras se calentaba (35°C) durante hasta 2 h. El matraz Parr se enfrió a t.a., se purgó con nitrógeno, y se filtraron los sólidos. El filtrado se trató con TEA (6,0 ml, 43 mmol) y se concentró a vacío para
35 dar el compuesto del título junto con difenilmetano (1 eq.) y la sal de hidrocloreuro de la

TEA (2,2 eq.) en forma de un sólido bruto fluido (total 14 g; aproximadamente 59% en peso del compuesto del título). EM (ESI+) para m/z 335 ($M/2+H$)⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 4,71-4,59 (m, 2 H), 4,48 (t ancho, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,16 (t ancho, 1H).

El producto de la Preparación 1 corresponde a la plantilla de macrólido de las
5 Tablas 1 a 3.

Preparación 2a: 2'-acetil-3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((1-(bencidril)-azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A

Etapa 1: A la 11-desoxi-2',4"-diacetil-10,11-dideshidro-12-O-((1H-imidazol-1-il)-carbonil)-6-O-metil-eritromicina A (18,8 g, 20,7 mmol) se añadieron MeCN anhidro (25
10 ml), TEA (20 ml, 144 mmol), y C-(1-bencidril-azetidin-3-il)-metilamina (5,5 g, 21,8 mmol). La mezcla se calentó (60°C) durante 7,5 h, se colocó un refrigerante de reflujo, y después se concentró con una corriente de nitrógeno con calentamiento continuo toda la noche, para dar una masa sólida. EM (ESI+) para m/z 1093 ($M+H$)⁺.

Etapa 2: Al sólido bruto de la Etapa 1 se añadieron EtOH (100 ml) y HCl 2 N
15 (100 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 días. Debido a que la reacción era incompleta, la mezcla se calentó (30°C) durante 16 h, y después la temperatura se aumentó ligeramente (a 40°C) durante 24 h adicionales antes de volver a enfriar a t.a. El disolvente se redujo (a vacío) a la mitad mientras se mantenía a 28°C. El concentrado resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos
20 combinados se volvieron a lavar con agua (20 ml), las capas acuosas se volvieron a combinar, y el pH se subió lentamente a 10 con solución acuosa saturada de NaHCO₃, después de lo cual la capa acuosa (ahora básica) se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título. EM (ESI+) para m/z 447 ($M/2+H$)⁺.

25 Preparación 2b: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A

Etapa 1: Se disolvió 2'-acetil-3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((1-(bencidril)-azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A (10 g, 11,2 mmol) en DCM (75 ml) a t.a. A esta solución agitada se añadieron DMSO anhidro (10 ml, 140,8
30 mmol), trifluoroacetato de piridinio (7,6 g, 39 mmol), y EDC (7,5 g, 39 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a t.a., y después se trató con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml), agua (30 ml), y la mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron a vacío, y después se volvieron a disolver en MeOH (70 ml) y
35 se calentaron (40°C) durante 24 h. Se añadió TEA (2 ml) a la reacción y se continuó

- 42 -

calentando durante otras 24 h para asegurar que se completaba la desacetilación. Después, la solución en metanol se concentró a vacío hasta una espuma dorada que se purificó (SGC usando el eluyente DCM:MeOH:NH₄OH en una relación 93:7:0,4) para dar 6,4 g (7,55 mmol) de producto intermedio. EM (ESI+) para m/z 425 (M/2+H)⁺.

5 Etapa 2: El producto intermedio de la Etapa 1 (6,2 g, 7,3 mmol) se disolvió en MeOH (100 ml) y se le añadió catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio, Pd al 20% en peso, 3 g), y la suspensión resultante se agitó con presión de hidrógeno (sistema Parr, 3,5 kg/cm²) mientras se calentaba (40°C). Después de 5 h, se añadió más catalizador (8 g) y la reacción se continuó durante 18 h, pero el seguimiento (CL-
10 EM) sugería una conversión moderada al producto deseado. Posteriormente se añadió HCl acuoso conc. (2 ml) y la reacción se continuó como antes durante 4 días adicionales, hasta que se completó la conversión. Después, la suspensión se filtró para separar los sólidos y el filtrado se concentró al compuesto del título en forma de una sal de dihidrocloruro (5,23 g, 7,28 mmol), que se podía usar para la generación del
15 análogo. EM (ESI+) para m/z 342 (M/2+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,59 (d ancho, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,06 (m, 2 H).

El producto de la Preparación 2b corresponde a la plantilla de macrólido de la Tabla 4.

20 Preparación 2c: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((azetidin-3-il)-metil)-imino)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-eritromicina A y 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((azetidin-3-il)-metil)-imino)-3-(azetidina-1-carbonil)-eritromicina A

25 Etapa 1: Se disolvió la 2'-acetil-3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((1-(bencidril)-azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A (3,0 g, 3,4 mmol) en MeCN anhidro (15 ml) y TEA (1,4 ml, 10 mmol). Se añadió carbonato de bis(N-succinimidilo) (1,29, 5 mmol) y la solución se agitó durante 24 h a t.a., después de lo cual se añadieron TEA (1,4 ml, 10 mmol) y carbonato de bis(N-succinimidilo) (1,29, 5 mmol) adicionales, y la reacción se agitó durante 24 h adicionales. Se añadió MeCN adicional (15 ml) y la solución madre resultante se dividió en dos porciones (Etapas 2a y 2b).
30

35 Etapa 2a: La porción mayor de la solución madre de la Etapa 1 (24 ml) se trató con pirrolidina (1 ml, 12 mmol) y se siguió por CL-EM hasta que se consideró que se había completado la formación del carbamato. EM (ESI+) para m/z 496 (M/2+H)⁺. Esta solución se concentró a vacío, se volvió a disolver en MeOH (80 ml), y se calentó (60°C) durante 20 h para separar el grupo protector 2'-acetilo. La separación del MeOH

seguido de purificación (SGC usando el eluyente DCM:MeOH:NH₄OH en una relación 95:4:1) dieron el producto intermedio purificado (3,32 g). EM (ESI+) para m/z 475 (M/2+H)⁺.

5 Etapa 2b: La porción menor de la solución madre de la Etapa 1 (6 ml) se trató con azetidina (1 ml, 18 mmol) y se siguió como en la Etapa 2a anterior. EM (ESI+) para m/z 489 (M/2+H)⁺. Se eliminó el grupo protector 2'-acetilo y el producto intermedio se purificó como en la Etapa 2a anterior (0,32 g obtenidos). EM (ESI+) para m/z 468 (M/2+H)⁺.

10 Etapa 3a: El producto de la Etapa 2a se disolvió en MeOH (100 ml) y HCl conc. ac. (0,331 ml, 3,85 mmol). A este se añadió catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio, Pd al 20% en peso, 3,0 g). La suspensión se sometió a hidrógeno (2,8 kg/cm²) calentando (35°C) mientras se agitaba (sistema Parr) durante 18 h. Después de separar los sólidos, el filtrado se concentró a vacío para dar la 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((azetidín-3-il)-metil)-imino)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-eritromicina A en forma de una sal de dihidrocloruro (2,74 g). EM (ESI+) para m/z 385 (M/2+H)⁺.

20 Etapa 3b: El producto de la Etapa 2b se hidrogenolizó como en la Etapa 3a para dar la 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((azetidín-3-il)-metil)-imino)-3-(azetidina-1-carbonil)-eritromicina A en forma de una sal de dihidrocloruro (0,25 g). EM (ESI+) para m/z 385 (M+H)⁺. El producto de la Preparación 2c corresponde a una plantilla de la Tabla 5.

25 Preparación 2d: La 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((azetidín-3-il)-metil)-imino)-3-((2-metilpirrolidina)-1-carbonil)-eritromicina A se preparó de acuerdo con la Preparación 2c, Etapas 1, 2a, y 3a, sustituyendo la pirrolidina por la 2-metilpirrolidina en la Etapa 2a. EM (ESI+) para m/z 399 (M/2+H)⁺. El producto de la Preparación 2d corresponde a una plantilla de la Tabla 5.

30 Preparación 2e: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((azetidín-3-il)-metil)-imino)-3-((2-(3-fluorofenil)-pirrolidina)-1-carbonil)-eritromicina A, se preparó de acuerdo con la Preparación 2c, Etapas 1, 2a, y 3a, sustituyendo la pirrolidina por la 2-(3-fluorofenil)-pirrolidina en la Etapa 2a. EM (ESI+) para m/z 439 (M/2+H)⁺. El producto de la Preparación 2e corresponde a la plantilla de la Tabla 5.

35 Preparación 3: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((3-metil-azetidín-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A, se puede preparar de forma análoga a la Preparación 1 sustituyendo la 1-bencidril-azetidín-3-ilamina por la C-(1-bencidril-3-metil-azetidín-3-il)-metilamina. EM (ESI+) para m/z 349 (M/2+H)⁺. El producto de la

Preparación 3 corresponde a la plantilla de la Tabla 6.

Preparación 4: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((3-hidroxi-azetidín-3-il)-metil-imino)-eritromicina A, se puede preparar de forma análoga a la Preparación 1 sustituyendo la 1-bencidril-azetidín-3-ilamina por el 3-aminometil-1-bencidril-azetidín-3-ol. EM (ESI+) para m/z 350 ($M/2+H$)⁺. El producto de la Preparación 4 corresponde a la plantilla de la Tabla 7.

Preparación 5a: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((S)-pirrolidín-3-il)-imino)-eritromicina A: Se siguió un procedimiento análogo a la Preparación 1, Etapas 1 a 4, sustituyendo la 1-bencidril-azetidín-3-ilamina por la (S)-1-bencil-pirrolidín-3-ilamina, dando la 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((S)-1-bencil-pirrolidín-3-il)-imino)-eritromicina A. EM (ESI+) para m/z 387 ($M/2+H$)⁺. Este producto (4 g, 5,2 mmol) se disolvió en ácido fórmico en MeOH al 4,4% (360 ml), se trató con negro de paladio (0,30 g) y se agitó durante 4 h con calentamiento (40°C). La mezcla se filtró y el filtrado se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se concentró a vacío y se extrajo (3 x EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a vacío, para dar el compuesto del título (3 g, 4,4 mmol). EM (ESI+) para m/z 342 ($M/2+H$)⁺.

RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,11 (dd, 3 H), 0,87 (t, 3 H). El producto de la Preparación 5a corresponde a la plantilla de la Tabla 8.

Preparación 5b: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((R)-pirrolidín-3-il)-imino)-eritromicina A, se puede preparar de forma análoga a la Preparación 5a, sustituyendo la (S)-1-bencil-pirrolidín-3-ilamina por la (R)-1-bencil-pirrolidín-3-ilamina. RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,28 (d, 3 H), 1,17 (d, 3 H), 1,07 (d, 3 H), 0,88 (t, 3 H). El producto de la Preparación 5b corresponde a la plantilla de la Tabla 9.

Preparación 6a: 2'-acetil-3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(((S)-pirrolidín-2-il)-metil)-imino)-eritromicina A

Etapas 1: Los productos intermedios protegidos se pueden preparar de forma análoga a la Preparación 1, Etapas 1 a 4, sustituyendo la 1-bencidril-azetidín-3-ilamina por el éster de terc-butilo del ácido (S)-2-aminometil-pirrolidín-1-carboxílico.

Etapas 2: El producto bruto de la Etapa 1 se puede preparar con ácido trifluoroacético en exceso en dicloroetano a t.a. durante 3 h, seguido de concentración a sequedad a vacío para dar el compuesto del título en forma de una sal de trifluoroacetato. EM (ESI+) para m/z 370 ($M/2+H$)⁺. El producto de la Preparación 6a

corresponde a la plantilla de la Tabla 12.

Preparación 6b: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(((R)-pirrolidin-2-il)-metil)-imino)-eritromicina A, se puede preparar de forma análoga a la Preparación 1, Etapas 1 a 4, sustituyendo la 1-bencidril-azetidin-3-ilamina por el éster de terc-butilo del ácido (R)-2-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico, seguido de la Preparación 6a, Etapa 2. EM (ESI+) para m/z 349 ($M/2+H$)⁺. El producto de la Preparación 6b corresponde a la plantilla de la Tabla 10.

Preparación 7a: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(((S)-pirrolidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A, se puede preparar de forma análoga a la Preparación 6b sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (R)-2-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico por el éster de terc-butilo del ácido (R)-3-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico. EM (ESI+) para m/z 349 ($M/2+H$)⁺. El producto de la Preparación 7a corresponde a la plantilla de la Tabla 11.

Preparación 7b: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(((R)-pirrolidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A, se puede preparar de forma análoga a la Preparación 6b sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (R)-2-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico por el éster de terc-butilo del ácido (S)-3-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico. EM (ESI+) para m/z 349 ($M/2+H$)⁺. El producto de la Preparación 7b corresponde a la plantilla de la Tabla 13.

Preparación 8: 2'-acetil-3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-metil)-imino)-eritromicina A, se puede preparar de forma análoga a la Preparación 6a, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (S)-2-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico por el éster de terc-butilo del ácido 6-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico. EM (ESI+) para m/z 750 ($M+H$)⁺.

Preparación 8.1: 2'-acetil-3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((piperidin-4-il)-metil)-imino)-eritromicina A, se puede preparar de forma análoga a la Preparación 6a, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (S)-2-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico por el éster de terc-butilo del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico. EM (ESI+) para m/z 710 ($M+H$)⁺.

Preparación 8.2: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-12,11-(oxicarbonil-((4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-imino)-eritromicina A, se puede preparar de forma análoga a la Preparación 6a, Etapa 1, sustituyendo el éster de terc-butilo del ácido (S)-2-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico por el éster de terc-butilo del ácido 4-aminometil-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico. EM (ESI+) para m/z 869 ($M+H$)⁺. El producto se sometió a MeOH en exceso a t.a., se concentró a vacío hasta sequedad, y se volvió a

disolver en DCM (1 ml), y se trató con TFA en exceso (1 ml) durante 4 h a t.a. Después de concentrar a vacío, el residuo se usó directamente para la derivatización. EM (ESI+) para m/z 727 (M+H)⁺.

Preparación 9: cloruro de 3-ciano-4-[1,2,4]triazol-1-il-bencenosulfonilo

5 La conversión de las anilinas en cloruros de sulfonilo, con modificaciones poco importantes, siguió los procedimientos dados en *J. Med. Chem.* 29, 427-433 (1986), la cual se incorpora enteramente en esta memoria por referencia.

Etapa 1: El 5-amino-2-[1,2,4]triazol-1-il-benzonitrilo (0,40 g, 2,16 mmol) en ácido acético glacial (2,16 ml) se trató con HCl ac. conc. (0,45 ml, 5 mmol) y la mezcla se
10 enfrió entre 0-5°C con un baño de hielo. Se añadió nitrito sódico (0,150 g, 2,17 mmol) y la suspensión se agitó durante aproximadamente 10 min.

Etapa 2: En un matraz separado, se trató dihidrato del cloruro de cobre (II) (1,8 g, 10,6 mmol) con ácido acético (36 ml) y agua (2,2 ml). Después se burbujeó dióxido de azufre gaseoso a través de ésta, hasta el punto de saturación (hasta masa
15 constante), mientras se mantenía el sistema bien ventilado. (La mezcla resultante de esta etapa se podía usar para varias reacciones).

Etapa 3: Una parte (3 ml) de la mezcla de la Etapa 2 se añadió a la suspensión de la Etapa 1, y el matraz de reacción se dejó calentar a t.a. toda la noche con agitación constante (mantenido ventilado). Después la mezcla se diluyó con agua y se
20 extrajo con DCM repetidamente. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (0,20 g) el cual se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,06 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, J= 9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J= 9 Hz, 1H).

25 Preparación 10: Cloruro de imidazo[1, 2-a]piridina-3-sulfonilo

Etapa 1: Se disolvió ácido clorosulfónico (0,170 ml, 2,55 mmol) en cloroformo (1 ml) y esta solución se añadió gota a gota a imidazo[1,2-a]piridina (0,100 g, 0,85 mmol) en cloroformo (4 ml) en 10 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h, y después se dejó enfriar a t.a. y se concentró a sequedad a vacío. El producto
30 aceitoso bruto se trató con éter dietílico (10 ml) y etanol (5 ml) dando como resultado un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó para dar el ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfónico (0,128 mg). EM (ESI-) para m/z 131 (M-H)⁻.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 (0,10 g, 0,5 mmol) se trató con oxiclورو de
35 fósforo (3 ml) y se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a.

y se trató con DCM (50 ml), se vertió en agua helada (100 ml), y después se extrajo con DCM (4 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío para dar el compuesto del título (0,10 g). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (m, 2 H), 7,57 (m, 1H).

5 Preparación 11: imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carbaldehído e imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído

Se disolvió imidazo[1,2-a]pirimidina (0,30 g, 2,5 mmol) en DMF anhidra (10,0 ml) y se añadió a una solución de oxiclورو de fósforo previamente formada (0,26 ml, 2,8 mmol) en DMF anhidra (10,0 ml). La solución se dejó agitar 72 h en atmósfera de
10 nitrógeno a t.a. Después, la solución se vertió en agua (100 ml) y los productos orgánicos residuales se extrajeron con éter dietílico (3 x 30 ml). La parte acuosa que quedaba se concentró a sequedad con una corriente de nitrógeno para dar una mezcla
bruta del imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído y el imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carbaldehído (0,10 g en total) que se usó en la siguiente etapa de aminación reductora
15 sin purificación adicional. EM (ESI+) para m/z 148 ($M+H$) $^+$. Los isómeros se separaron por RP-HPLC después de acoplamiento a la 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A.

Preparación 12: imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbaldehído

Se disolvió imidazo[1,2-a]pirazina (0,30 g, 2,5 mmol) en DMF anhidra (10,0 ml)
20 y se añadió a una solución de oxiclورو de fósforo previamente formada (0,26 ml, 2,8 mmol) en DMF anhidra (10,0 ml). La solución se dejó agitar 72 h en atmósfera de nitrógeno a t.a. Después, la solución se vertió en agua (100 ml) y los productos orgánicos residuales se extrajeron con éter dietílico (3 x 30 ml). La parte acuosa
restante se concentró a sequedad con una corriente de nitrógeno para dar el
25 compuesto del título (0,050 g). EM (ESI+) para m/z 148 ($M+H$) $^+$.

Preparación 13: pirrolo[1,2-a]pirazina-6-carbaldehído

Etapa 1: Se disolvió la pirrolo[1,2-a]pirazina (1,92 g, 16,3 mmol) en agua (16 ml) y se trató con HCl ac. conoc. (4 ml, 46,4 mmol) y formaldehído acuoso al 37% en peso (5,6 ml, 67 mmol). La solución se calentó a 60°C durante 4 h, se dejó enfriar a t.a. y se
30 ajustó el pH a 10. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las fracciones combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad a vacío. Se purificó el residuo orgánico (SGC usando el eluyente DCM:MeOH: NH_4OH en una relación 96:3:1). El material de partida recuperado se disolvió en agua (20 ml) y HCl conc. (5 ml, 0,6 mol) y formaldehído (7 ml, 0,9 mol). La solución se calentó a 60°C
35 durante 120 h, y después se dejó agitar a t.a. durante 240 h. Después el pH de la

solución se llevó a 12 con solución de hidróxido sódico (acuosa al 30% en peso/vol) y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a sequedad a vacío. El producto se purificó (SGC usando el eluyente DCM:MeOH:NH₄OH en una relación 95:4:1) dando el compuesto del título (0,46 g). EM (ESI+) para *m/z* 149 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,78 (s ancho, 1H).

Etapa 2: El pirrolo[1,2-a]pirazin-6-il-metanol (0,06 g, 0,41 mmol) se disolvió en EtOAc (3 ml), se trató con IBX (0,34 g, 1,2 mmol) y se calentó a 80°C durante 3 h. La solución se dejó enfriar a t.a. y se filtró con un filtro sinterizado de jeringuilla. La solución se concentró con una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título (0,06 g), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,87 (s, 1H), 9,34 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,82 (d, 1H).

Preparación 14: imidazo[1,2-a]piridina-6-carbaldehído

Etapa 1: Se disolvió el ácido 1H-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (2,0 g, 5,1 mmol) en DCM anhidro (30 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadieron a la solución cloroformiato de etilo (1,30 ml, 13,6 mmol) y TEA (4,31 ml, 30,8 mmol) y se dejó agitar 1 h, mientras se dejaba subir la temperatura a nivel ambiente. Se añadió etanotiol (2,0 ml, 27 mmol), y la solución se dejó agitar toda la noche. El material se convirtió parcialmente, por lo que se añadieron TEA (2,0 ml, 14 mmol) y cloroformiato de etilo (7,8 ml, 82 mmol) y se dejó agitar durante 15 min, seguido de adición de más etanotiol (80 ml, 1,1 mol). La solución se dejó agitar durante 2 h y después se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la capa de DCM, y la parte acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 70 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto (SGC usando elución por gradiente con acetona:hexanos con una relación de 1:4 a 3:1) dando el tioéster intermedio (0,2 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 7,67-7,57 (m, 4H), 3,07 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

Etapa 2: El tioéster de la Etapa 1 (0,11 g, 0,53 mmol) se disolvió en acetona (1,0 ml) y se añadió paladio sobre carbón al 10% (0,027g), seguido de trietilsilano (0,089 ml, 0,558 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 1 h y se añadió otra porción de trietilsilano (0,089 ml, 0,558 mmol). Después de 1,5 h, la reacción se pasó por un filtro de jeringuilla y se purificó (SGC usando una elución por gradiente con acetona:hexanos con una relación de 3:17 a 3:1) dando el compuesto del título (0,049 g). EM (ESI+) para *m/z* 147 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H).

Preparación 15: 1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una mezcla de 2-bromopiridina (3,4 mmol), 3-pirazolcarboxaldehído (3,2 mmol), y carbonato de potasio (3,4 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se calentó a 120°C durante 24 h. La reacción se enfrió a t.a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las
5 capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. Se obtuvo el compuesto del título tras la purificación (SGC usando un eluyente con gradiente de EtOAc:hexanos de 0% a 100% de EtOAc).

Preparación 16: [1,8]naftiridina-4-carbaldehído

Se disolvió la 4-metil-[1,8]naftiridina (0,743g, 5,15 mmol) en dioxano (32 ml) y
10 agua (4 ml). Se añadió dióxido de selenio (1,14 g, 103 mmol), y la solución se calentó a 80°C durante 1 h. Posteriormente se añadió más dióxido de selenio (0,020 g, 1,80 mmol), la solución se calentó durante 30 min, y se dejó enfriar a t.a. La solución se pasó por un filtro de jeringuilla para separar los sólidos, y se vertió en una solución de agua :solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1:1) (60 ml). La capa orgánica se separó
15 y la acuosa que quedaba se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y (1 x 50ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto (SGC usando MeCN:hexanos con una relación 1:1) para dar el compuesto del título (0,63 g). EM (ESI+) para m/z 159 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 9,39-9,37 (m, 2H), 9,16 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H).

Preparación 17: 1-[1,8]naftiridin-4-il-etanol

Se disolvió [1,8]naftiridina-4-carbaldehído (0,3009, 1,90 mmol) en una mezcla de tolueno anhidro (10 ml) y THF anhidro (10 ml). La solución se enfrió a 0°C y se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (1,62 ml de 1,4 M en THF/tolueno) y la solución se agitó 1 h mientras se dejaba que se calentara a t.a. Se añadió solución
25 acuosa saturada de cloruro amónico hasta que la solución alcanzó un color amarillo brillante y era evidente el precipitado. La solución se pasó por un filtro de jeringuilla y a agua, y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto (SGC usando el eluyente MeCN:hexanos con una relación inicial 1:1, y después se
30 cambió al eluyente DCM:MeOH: NH_4OH con una relación 89:10:1 para terminar la elución del compuesto) dando el compuesto del título (0,079 g). EM (ESI+) para m/z 175 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl_3) δ 8,73 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,32 (s ancho, 1H), 5,58 (dd, 1H), 1,48 (s, 3H).

Preparación 18: 1-[1,8]naftiridin-4-il-etanona

35 Se disolvió el 1-[1,8]naftiridin-4-il-etanol (1,44 g, 8,26 mmol) en EtOAc (250 ml),

- 50 -

se trató con IBX (7,8 g, 24,8 mmol) y se calentó a 80°C durante 6 h. La solución se enfrió a t.a. y los sólidos se separaron por filtración. El producto se purificó (SGC usando el eluyente) dando el compuesto del título (1,22 g). EM (ESI+) para m/z 173 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,13 (d, 1H), 9,03 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 2,64 (s, 3H).

Preparación 19: 5-nitro-2-[1,2,4]triazol-1-il-benzonitrilo

Se disolvió el 2-fluoro-5-nitro-benzonitrilo (1,0 g, 6,0 mmol) en DMF anhidra (6 ml), después se trató con [1,2,4]-triazol (0,46 g, 6,7 mmol), carbonato de cesio (2,9 g, 8,9 mmol), y se calentó toda la noche (50°C). Después de enfriar a t.a., la mezcla se trató con agua y el compuesto del título sólido se recogió por filtración (1,14 g). EM (ESI+) para m/z 216 (M+H)⁺.

Preparación 20: 2-metil-5-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Se calentó a reflujo la hidrazida del ácido 4-nitro-benzoico (1,0 g, 5,6 mmol) en ortoacetato de trimetilo durante 4 días. Después de enfriar a t.a., la mezcla se trituró con hexanos, y el compuesto del título se recogió por filtración (0,93 g). EM (ESI+) para m/z 206 (M+H)⁺.

Preparación 21: 5-amino-2-[1,2,4]triazol-1-il-benzonitrilo

Se disolvió el 5-nitro-2-[1,2,4]triazol-1-il-benzonitrilo (1,14 g, 5,3 mmol) en etanol (23 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (5,3 ml) antes de añadir indio en polvo (3,25 g, 28,2 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a t.a. y los sólidos se filtraron (lavado con MeOH). El filtrado se diluyó con agua, se hizo básico con NaOH (ac.) 1 N, y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,88 g). EM (ESI+) para m/z 186 (M+H)⁺.

Preparación 22: 2-metil-5-(4-amino-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Se disolvió el 2-metil-5-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol (0,930 g, 4,54 mmol) en MeOH. A este se añadió paladio sobre carbón al 10% (0,06 g) y la mezcla se agitó con presión de hidrógeno (2,45 kg/cm², aparato Parr) hasta que se completó la reacción (controlado por CL-EM). Los sólidos se filtraron y se aclararon con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0,76 g). EM (ESI+) para m/z 176 (M+H)⁺.

Preparación 23: 4-(6-cloro-piridazin-3-il)-fenilamina

Se mezclaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (0,500 g, 2,28 mmol), 3,6-dicloropiridazina (0,340 g, 2,28 mmol), carbonato sódico (0,726 g, 6,85 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,068 g, 0,059 mmol) en 1,2-dimetoxietano (11 ml) y agua (3,8 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó (110°C)

durante 12 h, se enfrió a t.a., se diluyó con salmuera, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a vacío hasta un sólido bruto que se disolvió en DCM y se extrajo con HCl 1 N (ac.). La capa de DCM se descartó, y la capa acuosa se hizo básica con NaOH (ac.) 1 N y se volvió a extraer con EtOAc. La capa de EtOAc se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,395 g). EM (ESI+) para m/z 206 (M+H)⁺.

Preparación 24: 5-oxazol-5-il-piridin-3-ilamina

Etapa 1: El 5-(3-piridina)-oxazol (21,2 mmol) se convirtió en el correspondiente N-óxido con ácido m-cloroperbenzoico (46,9 mmol) en cloroformo (40 ml) a t.a. (3 h). Se añadieron a la mezcla de reacción hidróxido de calcio (109 mmol) y DCM (250 ml), y se dejó agitar durante 45 min antes de filtrar los sólidos. El filtrado se concentró para dar el N-óxido intermedio (2,9 g, 17,9 mmol).

Etapa 2: Se enfrió nitrato de tetrabutilamonio (6,54 g, 21,6 mmol) en DCM (90 ml) en un baño de agua helada en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadió anhídrido trifluoroacético (3,0 ml, 21,6 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 min antes de añadir el producto de la Etapa 1 (en 90 ml de DCM) y la suspensión resultante se agitó inicialmente en un baño de agua helada, y después se dejó calentar a t.a. durante 2 h. Después la mezcla se calentó (40°C) durante 9 h, y se trató con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 250 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el 5-(N-óxido-5-nitro-3-piridin)-oxazol (0,73g, 3,53 mmol) después de purificar (SGC usando MeOH:DCM con una relación 1:10).

Etapa 3: El 5-(N-óxido-5-nitro-3-piridin)-oxazol (0,159g, 0,77 mmol) de la Etapa 2 se trató con MeOH (30 ml) y suspensión de níquel Raney 2800 (2 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (3,15 kg/cm²) durante 6 h en un aparato Parr. La filtración (Celita) dio el compuesto del título. EM (ESI+) para m/z 162 (M+H)⁺.

Preparación 25: éster de fenilo del ácido quinolin-5-il-carbámico

La 6-aminoquinolina (0,5 g, 3,5 mmol) se trató con cloroformiato de fenilo (0,597 g, 3,81 mmol) y TEA (1 ml) en DCM a t.a. durante 4 h. A esta se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 y agua, y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título después de purificar (SGC usando el eluyente EtOAc:hexanos con una relación de 2:3 a 7:3). EM (ESI+) para m/z 265 (M+H)⁺.

Preparación 26: 1-bencidril-azetidin-3-ilamina

Se disolvió el éster de 1-bencidril-azetidin-3-ilo del ácido metanosulfónico (14,8 g, 47 mmol, Oakwood Products) en DMF anhidra (60 ml), y se añadió a esta solución azida sódica (9,0 g, 138 mmol). La mezcla se calentó (80°C) durante 18 h, se enfrió a t.a., después se trató con agua (20 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 60 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La separación del disolvente dio un aceite bruto (11 g) que se disolvió otra vez en THF (85 ml) y se trató con trifenilfosfina (15 g, 57 mmol). Después de agitar a t.a (30 min; se observó evolución de gas y algo de reacción exotérmica), la mezcla se calentó a reflujo (6 h), y después se volvió a extraer a t.a. antes de añadir NH₄OH (7 ml) y volver a calentar a reflujo (5 h). Después de enfriar a t.a., se separó el disolvente y el residuo se trató con HCl 3 N (35 ml) dando un pH 1. La solución ácida resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y se descartaron las capas orgánicas. Después, la capa acuosa se hizo básica con hidróxido potásico sólido a pH 10, y después se extrajo otra vez con DCM (3 x 75 ml). Después, la capa acuosa se saturó con cloruro sódico y se volvió a extraer con DCM (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar la 1-bencidril-azetidin-3-ilamina bruta (9,0 g, 37,8 mmol). EM (ESI+) para m/z (M+H)⁺ 239.

Los siguientes ejemplos de preparación ilustran la preparación de los ejemplos de las Tablas 1-16, incluyendo los métodos de acoplamiento con los grupos de cabeza que se usaron.

Preparación 27 (Ejemplo 1.20): 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1,8-naftiridin-4-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A

El sólido bruto final de la Preparación 1 (1,20 g, 1,06 mmol 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A) se trató con THF anhidro (10 ml), 1,8-naftiridina-4-carbaldehído (0,20 g, 1,3 mmol), TEA (0,44 ml, 3,2 mmol), ácido acético (0,095 ml, 1,6 mmol), tamices moleculares de 4 angstrom en polvo (3 g), y la suspensión se calentó con agitación durante 4 h a 47°C. En este momento se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,33 g, 1,6 mmol) y se continuó agitando durante otros 30-60 min antes de quitar la fuente de calor y dejar que el matraz de reacción llegara a t.a. durante la noche con agitación continua. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró para separar sólidos. Se añadió al filtrado solución acuosa saturada NaHCO₃ (15 ml) y agua (15 ml), y la mezcla resultante se extrajo con DCM (5 x 30 ml). El filtrante sólido se aclaró en un embudo de separación y se extrajo igual que el filtrado. Las capas orgánicas combinadas se

- 53 -

secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío.

La purificación (SGC usando eluyente con gradiente de DCM:MeOH: NH_4OH con relaciones de 96:4:0,5 a 93:7:0,5 ratios) dio el compuesto del título (0,557 g después de la conversión a la sal de diformiato en MeOH con exceso de ácido fórmico y concentración a vacío).

Preparación 28: 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(S)-(1,8-naftiridin-4-il)-etil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A (Ejemplo 1.23); y 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(R)-(1,8-naftiridin-4-il)-etil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A (Ejemplo 1.25);

El sólido final bruto de la Preparación 1 (4,21 g, 3,72 mmol 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A) se trató con THF anhidro (35 ml), 1-[1,8]naftiridin-4-il-etanona (0,7 g, 4,07 mmol), ácido acético (0,33 ml, 5,8 mmol), TEA (1,55 ml, 1,1 mmol), y tamices moleculares de 4 en polvo (4,5 g), y la suspensión se calentó con agitación durante 4 h a 49°C. En este momento se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,35 g, 11 mmol) y se continuó agitando durante otra hora antes de quitar la fuente de calor y dejar que el matraz de reacción llegara a t.a. durante la noche con agitación continua. Después los sólidos se filtraron y se añadieron al filtrado solución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 ml) y agua (15 ml), y se separaron las capas. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (5 x 40 ml). El filtrante sólido se aclaró en un embudo de separación y se extrajo igual que el filtrado. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar una mezcla bruta de diastereoisómeros.

Los diastereoisómeros se separaron en porciones (RP-HPLC usando el gradiente de 8 a 30% de A en B en 10 min). El pico más polar (Pico 1) eluía a 4,00 min (1,1 g recogidos) y el pico menos polar (Pico 2) justo después de 4,38 min (1,0 g recogidos). El pico 1 se pudo recrystalizar en EtOAc, MeOH, MeOH/agua, EtOH, EtOH/agua, IPA, o agua/agua. Usando la recrystalización en EtOAc se obtuvieron cristales adecuados para el análisis por espectroscopía de rayos X, y la estructura se identificó sin ambigüedad como la 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(R)-(1,8-naftiridin-4-il)-etil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A (Ejemplo 1.25). El pico 2 se identificó como la 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(S)-(1,8-naftiridin-4-il)-etil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A (Ejemplo 1.23) por inferencia.

Preparación 29 (Ejemplo 1.33): 3-descladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1,8-naftiridin-4-il)-metil)-azetidín-3-il)-imino)-

eritromicina A

Etapa 1: La base libre de la 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1,8-naftiridin-4-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A (0,10 g, 0,12 mmol) se disolvió en DCM anhidro (1,5 ml). Se añadieron TEA (0,069 ml, 0,50 mmol) y anhídrido acético (0,015 ml, 0,16 mmol) y la reacción se dejó asentar toda la noche. Se añadió a la mezcla solución acuosa saturada de NaHCO_3 y agua (1:1) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (3 x 2 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio bruto.

Etapa 2: El producto intermedio de la Etapa 1 se disolvió en DMF anhidra (3 ml) y tolueno anhidro (3 ml), y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona mientras se mantenía con una presión de nitrógeno positiva. Se pesó bis(trimetilsilil)amiduro de potasio sólido (0,042 g, 0,21 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se añadió rápidamente a la solución enfriada, que posteriormente se dejó agitar mientras se enfriaba durante 1 h. Después, se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano] (0,062 g, 0,176 mmol) y la reacción se dejó calentar a t.a. durante 1 h. Se añadió DCM (20 ml) seguido de solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 ml) y agua (5 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío.

Etapa 3: El producto bruto de la Etapa 2 se disolvió en MeOH (100 ml) y se calentó (32°C) toda la noche. Después de concentrar a vacío, la mezcla bruta se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título (0,023 g, 0,028 mmol).

Preparación 30 (Ejemplo 2.06): 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(N-(quinolin-5-il)-aminocarbonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A

El sólido bruto final de la Preparación 1 (0,076 g, 0,067 mmol) se trató con TEA (1,0 ml) y éster de fenilo del ácido quinolin-5-il-carbámico (0,030 g, 0,113 mmol) en MeCN anhidro y se calentó (50°C) toda la noche. La mezcla de reacción se llevó a sequedad a vacío y se purificó (RP-HPLC) para dar el compuesto del título.

Preparación 31 (Ejemplo 3.15): 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(imidazo[1,2-a]piridina-sulfonil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A

El sólido bruto final de la Preparación 1 (0,20 g, 0,18 mmol) se trató con MeCN anhidro (5 ml), seguido de TEA (0,076 ml, 0,54 mmol), y cloruro de imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo (0,039 g, 0,18 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 3 h, y después se trató con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 ml), agua (15 ml), y se

- 55 -

extrajo con DCM (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por RP-HPLC dio el compuesto del título (0,055 g, 0,065 mmol).

Preparación 32 (Ejemplo 4.34): 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((1-(quinolina-8-carbonil)-azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A

Etapa 1: Se disolvió el ácido quinolina-8-carboxílico (0,182 g, 1,05 mmol) se disolvió en DCM anhidro (3 ml) con DMF (0,025 ml) añadida. Se añadió a este cloruro de oxalilo (0,526 ml de solución 2 M en diclorometano, 1,05 mmol), el cual se dejó agitar durante 15 min a t.a, seguido de TEA (0,550 ml, 3,9 mmol) y N-hidroxisuccinimida (0,140 g, 1,22 mmol). La reacción se agitó durante 30 min adicionales, y después se trató con agua (10 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml), y después se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad, y se volvieron a disolver en TFH anhidro (8 ml) y TEA (0,550 ml, 3,9 mmol) para usar como una solución madre para la siguiente Etapa 2.

Etapa 2: La sal de dihidrocloruro de la 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((azetidin-3-il)-metil)-imino)-eritromicina A de la Preparación 2a (0,050 g, 0,073 mmol) se trató directamente con la solución madre preparada en la Etapa 1 anterior (2 ml) y se dejó reaccionar durante 15 min a t.a. antes del tratamiento con agua (15 ml), solución acuosa saturada NaHCO_3 (10 ml), y posteriormente se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron (SGC usando el eluyente DCM:MeOH en una relación 9:1) para dar el compuesto del título (0,0228 g, 0,026 mmol). EM (ESI+) para m/z 420 ($M/2+H$)⁺. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,94 (d ancho, 1H), 8,37 (t ancho, 1H), 8,02 (d ancho, 1H), 7,76 (d ancho, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,56 (m, 1H).

Preparación 33 (Ejemplo 10.14): 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((1-(pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbonil)-(R)-pirrolidin-2-il)-metil)-imino)-eritromicina A

Etapa 1: Se mezclaron el ácido pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (0,228 g, 1,41 mmol), EDC (0,455 g, 2,38 mmol), HOBT (0,328 g, 2,38 mmol), y la sal de trifluoroacetato de la 2'-acetil-3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(((S)-pirrolidin-2-il)-metil)-imino)-eritromicina A de la Preparación 6a (0,80 g) en DMF anhidra (7 ml) a t.a. toda la noche, y después se calentaron (45°C) durante 2 días. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua, y se extrajo repetidamente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se

secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío hasta sequedad.

Etapa 2: El producto bruto de la Etapa 1 se volvió a disolver en MeOH y se calentó (40°C) durante 3 h para eliminar el grupo 2'-acetilo y dar el compuesto del título después de purificación por RP-HPLC.

5 Preparación 34 (Ejemplo 12.11): 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-((1-(quinolina-5-carbonil)-(S)-pirrolidin-2-il)-metil)-imino)-eritromicina A

Etapa 1: Se puso el ácido quinolina-5-carboxílico (0,04 g, 0,23 mmol) en MeCN anhidro (1,5 ml) y se trató con TEA (0,078 ml, 0,56 mmol) seguido de tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,056 g, 0,185 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 3 h.

Etapa 2: La sal de trifluoroacetato de la 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(((R)-pirrolidin-2-il)-metil)-imino)-eritromicina A de la Preparación 6b (0,075 g, 0,081 mmol) en MeCN anhidro se añadió a la mezcla de la Etapa 1 y la mezcla resultante se agitó toda la noche.

Etapa 3: Para asegurar la eliminación de cualesquiera 2'-ésteres durante la Etapa 2, la mezcla de reacción (de la Etapa 2) se llevó a sequedad con una corriente de nitrógeno y se volvió a disolver en MeOH, y después se calentó (60°C) durante 1,5 h. La purificación (RP-HPLC) dio el compuesto del título (0,006 g).

20 Preparación 35 (Ejemplo 1.107): 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((3-cloro-quinolin-4-il)-metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A

Etapa 1: Se calentaron 3-cloro-4-metilquinolina (0,10 g, 0,56 mmol; *Bull Soc. Pharm. Bordeaux* 1988, 127, 29), N-bromosuccinimida (0,200 g, 1,13 mmol), y peróxido de benzoilo (0,040 g, 0,168 mmol) en 3 ml de tetracloruro de carbono en un tubo cerrado a 85°C , durante 2,5 h. Se añadió agua (3 ml) y el producto se extrajo con DCM (3x 3 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. La CL-EM del sólido que quedaba indicaba que era una mezcla aproximadamente 60:40 de 3-cloro-4-bromometilquinolina y el material de partida. EM (ESI+) para m/z 257 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 2: Se calentaron este producto bruto (0,34 mmol), el producto bruto final de la Preparación 1 (0,22 g, 0,34 mmol), y TEA (0,087 ml, 0,67 mmol) en 2 ml de MeCN en un reactor de microondas a 90°C durante 6 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó (RP-HPLC) para dar el compuesto del título (0,050 g, 0,059 mmol).

35 Preparación 36: 4-bromometil-3-metoxi-[1,5]naftiridina

Etapa 1: Se puso 3,5-dibromo-4-metilpiridina (100 mg) en un tubo de microondas, seguido de CuI (0,01 eq.), carbonato de cesio (2 eq.) y 1,10-fenantrolina (0,02 eq.) en 2 ml de MeOH. La mezcla se calentó a 160°C durante 2 h con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc, y la capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄. El producto intermedio
5 bruto, la 3-bromo-5-metoxi-4-metilpiridina, se purificó por SGC (EtOAc/Hexanos). EM (ESI+) para m/z 201 [M + H]⁺.

Etapa 2: Se puso la 3-bromo-5-metoxi-4-metilpiridina (0,76 g) en un matraz de fondo redondo con una sola boca con NaOtBu (1,4 eq), BINAP (0,8 eq), Pd₂(dba)₃
10 (0,25 eq), y bencidrilidenamina (1 eq) en 20 ml de tolueno, y se calentó a reflujo a 150°C durante 4 h. La reacción se repartió entre agua, EtOAc, y la capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó por SGC (EtOAc/Hexano) dando la 5-metoxi-4-metil-N-(difenilmetil)piridin-3-amina. FM (ESI+) para m/z 302 [M + H]⁺.

Etapa 3: A la 5-metoxi-4-metil-N-(difenilmetil)piridin-3-amina (0,7 g) en un
15 matraz de fondo redondo de una sola boca, se añadieron 14 ml de HCl/THF (1:1) 1 N y la mezcla resultante se calentó a 55°C durante 1 h. La reacción se hizo básica con NaOH 1 N a pH 9, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a sequedad a vacío para proporcionar la 5-metoxi-4-metil-piridin-3-ilamina. EM (ESI+) para m/z 139 [M + H]⁺.

Etapa 4: A la 3-metoxi-4-metil-1,5-naftiridina (0,26 g) disuelta en tetracloruro de carbono (6 ml) se añadió N-bromosuccinimida (1,2 eq) y peróxido de benzoilo (0,3 eq) y se calentó a 80°C durante 4 h. La reacción se repartió entre solución saturada de NaHCO₃ y DCM, y después, la capa de DCM se secó sobre Na₂SO₄ para dar el compuesto del título (120 mg) después de concentración. EM (ESI+) para m/z 252 [M + H]⁺.
25

Preparación 37: Cloruro de 8-metoxiquinoxalina-5-sulfonilo

Etapa 1: Se combinaron 2,3-diaminofenol (2 g) en 10 ml de ácido acético y 20 ml de acetato sódico 4 M y una solución de oxalaldehído (4,8 g) disueltos en 20 ml de agua y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 1,5 h. Después de enfriar a t.a.,
30 se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el quinoxalin-5-ol. EM (ESI+) para m/z 147 [M + H]⁺.

Etapa 2: Al quinoxalin-5-ol (0,43 g) disuelto en DMF (6 ml) se añadieron K₂CO₃ (2,5 eq.) y KI (0,2 eq.). Después se añadió gota a gota a esta mezcla yodometano (1,2
35 eq.). Después la mezcla resultante se calentó a 50°C toda la noche. La mezcla de

reacción se repartió posteriormente entre solución saturada de NaHCO_3 y EtOAc, la capa de EtOAc se volvió a lavar con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a sequedad a vacío. Después, el material bruto se purificó por SGC (MeOH:DCM) dando la 5-metoxiquinoxalina. EM (ESI+) para m/z 160 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

5 Etapa 3: La 5-metoxiquinoxalina se convirtió en el compuesto del título por el método de la Preparación 10. EM (ESI+) para m/z 259 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 38: 7-bromo-pirido[2,3-b]pirazina-8-carbaldehído

Se disolvió parcialmente la 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (1,63 g, 7,0 mmol; Combi-Blocks) en MeOH (240 ml) en un matraz agitador Parr, y a esta se añadió catalizador PtO_2 (29 mg) antes de someterlo a H_2 (3,15 kg/cm²) agitando a t.a. durante 10 1 h. Se añadió más catalizador (30 mg) y la hidrogenolisis se continuó durante 2 h adicionales antes de separar los sólidos por filtración. El filtrado se concentró para dar la 5-bromo-2,3-diamino-4-metil-3-nitropiridina (1,5 g) bruta. EM (ESI+) para m/z 203 (M+H)⁺. Posteriormente ésta se convirtió en el compuesto del título siguiendo métodos 15 análogos a los de la Preparación 37, Etapa 1 y Preparación 16. EM (ESI+) para m/z 239 (M+H)⁺.

Preparación 39: 3-cloro-[1,8]naftiridina-4-carbaldehído

Etapa 1: La 4-metil-piridin-2-ilamina (30 g, 0,28 mol) se disolvió en DCM (300 ml) y se trató con TEA (41 ml) seguido de cloruro de trimetilacetilo (38 ml) mediante un 20 embudo de adición en 30 min. La mezcla se dejó agitar toda la noche a t.a., y después se vertió en un embudo de separación con agua (100 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO_3 (75 ml). La capa orgánica se extrajo, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (75 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar la 2,2-dimetil-N-(4-metil-piridin-2-il)-propionamida (42 g, 0,22 mol) sólida. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,09 (m, 2 H), 25 7,93 (s ancho, 1H), 6,83 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Etapa 2: La 2,2-dimetil-N-(4-metil-piridin-2-il)-propionamida (42 g, 0,22 mol) de la Etapa 1 se puso en un matraz de 3 litros y 3 bocas equipado con un agitador superior. A ésta se añadió agua (650 ml), y después Na_2HPO_4 (78 g, 0,55 mol), seguido de DCM (220 ml). La mezcla se agitó y se enfrió en un baño de hielo a 0°C, y 30 después se burbujeó lentamente cloro gaseoso a través de un tubo burbujeador sinterizado. La reacción se siguió por TLC (EtOAc/hexanos 1/1), y se encontró que se había completado después de 80 min. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación y se extrajo. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 100 ml). Las capas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a un producto 35 sólido bruto que se recrystalizó en hexanos para dar la N-(5-cloro-4-metil-piridin-2-il)-

2,2-dimetil-propionamida (41 g, 0,18 mol) purificada. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (s ancho, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Etapa 3: La N-(5-cloro-4-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (18,3 g, 0,081 mol) de la Etapa 2 se puso en un matraz de 1 litro y de tres bocas secado con llama, equipado con un agitador superior, en atmósfera de nitrógeno. A este sólido se
5 añadió éter dietílico anhidro (170 ml) y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución, después de lo cual se enfrió en un baño de hielo seco/acetona durante 20 min (se formó una suspensión). A la suspensión resultante se añadió gota a gota terc-butil-litio (1,7 M en pentano, 100 ml) mediante una cánula en un periodo de 8 min. El
10 matraz se sacó del baño de enfriamiento y se dejó agitar hasta que se alcanzó la t.a., momento en el que se añadió 3-dimetilamino-propenal solo (10 ml, 0,10 mol). La mezcla resultante se agitó toda la noche a t.a. con una corriente de nitrógeno; resultando al día siguiente un polvo seco. A éste se añadió agua (80 ml) seguido de la adición lenta de HCl conc. (40 ml) mientras se enfriaba el matraz en un baño de
15 hielo/agua. Después de la adición de ácido, se quitó el baño de hielo y el matraz se calentó a 80°C durante 1 h, se enfrió en un baño de hielo/agua y se trató con NaOH (gránulos sólidos) hasta que se hizo básico. La mezcla acuosa básica se extrajo posteriormente con DCM (4 x 100 ml) - se requiere paciencia y salmuera para romper las emulsiones resultantes. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se
20 concentraron a vacío para dar el producto bruto, que después se purificó por SGC (eluyente EtOAc) para dar la 3-cloro-4-metil-[1,8]naftiridina pura (10 g, 0,056 mol). Nota: debido a la baja actividad UV, se encontró que era más eficaz seguir las fracciones de la columna con EM en lugar de UV. EM (ESI+) para m/z 179 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,06 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 2,72 (s,
25 3H).

Etapa 4: Se disolvió la 3-cloro-4-metil-[1,8]naftiridina (3,0 g, 16,7 mmol) de la Etapa 3 en dioxano:agua 4:1 (30 ml) y se añadió dióxido de selenio (5,9 g, 50,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó (110°C) durante 2,5 h, se enfrió a t.a., se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 ml) y agua (10 ml). La mezcla
30 posteriormente se trató con DCM (80 ml) y los sólidos se filtraron a través de Celita, y la torta de filtración se aclaró con DCM. Después de separar las capas acuosa y orgánica, la fase acuosa se volvió a extraer con DCM (4 x 80 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se cromatografió por SGC (eluyente MeCN) para dar el compuesto del título 3-cloro-
35 [1,8]naftiridina-4-carbaldehído (1,0 g, 5,2 mmol). Nota: debido a la baja actividad UV,

se encontró que era más eficaz seguir las fracciones de la columna con EM como en la Etapa 3. EM (ESI+) para m/z 193 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,79 (s, 1H), 9,28 (dd, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,14 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H).

Preparación 40: 2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbaldehído

5 La 2-ciclopropil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (100 mg, 0,58 mmol; del documento EP0420237 A1) se trató con SeO₂ (160 mg, 1,44 mmol) en 6 ml de dioxano:agua (4:1) y se sometió a radiación de microondas (300 W, absorbancia normal) a 180°C durante tres intervalos de 20 min. Posteriormente la mezcla se trató con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y agua (25 ml) y los sólidos se
10 separaron por filtración a través de Celita, aclarando con DCM. El filtrado se extrajo con DCM (4 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título bruto. EM (ESI+) para m/z 188 (M+H)⁺.

Preparación 41: 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbaldehído

15 Etapa 1: La 4-metil-piridina-2,3-diamina (1,0 g, 8,12 mmol) se trató con ácido fórmico (15 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la solución se concentró con una corriente de nitrógeno en 48 h, y después se diluyó con DCM (30 ml) antes de filtrar los sólidos en un embudo Buechner. El filtrado se concentró y el producto bruto se cromatografió por SGC (DCM:MeOH:NH₄OH = 90:10:1 como
20 eluyente) para dar la 7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina purificada (0,325 g, 2,44 mmol). EM (CG-EM) para m/z 133 (M)⁺.

Etapa 2: Se disolvió la 7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (2,0 g, 15 mmol) en acetona (60 ml) y se trató con KOH (4,21 g) recién triturado, seguido de la adición gota a gota de yodometano (10 ml). Después de 10 min, la mezcla de reacción se vertió en
25 solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) en agua (25 ml) y se extrajo con DCM (4 x 80 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

La SGC (DCM:MeOH:NH₄OH = 96:4:1 como eluyente) dio la 3,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (1,05 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

30 Etapa 3: La oxidación con SeO₂ como se ha descrito en la Preparación 16 dio el compuesto del título. EM (ESI+) para m/z 162 (M+H)⁺.

Preparación 42: 6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbaldehído

Etapa 1: La N-(5-cloro-4-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (3,0 g, 13,2 mmol) de la Preparación 39, Etapa 2, se trató con ácido sulfúrico concentrado (19 ml) y
35 se dejó agitar durante 30 min antes de enfriar en un baño de agua helada entre 0-10°C

y se añadió ácido nítrico rojo fumante (0,67 ml) en un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se calentó (35°C) toda la noche, y después se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (6 x 50 ml). Se separó el DCM a vacío y el residuo se volvió a disolver en HCl conc. (20 ml) y se calentó a 40°C durante 18 h, después a 100°C durante 4 h, y finalmente a 50°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con DCM (5 x 40 ml). La capa acuosa se trató con NaOH ac. al 30% (peso/vol) hasta pH = 12, y después se extrajo con DCM (6 x 60 ml). Estos últimos extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar la 5-cloro-4-metil-3-nitro-piridin-2-ilamina (1,0 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 5,93 (s ancho, 2H), 2,49 (s, 3H).

Etapa 2: El material de la Etapa 1 (1,0 g) se disolvió en MeOH (300 ml) y se añadió PtO₂ (40 mg). La mezcla se sometió a hidrógeno (3,5 kg/cm²) en un agitador Parr durante 3,5 h, después se filtró a través de Celita y se añadió al filtrado HCl conc. (1 ml) antes de concentrar para dar el hidrocloruro de la 5-cloro-4-metil-piridina-2,3-diamina (1 g). RMN (CDCl₃) δ 7,39 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

Etapa 3: El material de la Etapa 2 (1 g) se disolvió en ácido fosfórico (20 ml), después se añadió a ácido fórmico (10 ml) y se calentó (130°C) durante 1 h, y después se enfrió a t.a. durante 3 d. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo (200 g) y el pH se ajustó con NaOH ac. al 30% (peso/vol) hasta que se formaron sólidos. Los sólidos se separaron por filtración y se aclararon con agua. El filtrado (acuoso) se concentró a sequedad y se extrajo repetidamente con EtOH caliente. Los extractos de EtOH se combinaron y se concentraron hasta tener sólidos (3 g). Los sólidos se extrajeron con MeCN caliente (4 x 80 ml); los extractos de MeCN combinados se enfriaron a t.a. y se precipitaron los sólidos. Los precipitados se filtraron (Celita) y el filtrado se concentró para dar la 6-cloro-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,278 g). EM (ESI+) para m/z 168 (M+H)⁺.

Etapa 4: El producto de la Etapa 3 (0,278 g) se sometió a oxidación con SeO₂ como en la Preparación 16, dando el compuesto del título (69 mg). EM (ESI+) para m/z 182 (M+H)⁺.

30 Preparación 43: 4-bromometil-quinolina-3-carbonitrilo

Se bromó el 4-metil-quinolina-3-carbonitrilo (*Arch. Pharm.* 1989, 322, 511) de acuerdo con el procedimiento usado en la Preparación 36, Etapa 4. EM (ESI+) para m/z 249 (M+2)⁺.

Preparación 44: 3-metil-quinolina-4-carbaldehído

35 Etapa 1: El cloruro de 2-cloro-3-metil-quinolina-4-carbonilo (200 mg) se sintetizó

como se describe en (*Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 779) y se disolvió en THF (4 ml), y se trató con borohidruro sódico (189 mg, 5,0 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se diluyó con agua, se extrajo tres veces con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío para dar 174 mg del alcohol bruto. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,12 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,65 (m, 1H) 7,57 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). CL-EM (ESI+) para m/z 208 (M)⁺, 210 (M+2)⁺.

Etapa 2: Una mezcla de 170 mg del alcohol de la Etapa 1 (0,819 mmol), 30 ml de EtOH, 0,35 ml de TEA (2,5 mmol) y 100 mg de Pd/C al 10% se agitó a 1,05 kg/cm² de hidrógeno durante 30 min, se filtró a través de Celita con MeOH y se evaporó a vacío. El residuo resultante se repartió entre agua y DCM, se extrajo tres veces con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío para dar 128 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,51 (s, 3H). CL-EM (ESI+) para m/z 174 (M+H)⁺.

Preparación 45: 8-metoxiquinolina-5-carbaldehído

Etapa 1: El 5-(hidroximetil)-quinolinol (6,7 g, 38 mmol) se disolvió en DMF (38 ml) y se trató con carbonato de potasio (16 g, 116 mmol) seguido de yoduro de metilo (2,9 ml, 6,8 g, 48 mmol). La mezcla se dejó agitar a t.a., después se vertió en un embudo de separación con agua y se extrajo con 3 x DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar la 5-hidroximetil-8-metoxiquinolina sólida (6,5 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,97 (d, 1H), 8,51 (d, 1H) 7,49 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,09 (s, 3H).

Etapa 2: La 5-hidroximetil-8-metoxiquinolina (6,5 g, 34 mmol) de la Etapa 1 se disolvió en 250 ml de DCM y se trató con 24 g de dióxido de manganeso. Después de agitar durante 24 h, la mezcla se trató con 6 g adicionales de dióxido de manganeso y se agitó durante 24 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita, y el filtrado se concentró a vacío para dar 6 g del compuesto del título en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,2 (s, 1H), 9,69 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,19 (s, 3H).

Preparación 46: 3-metoxiquinolina-4-carbaldehído

Etapa 1: El 3-hidroxicinconinato de metilo, (*J. Org. Chem.* 1953, 18, 552) (1,53 g, 7,54 mmol), y carbonato de potasio (1,15 g, 8,29 mmol) en acetona (11 ml) se trataron con yoduro de metilo (470 µl, 7,54 mmol) se agitaron a t.a. en atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM, y se lavó con solución saturada de tiosulfato sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre

Na₂SO₄ y se concentraron. El material purificado por SGC (Combi flash, EtOAc:hexanos al 10-50% en 40 minutos) dio el 3-metoxicinconinato de metilo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,03 (s, 1H). EM (ESI+) para m/z 218 (M+H)⁺.

- 5 Etapa 2: El 3-metoxicinconinato de metilo (427 mg, 1,96 mmol) en tolueno (3,9 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota DIBAL-H 1 M en tolueno (5,9 ml, 5,9 mmol) en 5 min. La reacción se inactivó con agua (3,9 ml) y se calentó a t.a., y se añadieron porciones alternadas de sulfato magnésico y NaHCO₃ y se añadió EtOAc. Los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc, y después se
10 concentraron para dar el alcohol intermedio (339 mg). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,67 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

- Etapa 3: El producto de la Etapa 2 (339 mg, 1,79 mmol) se disolvió en DCM (1,8 ml) y se trató con peryodinando de Dess-Martin (760 mg, 1,79 mmol) a t.a. Después de completarse, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa
15 saturada de NaHCO₃. Después los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El material se purificó por SGC (EtOAc:hexanos al 0-100% en 45 minutos) dando un sólido amarillo (264 mg). EM (ESI+) para m/z 188 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,90 (s, 1H), 9,02 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 4,21 (s, 3H).

Preparación 47: 3-metoxi-[1,8]-naftiridina-4 carbaldehído.

- 20 Etapa 1: La N-(5-amino-4-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (documento WO 9614844) (5,38 g, 25,96 mmol) se disolvió en ácido tetrafluorobórico en agua al 48% (90 ml) y se enfrió a -10°C en un baño de salmuera/hielo. Se añadió gota a gota nitrito sódico (2,33 g, 33,74 mmol) en 40 ml de agua a la solución en 25 min. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico frío. Después
25 los sólidos se transfirieron a un matraz y se calentaron en MeOH (85 ml) abierto al aire a 55-60°C toda la noche. Se separó el disolvente a vacío y el material bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con solución de NaHCO₃. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron después de filtración. El producto intermedio se purificó por SGC y se eluyó con EtOAc:hexanos del 0 al 25% en 30 minutos, proporcionando 3,16 g de N-(5-metoxi-4-metil-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida.
30 EM (ESI+) para m/z (M+H)⁺ 223. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,74 (s, NH), 7,68 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,62 (s, NH₂), 1,30 (s, 9H).

- Etapa 2: El material de la Etapa 1 se convirtió en la 3-metoxi-4-metil-[1,8]naftiridina por el método de la Preparación 39, Etapa 3. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,98 (d,
35 1H), 8,92 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,54 (s, 3 H).

Etapa 3: El material de la Etapa 2 se convirtió en el 3-metoxi-[1,8]naftiridina-4-carbaldehído por el método de la Preparación 16. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,84 (s, 1H), 9,42 (d, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 7,57 (m, 1H) 4,25 (s, 3H).

Preparación 48: 4-metil-[1,8]naftiridina

5 La 4-metil-piridin-2-ilamina se convirtió en la 4-metil-[1,8]naftiridina de acuerdo con métodos conocidos (*Chem. Pharm. Bull.* 1971, 19, 1751). Se pesó m-nitrobenceno-sulfonato sódico (202 g, 897 mmol) en un matraz de 3 litros y 3 bocas equipado con un agitador superior, y el matraz se sumergió en un baño de agua helada antes de añadir ácido sulfúrico concentrado (260 ml), glicerol (145 ml, 1987 mmol), 4-
10 metil-piridin-2-ilamina (50 g, 463 mmol), y finalmente agua (260 ml). La mezcla se calentó a 120°C durante 8 h, y después se enfrió a t.a. para dar una suspensión marrón chocolate. Se añadió lentamente hidróxido de sodio (20 N ac.) enfriando (de forma que la temperatura no superaba 40°C) hasta pH de aproximadamente 10. La suspensión resultante se filtró a través de Celita y el filtrado se extrajo con DCM (3 x
15 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un aceite negro. El producto deseado (7,32 g, 50,8 mmol) se aisló por SGC (DCM:MeOH 95:5).

Preparación 49: 3-bromo-[1,8]naftiridina-4-carbaldehído

Etapa 1: La 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina proporcionó la 3-bromo-4-metil-[1,8]-naftiridina usando el método análogo a la Preparación 48. RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,11
20 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 2,79 (s, 3H).

Etapa 2: Una mezcla de 3-bromo-4-metil-[1,8]-naftiridina (1,5 g, 6,7 mmol), dioxano (16 ml) y agua (0,6 ml) se trató con dióxido de selenio (3,0 g, 27 mmol) y se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con solución acuosa
25 saturada de NaHCO_3 , se extrajo con 3x EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La filtración a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con EtOAc dio 0,70 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,62 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 1,18 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H).

30 Preparación 50: 2-metoxi-1-[1,8]naftiridin-4-il-etanona

Etapa 1: La 1-[1,8]naftiridin-4-il-etanona de la Preparación 18 (250 mg, 1,45 mmol), y 2,6-lutidina (0,254 ml, 2,18 mmol) en DCM (3,6 ml) se trataron con triflato de trimetilsililo (0,276 ml, 1,53 mmol) y se dejó agitar a t.a. toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 . Los productos orgánicos
35 se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, proporcionando 350 mg de 4-(1-

trimetilsilaniloxy-vinil)-[1,8]-naftiridina en forma de un aceite. EM (ESI+) para m/z 245 (M+H)⁺.

Etapa 2: A una suspensión de yodobenceno (347 mg, 1,57 mmol), en MeOH (7,2 ml) en un baño de hielo se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (0,200 ml, 1,57 mmol) seguido de 4-(1-trimetilsilaniloxy-vinil)-[1,8]-naftiridina de la Etapa 1 (350 mg, 1,43 mmol) en la cantidad mínima de MeOH. La mezcla de reacción se calentó a t.a. toda la noche y después se inactivó con NaHCO₃ sólido y se diluyó con agua. El yodobenceno se extrajo con EtOAc y el material deseado se volvió a extraer con DCM 2x. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta un aceite naranja (110 mg), que consistía en una mezcla 2:3 del material de partida y el compuesto del título deseado. EM (ESI+) para m/z 203 (M+H)⁺.

Preparación 51: 5-bromometil-quinolina-8-carbonitrilo

Etapa 1: La 5-bromo-2-metilbencenamina (J. *Fluorine Chem.* 2002, 116, 173) (8,9 g, 48 mmol) se trató con agua (27 ml), ácido sulfúrico concentrado (27 ml), glicerol (19 g, 206 mmol), sal sódica del ácido 3-nitrobencenosulfónico (21 g, 23 mmol) y se calentó a 120°C durante 8 h, y después a 150°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a t.a., se inactivó con hielo, se hizo básica cuidadosamente con hidróxido sódico sólido y se tamponó con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. La purificación por SGC (Combiflash, EtOAc-hexanos al 5-40% en 40 minutos) dio 5,33 g de 5-metil-8-bromoquinolina. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,05 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 2,65 (s, 3H).

Etapa 2: La 5-metil-8-bromoquinolina (01,5 g, 6,78 mmol) se trató con Pd₂(dba)₃ (0,62 g 0,67 mmol), difenilfosfinoferroceno (0,752 g, 1,36 mmol), cianuro de cinc (2,77 g, 23,7 mmol), yoduro cuproso (0,064 g, 0,34 mmol) y DMF desgasificada (45 ml, lavados con barrido de nitrógeno antes de usar) en un matraz Schlenk en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 80°C durante toda la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en solución saturada de cloruro amónico:hidróxido amónico (37%):agua (90 ml) 4:1:4, se extrajo con 3x EtOAc, y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El material se purificó por SGC y se eluyó con EtOAc:hexanos al 5-45% en 30 minutos para dar 1,05 g de 5-metilquinolina-8-carbonitrilo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,10 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 2,76 (s, 3H).

Etapa 3: El material de la Etapa 2 se bromó de acuerdo con el método de la Preparación 36, Etapa 4, dando el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,16 (m,

1H), 8,55 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (m 1H), 4,88 (s, 2H).

Preparación 52: 4-formil-quinolina-8-carbonitrilo

5 Etapa 1: Se trató la 2-bromoanilina (5,16 g, 30 mmol) disuelta en ácido acético y ácido sulfúrico concentrado, con una solución de metil-vinil-cetona en ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 14 h. La mezcla enfriada se vertió en agua y se hizo básica con hidróxido sódico y se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron, y después se purificaron por SGC (Combiflash EtOAc:hexanos al 0-100% en 30 minutos) seguido de recristalización en hexanos caliente para dar la 4-metil-8-bromoquinolina (2,3 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,92 (d, 1H), 8,08 (d,1H), 8,01 (d,1H), 7,45 (t,1H), 7,32 (d,1H), 2,71 (s, 3H).

10 Etapa 2: La 4-metil-8-bromoquinolina (0,1 g, 0,47 mmol) se trató con Pd₂(dba)₃ (0,049 g, 0,047 mmol), difenilfosfinoferroceno (0,052 g, 0,094 mmol), cianuro de cinc (0,19 g, 1,6 mmol), yoduro cuproso (0,005 g, 0,024 mmol) y DMF desgasificada (2,3 ml, lavado por barrido con nitrógeno antes de usar) en un matraz Schlenk en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con 3x EtOAc, y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar 0,1 g de 5-metilquinolina-8-carbonitrilo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,89 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,70 (s, 3H).

20 Etapa 3: El material de la Etapa 2 se convirtió en el compuesto del título usando la Preparación 16. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,43 (s, 1H), 9,40 (d, 1H), 9,38 (d, 1H), 8,24 (d,1H), 7,94 (d,1H), 7,80 (t, 1H).

Preparación 53: 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofeno-5-carbaldehído

25 Etapa 1: Una solución del 3,4-bis(bromometil)benzoato de metilo (997 mg, 3,10 mmol) en EtOH (16 ml) y agua (4 ml) se trató con nonhidrato de sulfuro sódico (745 mg, 3,10 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 h con agitación rápida, y después se enfrió a t.a. Después, la mezcla se concentró a sequedad a vacío y el residuo se suspendió en DCM (50 ml). La suspensión se filtró y el sólido se lavó con DCM adicional. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el 2,1-dihidrobenzotiofeno-5-carboxilato de metilo (581 mg) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,88-7,94 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,92 (s, 3H). EM (ESI+) para m/z 197 [M + H]⁺.

35 Etapa 2: Una solución del sulfuro de la Etapa 1 (577 mg, 2,97 mmol) en DCM (24 ml), MeOH (24 ml) y agua (16 ml) se trató con oxona (2,37 g, 3,85 mmol, 1,3 equiv), y la reacción se agitó a t.a. toda la noche. Después, la mezcla se filtró a través

de Celita, y la almohadilla se lavó con DCM adicional (2 x 20 ml). Se separaron las capas del filtrado, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto resultante se purificó por SGC (gradiente de hexanos/EtOAc de 80:20 a 50:50) para dar el 2,2-dioxo-2,1-dihidrobenzotiofeno-5-carboxilato de metilo (288 mg) en forma de un sólido blanquecino: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,05 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,42 (d, 4H), 3,94 (s, 3H). EM (ESI+) para m/z 227 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 3: Una solución del éster de la Etapa 2 (288 mg, 1,27 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno y se trató gota a gota con LiAlH_4 (1,0 M en hexanos, 1,50 ml, 1,50 mmol) en 5 min. Después, la mezcla se agitó a -78°C durante 90 min, y después se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h adicional. Después se añadió agua (1 ml), y se observó una evolución vigorosa de gas. La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadió NaOH 2 N (1 ml), seguido de agua adicional (3 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La posterior filtración y concentración del filtrado a vacío proporcionó el alcohol intermedio deseado (310 mg), que se usó directamente. Este alcohol se disolvió en DCM (13 ml), y la solución se trató con MnO_2 (463 mg, 5,33 mmol). Después de agitar a t.a. durante 1,75 h, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celita, y la almohadilla se lavó repetidamente con DCM. Después, el filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por SGC (gradiente hexanos/EtOAc del 75:25 al 50:50) para dar el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido amarillo claro: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,02 (s, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 4,45 (d, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 190,8, 137,8, 136,8, 132,6, 130,3, 127,0, 126,9, 56,9, 56,6. EM (ESI+) para m/z 197 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 Preparación 54: cloruro de benzotiazol-5-sulfonilo

Etapa 1: Se calentó una solución de 2-bromo-5-nitroanilina (5,27 g, 24,3 mmol) en ácido fórmico al 98% (30 ml) a reflujo durante 90 min en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción enfriada se vertió en agua fría (600 ml) que proporcionó un precipitado amarillo. El sólido se aisló por filtración y la torta se lavó con agua fría (2 x 200 ml). El posterior secado durante la noche a vacío proporcionó la N-formil-2-bromo-5-nitroanilina (5,84 g, 98%) en forma de un sólido amarillo: RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,14 (s ancho, 1H), 9,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 161,2, 146,9, 136,6, 134,0, 120,6, 119,8, 116,7.

35 Etapa 2: Una solución de formamida de la Etapa 1 (5,83 g, 23,8 mmol) y

- nonhidrato de sulfuro sódico (8,60 g, 35,8 mmol) en EtOH (120 ml) se calentó a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Después de este momento, la reacción se enfrió a t.a. y después se vertió en agua fría (600 ml). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y se acidificó a pH 1 con HCl al 37%. La solución se enfrió en un
- 5 baño de hielo durante 1 h adicional, y durante este tiempo se formó un precipitado naranja. Este sólido se aisló por filtración y se secó a vacío para proporcionar el 5-nitrobenzotiazol (2,28 g) en forma de un sólido naranja. El filtrado anterior se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 5-nitrobenzotiazol
- 10 adicional (0,89 g) en forma de un sólido naranja. Los análisis de RMN y TLC indicaron que ambas cosechas de producto eran idénticas; el rendimiento de los productos combinados era 3,17 g. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 157,3, 153,1, 147,0, 140,2, 122,5, 120,1, 119,3. EM (ESI+) para m/z 181 [M + H]⁺.
- 15 Etapa 3: Una solución del material de la Etapa 2 (1,17 g, 6,47 mmol) en HCl al 37% (15 ml) se calentó a 40°C, se trató con dihidrato de cloruro de estaño (II) (4,39 g, 19,4 mmol), y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después la reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y
- 20 se concentraron a vacío. El residuo bruto resultante se purificó por SGC (gradiente de hexanos/EtOAc de 75:25 a 0:100) para dar 4 (0,214 g) en forma de un sólido naranja: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 4,12 (s ancho, 2H); EM (ESI+) para m/z 151 [M + H]⁺.
- 25 Etapa 4: Una solución de la anilina de la Etapa 3 (0,217 g, 1,45 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se añadió gota a gota a HCl al 37% (2 ml). La mezcla se enfrió a -10°C con un baño de hielo/sal, y se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,110 g, 1,59 mmol) en agua (1,1 ml). Después la mezcla se agitó durante 60 min a -10°C. Mientras avanzaba esta reacción de diazotación, se trató un segundo matraz que
- 30 contenía ácido acético glacial (2 ml) y cloruro cuproso (0,029 g, 0,293 mmol) con dióxido de azufre gaseoso hasta que la mezcla se volvió de color azul-verde. Esta mezcla se enfrió a 10°C y se añadió en porciones la reacción de diazotación anterior en 15 min. Se observó una evolución de gas vigorosa. La mezcla se calentó a t.a. y se agitó toda la noche. Después, la reacción se vertió en agua fría (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se
- 35 lavaron con agua (2 x 50 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 25 ml), y

salmuera (3 x 25 ml), y después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del sólido bruto resultante por SGC (hexanos/EtOAc 90:10) dio el compuesto del título (0,123 g) en forma de un sólido blanquecino: p.f. 110-112°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,24 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 157,5, 152,7, 142,6, 141,0, 123,4, 123,1, 122,8. EM (ESI+) para m/z 234, 236 [M + H]⁺.

Preparación 55: cloruro de 4-etoxi-3-metoxi-bencenosulfonilo

Etapla 1: Se añadió gota a gota yodoetano (1,93 ml, 38,4 mmol) en 15 min a una mezcla agitada de 4-nitroguaiacol 1 (5,00 g, 29,6 mmol) y K₂CO₃ (6,21 g, 44,3 mmol) en DMF (30 ml) a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h la reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua (100 ml) y metil-terc-butil-éter (250 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml), salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el 2-etoxi-5-nitroanisol (5,74 g) en forma de un sólido amarillo. P.f. 88-90°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,37 (t, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 153,9, 148,6, 140,5, 117,6, 111,5, 106,4, 64,6, 55,9, 14,4. EM (ESI+) para m/z 198 [M+H]⁺.

Etapla 2: Una suspensión del 2-etoxi-5-nitroanisol de la Etapla 1 (5,50 g, 27,9 mmol) y Pd/C al 10% (1,0 g) en EtOH:EtOAc 1:1 (50 ml) se agitó en atmósfera de H₂ (2,45-2,80 kg/cm²) durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró a vacío para dar la 4-etoxi-3-metoxianilina (4,82 g, 100%) en forma de un sólido marrón: p.f. 54-56°C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,61 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,82 (q, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,22 (t, 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 143,6, 138,8, 116,6, 105,1, 99,9, 65,0, 55,1, 15,1; EM (ESI+) para m/z 168 [M + H]⁺.

Etapla 3: A una solución de la 4-etoxi-3-metoxianilina de la Etapla 2 (2,35 g, 14,05 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se añadió HCl concentrado (15 ml). La mezcla se enfrió a -10°C en un baño de hielo/sal y se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (1,06 g, 15,36 mmol) en agua (2,5 ml). Después la mezcla se agitó durante 90 min a -10°C. Mientras avanzaba esta reacción de diazotación, un segundo matraz que contenía ácido acético glacial (16 ml) se saturó con dióxido de azufre gaseoso durante 10 min, y después se añadió cloruro cuproso (0,278 g, 2,81 mmol), seguido de dióxido de azufre gaseoso adicional hasta que la mezcla se volvió de color azul-verde. Esta mezcla se enfrió a 10°C y se añadió en porciones la mezcla de la reacción de diazotación anterior en 25 min. La mezcla resultante se dejó calentar a t.a. toda la noche. Después la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se

lavaron con agua (2 x 50 ml), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (4 x 50 ml), y salmuera (3 x 50 ml), y después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del aceite rojo oscuro resultante por cromatografía (Biotage, gradiente de hexanos/ EtOAc de 100:0 a 80:20 en 850 ml) dio 48 mg de producto impuro en forma de un semisólido naranja-amarillo. La trituración de este semisólido con hexanos dio el compuesto del título (34 mg) en forma de un sólido amarillo claro. P.f. 72-73 °C. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,66 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,52 (t, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 154,3, 149,5, 135,7, 121,7, 111,3, 109,3, 65,1, 56,4, 14,5.

En las Tablas 1-16 se dan ejemplos adicionales no limitantes. Encima de cada tabla se muestra la estructura de plantilla del macrólido de los ejemplos que se muestran en la misma. La(s) variable(s) para la plantilla se definen para cada ejemplo en las tablas. Las tablas listan (1) el número de ejemplo, (2) el(los) nombre(s) de la(s) variable(s) (los compuestos que están fluorados en C-2 se indican con un 2-F en la ventana de nombre de la entrada de la Tabla. Véase la Preparación 29) (Los compuestos listados con un asterisco (*) en la ventana del nombre son un solo diastereoisómero de configuración absoluta no identificada.), (3) los datos de EM M+1 o M/2 ($[\text{M}+2]/2$) (salvo que se indique lo contrario), (4) los datos de espectros de RMN ^1H realizados en CD_3OD (salvo que se indique lo contrario), y (5) el método de preparación del acoplamiento del reactivo del grupo de cabeza con las plantillas se da como el número de Preparación que describe las condiciones usadas para preparar el compuesto objetivo. En los casos en los que existe un grupo protector 2'-acetato, el grupo se elimina como una etapa final como en la Preparación 34, Etapa 3. Los compuestos se prepararon como sales de formiato salvo que se indique lo contrario.

Las purificaciones cromatográficas se llevaron a cabo típicamente usando cromatografía líquida de alta eficacia de fase inversa (RP-HPLC, Shimadzu instruments) usando elución con gradiente con sistemas de disolventes de acetonitrilo (con ácido fórmico al 0,1%) y agua (con ácido fórmico al 0,1%). Se usó un sistema de detección de dispersión de la luz con evaporación para ayudar a la visualización del compuesto y procedimiento de recolección por RP-HPLC. Se llevaron a cabo otras purificaciones por SGC de presión media en fase normal.

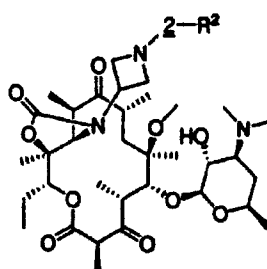


Tabla 1

Ej. n°	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. n°
1.01	bencilo	m-1 757	7,43 (m, 5H)	1
1.02	(piridin-2-il)metilo	m-1 758	8,58 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,38 (m, 1H)	27
1.03	(piridin-3-il)metilo	m-1 758	8,58 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,46 (m, 1H)	27
1.04	(piridin-4-il)metilo	m-1 758	8,48 (dd, 2H), 7,41 (d, 2H)	27
1.05	(quinolin-8-il)metilo	810	8,98 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,87(d, 1H)	27
1.06	(quinolin-5-il)metilo	m-1 808	8,90 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (m, 1H)	27
1.07	(quinolin-6-il)metilo	M/2 406	8,85 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (s ancho, 1H); 7,79 (d, 1H), 7,57 (m, 1H)	27
1.08	3,4-difluorobencilo	m-1 793	7,36 -7,24 (m, 2H), 7,20 (s ancho, 1H)	27
1.09	(1H-benzo[d]imidazo-2-il)metilo	m-1 797	7,52 (dd, 2H), 7,20 (dd, 2H)	27
1.10	(1-[pirid-2-il]-pirazol-3-il)metilo	m-1 824	CDCl ₃ : 8,62 (s ancho, 1H); 8,41 (s ancho, 1H); 8,01 -7,92 (m, 2H), 7,31 (s ancho, 1H); 6,61 (s ancho, 1H)	27
1.11	(1H-benzoimidazol-7-il)metilo	M/2 400	8,27 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H)	27
1.12	(quinoxalin-8-il)metilo	m-1 809	9,01 -8,96 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,91 (m, 1H)	27
1.13	(benzooxazol-7-il)metilo	M/2 401	8,53 (s, 1/2H), 8,18 (s, 1/2H), 7,75 (d, 1/2H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (d, 1/2H)	27
1.14	4-cianobencilo	784	7,76 (d, 2H), 7,58 (d, 2H)	27

136

Ej. n°	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. n°
1.15	3-cianobencilo	m-1 782	7,76 (s ancho, 1H); 7,74 -7,68 (m, 2H), 7,56 (t, 1H)	27
1.16	(quinolin-4-il)metilo	m-1 808	CDCl ₃ : 8,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,03 (d, 1H); 7,79 (t, 1H); 7,76 (t, 1H)	27
1.17	(1,8-naftiridin-3-il)metio	m-1 809	9,08 (dd, 1H), 8,53 -8,48 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H)	27
1.18	(1H-pirazol-5-il)metilo	m-1 747	7,69 (d, 1H), 6,43 (d, 1H)	27
1.19	(1H-pirazol-4-il)metilo	m-1 747	7,80 (s, 2H)	27
1.20	(1,8-naftiridin-4-il)metilo	M/406	9,05 (dd, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,75 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,61 (d, 1H)	27
1.21	1R-(piridin-4-il)etilo	m-1 772	8,50 (dd, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H)	28
1.22	1S-(piridin-4-il)etilo	m-1 772	8,46 (dd, 2H), 7,40 (d, 2H)	28
1.23	1S-(1,8-naftiridin-4-il)etilo	825	9,06 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,68 (m, 1H)	28
1.24	(pirido[2,3-b]pirazin-8-il)metilo	M/2 407	9,14 -9,11 (m, 2H), 9,04 (d, 1H), 7,88 (d, 1H)	27
1.25	1R-(1,8-naftiridin-4-il)etilo	825	9,08 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H)	28
1.26	(1,5-naftiridin-4-il)metilo	m-1 809	9,05 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H),	27
1.27	(1,6-naftiridin-4-il)metilo	811	9,13 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60 (m, 1H)	27
1.28	(quinoxalin-6-il)metilo	811	8,84 (d, 2H) 8,1 (m, 2H) 7,84 (d, 1H)	27
1.29	(indazol-3-il)metilo	799	7,20 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,83 (d, 1H)	27
1.30	(isoquinolin-4-il)metilo	811	7,76 (t, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,26 (s, 1H)	27
1.31	(isoquinolin-3-il)metilo	811	7,73 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,29 (s, 1H)	27
1.32	1R-(1,8-naftiridin-4-il)etilo (2F plantilla)	843	9,05 (m, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H)	28
1.33	(1,8-naftiridin-4-il)metilo (2F plantilla)	M/2 415	9,04 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,74 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H)	27

137

Ej. nº	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. nº
1.34	(2-metil-tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)metilo	831	8,10 (d, 1H) 7,46 (d, 1H)	27
1.35	(tiazolo[4,5-b]piridin-7-il)metilo	831	9,64 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H)	27
1.36	(6-cloro-1H-quinolin-2-on-4-il)metilo	860	7,90 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,67 (s, 1H)	27
1.37	1R-(1,5-naftiridin-4-il)etilo	M/2 413	9,03 (dd, 1H), 8,96 (dd, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H)	28
1.38	1S-(1,5-naftiridin-4-il)etilo	M/2 413	9,05 (m, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H)	28
1.39	(2-metoxiquinolin-4-il)metilo	840	6,96 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,00 (d, 1H)	27
1.40	(2-hidroxiquinolin-4-il)metilo	827	7,87 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,64 (s, 1H)	27
1.41	(1-[3-fluorofenil]-pirazol-4-il)metilo	843	7,09 (t, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,52 (s, 1H)	27
1.42	(1H-3-[4-fluorofenil]-pirazol-4-il)metilo	843	7,25 (t, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,88 (s, 1H)	27
1.43	3-(piridin-2-il)-bencilo	836	7,45 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,68 (m, 1H)	27
1.44	3-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)bencilo	855	7,68 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,22 (s, 1H)	27
1.45	(6-[pirazol-1-il]piridin-3-il)metilo	826	6,51 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,58 (d, 1H)	27
1.46	(2-[3-metil-(1,2,4)oxadiazol-5-il]piridin-4-il)metilo	842	7,56 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,67 (d, 1H)	27
1.47	3-(oxazol-5-il)bencilo	826	7,46 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,30 (s, 1H)	27
1.48	4-(piridin-2-il)bencilo	836	7,42 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,64 (d, 1H)	27

Ej. nº	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. nº
1.49	4-(piridin-3-il)bencilo	836	7,58 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (s, 1H)	27
1.50	4-(pirazin-2-il)bencilo	837	7,55 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,16 (m, 1H)	27
1.51	(2-[fenil]-tiazol-5-il)metilo	842	7,50 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,94 (m, 2H)	27
1.52	(1H-2-[fenil]-imidazol-5-il)metilo	825	7,31 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,90 (d, 2H)	27
1.53	3-([1,2,4]triazol-1-il)bencilo	825	6,56 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,26 (d, 1H)	27
1.54	(2-[fenil]-tiazol-3-il)metilo	M/2 422	7,42 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,94 (m, 2H)	27
1.55	1-(4-[imidazol-1-il]fenil)etilo	839	7,13 (s, 1H), 7,49 -7,56 (m, 5H), 8,12 (m, 1H)	28
1.56	3-([1,2,3]triazol-1-il)bencilo	826	7,44 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,54 (d, 1H)	27
1.57	4-(imidazol-1-il)bencilo	825	7,16 (s, 1H), 7,54 -7,64 (m, 5H), 8,18 (s, 1H)	27
1.58	4-(isoxazol-5-il)bencilo	826	7,55 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,28 (s, 1H)	27
1.59	3-(imidazol-1-il)bencilo	825	7,24 (s ancho, 1H); 7,50 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,74 (s, 1H)	27
1.60	3-(pirazol-1-il)bencilo	825	6,54 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,25 (d, 1H)	27
1.61	1-(quinolin-4-il)propilo	838	CDCl_3 : 7,62 (t, 1H), 7,85 (d, 1H)	28
1.62	1-(quinolin-4-il)etilo (*)	824	CDCl_3 : 8,26 (t, 1H), 8,90 (q, 1H)	28
1.63	1-(quinolin-4-il)etilo (*)	824	CDCl_3 : 8,90 (q, 1H); 9,00 (d, 1H)	28
1.64	1-(quinolin-4-il)butilo (*)	852	CDCl_3 : 7,77 (t, 1H), 8,25 (d, 1H)	28
1.65	1-(quinolin-4-il)butilo (*)	852	CDCl_3 : 7,62 (t, 1H), 7,80 (t, 1H)	28
1.66	fenil-(piridin-3-il)metilo (*)	836	CDCl_3 : 7,56 (t, 1H), 8,66 (s, 1H)	28
1.67	fenil-(piridin-3-il)metilo (*)	836	CDCl_3 : 8,48 (t, 1H), 8,62 (s, 1H)	28
1.68	fenil-(piridin-4-il)metilo	836	CDCl_3 : 7,58 (d, 1H), 8,66 (d, 1H)	28

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
	(*)			
1.69	fenil-(piridin-4-il)metilo (*)	836	CDCl ₃ : 7,47 (q, 2H); 8,55 (d, 1H)	28
1.70	8-metoxiquinolina-5-metilo	839,7	7,22 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,66 (d, 1H), 8,86 (d, 2H)	27
1.71	3-metoxiquinolina-4-metilo	839,7	8,92 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,68 (t, 2H)	27
1.72	3-metoxi-1,8-naftiridina-4-metilo	841,0	7,59 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 9,06 (s, 1H)	27
1.73	quinolina-3-carbonitrilo-4-metilo	835 (M+1)	8,95 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,67 (t, 1H)	35
1.74	7-bromopirido[3,2-b]pirazina-8-metilo	892	9,26 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,05 (d, 1H)	27
1.75	3-bromo-1,8-naftiridina-4-metilo	888,8	7,71 (m, 1H), 8,86 (dd, 1H), 9,06 (m, 1H), 9,14 (s, 1H)	27
1.76	3-cloro-1,8-naftiridina-4-metilo	845	CDCl ₃ : 9,06 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,73 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H)	27
1.77	3-bromopiridina-4-metilo	839	8,61 (s ancho, 1H), 8,44 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H)	27
1.78	3-fluoropiridina-4-metilo	778	8,46 (s, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,46 (t, 1H)	27
1.79	3-cloropiridina-4-metilo	M/2 398	8,51 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,47 (d, 1H).	27
1.80	(S)-1,8-naftiridina-4-(2-metoxietil-1-ilo)	854,7	7,66 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 9,06 (m, 1H)	27
1.81	(R)-1,8-naftiridina-4-(2-metoxietil-1-ilo)	854,3	7,65 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,04 (d, 1H), 9,08 (m, 1H)	27
1.82	4H-quinolizin-4-on-1-metilo	825,8	6,70 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,14 (d, 1H)	27
1.83	H-pirazolo[1,5-a]piridin-4-metilo	799,0	6,83 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 8,01 (d, 1H)	27
1.84	8-metoxiquinolina-4-metilo	840,1	7,26 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,74 (d,	27

170

Ej. nº	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. nº
1.85	1-fluoro-3-metoxibenceno-2-metilo	806 (M+1)	—	27
1.86	2-metoxinaftaleno-1-metilo	839 (M+1)	8,16 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,26 (d, 1H)	27
1.87	1,3-difluorobenceno-2-metilo	398 (M/ 2+1)	—	27
1.88	2-(trifluorometoxi)benceno-1-metilo	422 (M/ 2+1)	—	27
1.89	2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-metilo	840	8,26 (d, 1H), 7,27 (d, 1H)	27
1.90	6-metoxiquinolina-4-metilo	839,6	7,48 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,70 (m, 1H)	27
1.91	naftaleno-1-metilo	809 (M+1)	8,22 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,47 (m, 2H)	27
1.92	2-metilnaftaleno-1-metilo	823 (M+1)	8,30 (d, 1H), 7,76 (t, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (d, 1H)	27
1.93	3-metil-3H-imidazo [4,5-b]piridina-7-metilo	M/2 408	8,41 (s ancho, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,23 (d, 1H)	27
1.94	1H-inden-2(3H)-sulfona-5-metilo	849	7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 2H)	27
1.95	quinolina-8-carbonitrilo-4-metilo	834,7	7,62 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,96 (d, 1H)	27
1.96	quinolina-8-carbonitrilo-5-metilo	834,7	7,70 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,20 (d, 1H).	35
1.97	2-etoxinaftaleno-1-metilo	852,8	7,46 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,04 (d, 1H)	27
1.98	3-metilquinolina-4-metilo	824 (M+1)	8,72 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,03 (d,1H), 7,59 (m, 2H)	27
1.99	3-metil-1,8-naftiridina-4-metilo	(M+1).	9,03 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H)	27

191

Ej. nº	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. nº
1.1006	6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-metilo	M/2 418	8,41 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 2H)	27
1.1013	3-metoxi-1,5-naftiridina-4-metilo	M+1 841	CDCl ₃ : 8,40 (m, 2H), 8,98 (d, 1H)	35
1.1026	6-metoxiquinolona-5-metilo	839	CDCl ₃ : 8,78 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 1,15 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,46 (m, 1H)	27
1.1032	2,4-diclorobenceno-1-metilo	826	7,52 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H)	27
1.1044	benzo[d][1,3]dioxol-5-metilo	(M+1). 802	6,68-6,93 (m 3H)	27
1.1055	5-metoxiquinoxalin-8-metilo	840	7,84 (d, 1H), 7,30 (d, 1H)	27
1.1063	3-bromo-1,5-naftiridin-4-metilo	M+2 890	9,09 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,79 (m, 1H)	27
1.1073	3-cloroquinolona-4-metilo	M+1 844	8,52 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,24 (s, 1H)	35
1.1083	3-etoxi-1,8-naftiridina-4-metilo	M+1 855	8,24 (s, 3H), 8,96 (d, 1H), 9,10 (s, 1H)	27

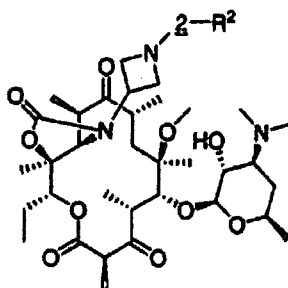


Tabla 2

Ej. nº	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. nº
2.01	isoquinolina-4-carboxilo	m-1 822	9,31 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,24-8,12 (m, 2H), 7,89 (t, 1H), 7,75 (t, 1H)	33
2.02	2-metil-3H-benzo[d]imidazol-4-carboxilo	M/2 414	7,63 (s ancho, 1H); 7,38 (m, 1H), 7,24 (m, 1H)	33

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
2.03	N-(naftalen-1-il)aminocarbonilo	838	7,88 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (m, 3H)	30
2.04	N-(naftalen-2-il)aminocarbonilo	838	7,98 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H)	30
2.05	N-(quinolin-6-il)aminocarbonilo	839	CDCl ₃ : 7,98 (d, 1H), 8,05 (d, 1H)	30
2.06	N-(quinolin-5-il)aminocarbonilo	839	CDCl ₃ : 7,98 (d, 1H), 8,39 (d, 1H)	30
2.07	N-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)aminocarbonilo	872	CDCl ₃ : 7,75 (t, 2H), 8,05 (s, 1H)	30
2.08	N-(3-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)aminocarbonilo	867	CDCl ₃ : 7,90 (t, 1H), 8,39 (s, 1H)	30
2.09	N-(quinoxalin-8-il)aminocarbonilo	839	CDCl ₃ : 7,62 (d, 1H), 7,65 (t, 1H)	30
2.10	N-((quinolin-6-il)metil)aminocarbonilo	853	CDCl ₃ : 7,66 (t, 1H), 7,98 (t, 1H)	30
2.11	N-((quinolin-3-il)metil)aminocarbonilo	853	CDCl ₃ : 7,72 (t, 1H), 7,80 (d, 1H)	30
2.12	4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoilo	855	CDCl ₃ : 7,78 (m, 2H), 8,12 (m, 2H)	33
2.13	4-(1H-pirazol-1-il)benzoilo	839	6,54 (s, 1H), 7,74 -7,87 (m, 5H), 8,31 (s, 1H)	33
2.14	4-(1H-imidazol-1-il)benzoilo	839	7,16 (s, 1H), 7,65 -7,71 (m, 3H), 7,79 -7,84 (m, 2H), 8,23 (m, 1H)	33
2.15	4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoilo	841	7,88 -9,30 (m, 2H), 7,97 -8,03 (m, 2H), 9,86 (d, 1H)	33
2.16	3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoilo	855	7,60 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,25 (d, 1H)	33
2.17	3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzoilo	867	6,08 (s, 1H), 7,58-7,60 (m, 4H)	33

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
2.18	2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina-4-carboxilo	856	7,78 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,82 (m, 1H)	33
2.19	2-(1H-tetrazol-1-il)piridina-4-carboxilo	842	7,73 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,96 (s, 1H)	33
2.20	6-(1H-pirazol-1-il)piridina-3-carboxilo	840	6,54 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,73 (m, 1H)	33
2.21	2-fenilacetilo	787	7,32-7,23 (m, 5H)	33
2.22	(S)-2-fenilpropanoilo	801	7,32-7,21 (m, 5H)	33

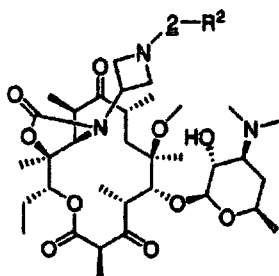


Tabla 3

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
3.01	piridina-3-sulfonilo	810	8,96 (d, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,25 (m, 1H); 7,76 (dd, 1H)	31
3.02	naftaleno-1-sulfonilo	859	8,73 (d, 1H), 8,24-8,16 (m, 2H), 7,99 (d, 1H); 7,68-7,57 (m, 3H)	31
3.03	quinolina-8-sulfonilo	860	9,04 (dd, 1H), 8,44-8,39 (m, 2H), 8,21 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H)	31
3.04	isoquinolina-5-sulfonilo	M/2 431	9,36 (s, 1H), 8,62-8,58 (m, 2H), 8,48-8,41 (m, 2H), 7,84 (t, 1H)	31
3.05	benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilo	851	8,21 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,68 (t, 1H)	31
3.06	benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo	867	8,31 (dd, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H)	31
3.07	2-fluorobencenosulfonilo	827	7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,37 (m, 2H)	31

Ej. n°	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. n°
3.08	3-fluorobencenosulfonilo	827	7,65 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (m, 1H)	31
3.09	4-fluorobencenosulfonilo	827	7,89 (m, 2H), 7,35 (m, 2H)	31
3.10	3-cianobencenosulfonilo	834	8,21 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,81 (t, 1H)	31
3.11	4-cianobencenosulfonilo	834	7,99 (s, 4H)	31
3.12	5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonilo	889	7,53 -7,57 (m, 5H), 7,96 (s, 1H)	31
3.13	4-(oxazol-5-il)bencenosulfonilo	876	7,74 (s, 1H); 7,93 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,36 (s, 1H)	31
3.14	4-(4,5-dihidro-6-metil-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)bencenosulfonilo	934	7,91-7,96 (m, 4H)	31
3.15	H-imidazo[1,2-a]piridina-3-sulfonilo	849	8,89 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,18 (m, 1H)	31
3.16	6-(1H-pirazol-1-il)piridina-3-sulfonilo	876	8,70 (s, 1H), 8,60 (m, 1H) 7,74 (m, 1H) 6,46 (m, 1H)	31
3.17	imidazo[1,2-a]pirimidina-3-sulfonilo	850	9,28 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H)	31
3.18	2-cianobencenosulfonilo	834	8,03 (m, 2H), 7,84 (m, 2H)	31
3.19	H-imidazo[1,5-a]piridina-1-sulfonilo	849	8,88 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (m, 1H)	31
3.20	4-(2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il)bencenosulfonilo	920	7,65-8,65 (m, 4H)	31
3.21	1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-sulfonilo	876	9,0 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,29 (m, 1H)	31
3.22	2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-sulfonilo	866	7,73 (m, 2H) 7,17 (d, 1H)	31
3.23	4-(metilsulfonil)bencenosulfonilo	887	8,16 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 3,09 (s, 3H)	31

145

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
3.24	2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-sulfonilo	876	-	31
3.25	2-(metilsulfonil)bencenosulfonilo	887	-	31
3.26	4-(piridin-4-iloxi)bencenosulfonilo	902	-	31
3.27	4-(piridin-3-iloxi)bencenosulfonilo	902	-	31
3.28	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo	827	-	31
3.29	3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo	827	-	31
3.30	1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-sulfonilo	843	-	31
3.31	2,4-dimetoxi-bencenosulfonilo	869	-	31
3.32	3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo	828	-	31
3.33	5-(isoxazol-3-il)tiofeno-2-sulfonilo	882	8,30 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,54 (d, 1H)	31
3.34	4-(piridin-2-iloxi)bencenosulfonilo	902	8,22 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H)	31
3.35	3-(oxazol-5-il)bencenosulfonilo	876	CDCl ₃ : 7,80 (d, 1H), 7,82 (d, 1H)	31
3.36	3-(1H-pirazol-3-il)bencenosulfonilo	875	CDCl ₃ : 7,80 (d, 1H), 7,98 (d, 1H)	31
3.37	2-metoxipiridina-3-sulfonilo	840	8,35 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,01 (m, 1H)	31
3.38	6-metoxipiridina-3-sulfonilo	840	8,63 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H)	31

Ej. n°	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. n°
3.39	4-(1H-pirazol-5-il)bencenosulfonilo	875	CDCl ₃ : 7,95 (d, 2H), 7,88 (d,2H), 7,60 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H)	31
3.40	3-(3-metilisoxazol-5-il)bencenosulfonilo	890	CDCl ₃ : 7,96 (m, 2H), 7,65 (dd,1H), 7,41 (m, 2H)	31
3.41	3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonilo	877	CDCl ₃ : 7,60 (t, 1H), 7,80 (d, 1H)	31
3.42	2-oxoindolina-5-sulfonilo	864	CDCl ₃ : 7,73 (d, 1H) 7,68 (s, 1H) 6,93 (d, 1H)	31
3.43	2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-sulfonilo	866	CDCl ₃ : 7,68 (m, 2H) 7,12 (d,1H)	31
3.44	4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonilo	875	6,55 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,09 (d, 2H)	31
3.45	4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencenosulfonilo	893	8,02 (d, 2H), 8,43 (d, 2H), 9,49 (s, 1H)	31
3.46	3-fluoro-4-morfolinobencenosulfonilo	911	7,53 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H)	31
3.47	4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonilo	903	7,92 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 6,00 (s, 1H)	31
3.48	6-cianopiridina-3-sulfonilo	835	8,12 (d, 2H), 8,42 (d, 2H), 9,11 (s, 1H)	31
3.49	5-cianonaftaleno-1-sulfonilo	884	9,06 (d,1H), 8,50 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H)	31
3.50	3-ciano-4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonilo	900	8,36 (d,1H), 8,26 (s,1H), 8,14 (d,1H), 8,09 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H)	31
3.51	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonilo	891	8,34 (d, 2H), 8,0 (d, 2H), 4,42 (s, 3H)	31
3.52	4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencenosulfonilo	876	8,73 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,95 (d, 2H)	31

147

Ej. n°	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. n°
3.53	4-(1H-imidazol-1-il)-3-metilbencenosulfonilo	889	7,86 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,24 (s ancho, 1H), 7,15 (s ancho, 1H), 2,33 (s, 3H)	31
3.54	4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)bencenosulfonilo	956	8,25 (d, 2H) 7,95 (m, 3H) 7,69 (s, 1H) 7,30 (d, 1H)	31
3.55	4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencenosulfonilo	876	8,29 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,81 (s, 2H)	31
3.56	4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonilo	877	8,05 (d, 2H), 8,35 (d, 2H), 9,10 (s, 1H)	31
3.57	3H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-sulfonilo	850	7,84 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,43 (s, 1H)	31
3.58	3-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonilo	875	8,11 (m, 1H), 8,04 -8,02 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,47 (m, 1H)	31
3.59	3-(1,2,4-oxadiazol-5-il)bencenosulfonilo	877	CDCl ₃ : 7,60 (t, 1H), 7,94 (d, 1H)	31
3.60	3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonilo	891	CDCl ₃ : 7,92 (t, 1H), 8,04 (d, 1H)	31
3.61	4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonilo	891	CDCl ₃ : 8,03 (d, 2H), 8,28 (d, 2H)	31
3.62	3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonilo	877	CDCl ₃ : 7,70 (t, 1H), 7,95 (d, 1H)	31
3.63	3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencenosulfonilo	893	CDCl ₃ : 7,75 (t, 1H), 7,95 (d, 1H)	31
3.64	3-ciano-4-(1H-imidazol-1-il)bencenosulfonilo	899	7,25 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,24 (d, 1H)	31
3.65	3-(oxazol-2-il)bencenosulfonilo	876	CDCl ₃ : 7,63 (t, 1H), 7,95 (d, 1H)	31
3.66	3-(2-metilpirimidin-4-il)bencenosulfonilo	901	CDCl ₃ : 8,70 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H)	31

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
3.67	3-(pirimidin-4-il)bencenosulfonilo	887	CDCl ₃ : 9,27(s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H),	31
3.68	3-(2-metiloxazol-5-il)bencenosulfonilo	890	CDCl ₃ : 7,60 (t, 1H), 7,80 (d, 1H)	31
3.69	4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)bencenosulfonilo	876	8,77 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,09 (d, 2H), 7,97 (s, 1H)	31
3.70	3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencenosulfonilo	901	8,11 (s, 2H), 8,25 (dd, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,47 (d, 1H)	31
3.71	3-ciano-4-(2H-1,2,4-triazol-1-il)bencenosulfonilo	901	8,13 (d, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 9,24 (s, 1H)	31
3.72	3-(piridazin-3-il)bencenosulfonilo	M/2 444	CDCl ₂ : 9,20 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,61 (m, 1H)	31
3.73	4-metoxi-3-(oxazol-5-il)bencenosulfonilo	906	CDCl ₃ : 7,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H)	31
3.74	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bencenosulfonilo	889	CDCl ₃ : 7,50 (d, 1H), 7,65 (d, 1H)	31
3.75	5-(oxazol-5-il)piridina-3-sulfonilo	877	CDCl ₃ : 9,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (s, 1H),	31
3.76	4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonilo	893	9,13 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,98 (d, 2H)	31
3.77	3-ciano-4-fluorobencenosulfonilo	852	8,14 (dd, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,41 (m, 1H)	31
3.78	4-(6-cloropiridazin-3-il)bencenosulfonilo	921	7,95 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,45 (d, 2H)	31
3.79	benzo[d]tiazol-6-sulfonilo	866	8,01 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,51 (s, 1H)	31
3.80	5-(1H-pirazol-1-il)piridina-3-sulfonilo	876	CDCl ₃ : 9,24 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,53 (dd, 1H)	31
3.81	3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)bencenosulfonilo	893	8,0 (s ancho, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,4 (s ancho, 1H), 5,2 (s ancho, 1H)	31

149

Ej. n°	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. n°
3.82	4-(1H-imidazol-1-il)bencenosulfonilo	875	8,0 (s ancho, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,4 (s ancho, 1H), 7,3 (s ancho, 1H)	31
3.83	2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonilo	849	7,44 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (s, 1H)	31
3.84	4-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonilo	877	7,96 (d, 2H), 8,33 (d, 2H)	31
3.85	1H-indazol-6-sulfonilo	849	7,58 (d, 1H); 8,02 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,17 (s, 1H)	31
3.86	3-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonilo	893	8,23 (m, 1H), 8,15 (t, 1H), 7,74 (m, 3H), 6,49 (dd, 1H)	31
3.87	1H-indazol-5-sulfonilo	849	8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,57 (d, 1H)	31
3.88	4-fluoro-3-(oxazol-5-il)bencenosulfonilo	894	CDCl ₃ : 7,39 (t, 1H), 7,80 (q, 1H)	31
3.89	quinolina-6-sulfonilo	861	8,2 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,03 (m, 1H)	31
3.90	2-metilbenzo[d]tiazol-5-sulfonilo	880	7,84 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,33 (s, 1H)	31
3.91	naftaleno-2-sulfonilo	859	8,44 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 7,6 (m, 2H)	31
3.92	ftalazina-5-sulfonilo	861	CDCl ₃ : 10,43 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H)	31
3.93	quinoxalina-5-sulfonilo	861	CDCl ₃ : 9,01 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H)	31
3.94	1-metil-1H-indazol-5-sulfonilo	863	8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,52 (d, 1H)	31
3.95	1,3-dihidrobenczo-2,2-dioxo[c]tiofeno-5-sulfonilo	899	7,85 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, 1H)	31
3.96	2-metil-2H-indazol-5-sulfonilo	863	8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,08 (s)	31

Ej. nº	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. nº
3.97	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo	888,8	8,02 (d, 1H), 7,43 (d, 1H)	31
3.98	quinoxalin-5-sulfonilo (2-F plantilla)	(M+1)	9,01 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,84 (t, 1H)	31
3.99	3-ciano-4-etoxibenceno-1-sulfonilo	876 (M-1)	8,01 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H)	31
3.100	quinolina-5-sulfonilo	M+1 859	9,18 (dd, 1H), 8,39 (t, 2H)	31
3.101	8-metoxiquinolina-5-sulfonilo	M+1 889	8,15 (d, 1H), 9,00 (d, 1H)	31
3.102	8-etoxiquinolina-5-sulfonilo	M+1 903	7,59 (m, 1H), 8,12 (d, 1H)	31
3.103	3-ciano-4-etoxibenceno-1-sulfonilo (2-F plantilla)	896	8,43 (s, 1H), 8,11 (s ancho, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H)	31
3.104	benzo[d]isotiazol-6-sulfonilo	865	9,01 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,91 (d, 1H)	31
3.105	4-etoxi-3-metoxibenceno-1-sulfonilo	882	7,43 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,94 (d, 1H)	31
3.106	5-cloro-2-metoxibenceno-1-sulfonilo	873	7,90 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,00 (d, 1H)	31
3.107	3-clorobenceno-1-sulfonilo	843	7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,5 (m,	31
3.108	4-acetamidobenceno-1-sulfonilo	865	—	31
3.109	3-(cianometoxi)-4-metoxibenceno-1-sulfonilo	894 M+1	7,59 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (d, 1H)	31
3.110	3-(4-fluorofenoxi)benceno-1-sulfonilo	918	7,84 (d, 2H), 7,1 (m, 6H)	31
3.111	8-metilquinolina-5-sulfonilo	874	9,00 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,8 (d, 1H)	31
3.112	8-metoxiquinoxalina-5-sulfonilo	M+1 890	7,10 (d, 1H), 8,50 (d, 1H)	31

151

Ej. n°	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. n°
3.113	8-(difluorometoxi)-quinolina-5-sulfonilo	M+1 926	8,35 (d, 1H), 9,00 (d, 1H)	31
3.114	8-metilquinoxalina-5-sulfonilo	M+1 894	7,57 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (d, 1H)	31
3.115	4-(2-oxooxazolidin-3-il)benceno-1-sulfonilo	894	7,89 (d, 2H), 7,79 (d, 2H)	31
3.116	1,3-dimetil-2,1,3-benzotiadiazol-2,2-dióxido-5-sulfonilo	M+1 929	7,12 (d, 1H), 7,31 (s, 1H); 7,53 (d, 1H)	31
3.117	3-etil-1-metil-1H-indazol-5-sulfonilo	890	7,82 (d, 1H), 7,69 (d, 1H)	31

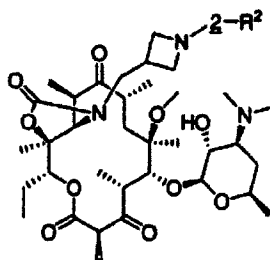


Tabla 4

Ej. n°	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. n°
4.01	bencidrilo	849	CDCl ₃ : 7,34 (d, 2H), 7,56(t, 2H)	2a
4.02	2,5-difluorobenzoilo	822	CDCl ₃ : 8,76 (s, 1H), 7,89 (d, 1H)	33
4.03	nicotinoilo	787	CDCl ₃ : 8,86 (s, 1H), 7,89(s, 1H)	33
4.04	(piridin-3-il)metilo	773	CDCl ₃ : 8,76 (s, 1H), 7,65 (d, 1H)	27
4.05	isonicotinoilo	787	CDCl ₃ : 8,65 (d, 1H), 7,88 (d, 1H)	33
4.06	3-cianobenzoilo	811	CDCl ₃ : 8,56 (s, 1H), 7,54 (d, 1H)	33
4.07	3-cianobencenosulfonilo	848	8,10 (dt, 2H), 7,84 (t, 1H)	31
4.08	3-cianobencilo	400	7,77 (s, 1H), 7,58 (t, 1H)	27
4.09	(1H-pirazol-5-il)metilo	382	7,66 (s, 1H), 6,39 (s, 1H)	27
4.10	(quinolin-3-il)metilo	413	8,83 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (d, 1H)	27

152

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
4.11	(1H-indol-3-il)metilo	M/2 407	7,70 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,16 (t, 1H)	27
4.12	(quinoxalin-2-il)metilo	M/3	8,83 (s, 1H), 8,15 -8,09 (m, 2H), 7,86-7,82 (m, 2H)	27
4.13	(quinolin-4-il)metilo	M/2 413	8,78 (s ancho, 1H); 8,17 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,48 (s ancho, 1H)	27
4.14	(quinolin-6-il)metilo	M/2 413	8,91 (s ancho, 1H); 8,41 (d, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,59 (m, 1H)	27
4.15	(quinolin-5-il)metilo	824	8,91 (s ancho, 1H); 8,72 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (m, 1H)	27
4.16	(1H-benzo[d]imidazo-2-il)metilo	M/2 407	7,53 (d ancho, 2H); 7,21 (d ancho, 2H)	27
4.17	(quinoxalin-8-il)metilo	M 3	8,99 (s ancho, 2H), 8,20 (d, 1H); 7,99 (d, 1H), 7,90 (t, 1H)	27
4.18	(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilo		8,18 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H)	27
4.19	(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)metilo	813	8,96 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,95 (s, 1H)	27
4.20	(1H-benzoimidazol-7-il)metilo	M/2 407	8,56 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H)	27
4.21	(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metilo	M/2 429	7,66 (s, 1H), 7,60 -7,43 (m, 3H), 7,03 (t, 1H)	27
4.22	(1H-indazol-3-il)metilo	m-1 811	7,81 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,20 (t, 1H)	27
4.23	(6-cloro-1H-indazol-3-il)metilo	m-1 845	7,79 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H)	27
4.24	(H-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-il)metilo	813	8,81 (s ancho, 1H); 7,52 (s ancho, 1H); 7,11 (d, 1H), 6,98 (d,1H)	27
4.25	(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metilo	m-1 811	8,63 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 -7,57 (m, 2H), 7,37 (d,1H)	27
4.26	(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)metilo	814	8,94 (dd, 1H), 8,61 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,14 (dd,1H)	27

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
427	(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)metilo	814	8,80 (d, 1H), 8,60 (s ancho, 1H); 7,95 (d, 1H), 7,05 (m, 1H)	27
4.28	(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metilo	M/2 408	9,00 (s, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (s, 1H)	27
4.29	(naftalen-2-il)metilo	M/2 412	8,15 (d, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H)	27
4.30	(1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)metilo	M/2 421	9,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (m, 1H)	27
4 31	(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metilo	M/2 421	8,61 (d, 1H), 8,42 (s ancho, 1H), 8,00 -7,90 (m, 2H), 7,31 (s ancho, 1H), 6,58 (d, 1H)	27
4 32	quinolina-5-carboxilo (base libre)	M/2 420	CDCl ₃ : 8,93 (s ancho, 1H), 8,57 (d ancho, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H)	33
4.33	quinolina-6-carboxilo (base libre)	M/2 420	CDCl ₃ : 8,96 (s ancho, 1H), 8,14 (s ancho, 1H), 7,42 (s ancho, 1H)	33
4.34	quinolina-8-carboxilo (base libre)	M/2 420	8,96 (d ancho, 1H), 8,39 (t ancho, 1H); 8,01 (d ancho, 1H); 7,79 (s ancho, 1H); 7,63 (t ancho, 1H); 7,58 (m, 1H)	32
4.35	H-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilo (base libre)	M/2 414	8,61 (d ancho, 1H); 8,23 -8,19 (m, 2H), 7,42 (t ancho, 1H); 7,02 (t ancho, 1H);	33
4.36	(quinolin-8-il)metilo	824	8,98 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H)	27
4.37	quinolina-4-carboxilo	838	8,90 (d, 1H), 8,09 -8,04 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H)	33
4.38	quinolina-3-carboxilo	838	9,06 (t ancho, 1H); 8,62 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76 (m, 1H)	33
4.39	isoquinolina-3-carboxilo	838	9,22 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,84-7,72 (m, 2H)	33
4.40	1,8-naftiridina-2-carboxilo	839	9,10 (m, 1H), 8,60-8,48 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 7,71 (m, 1H)	33

159

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
4.41	1,6-naftiridina-2-carboxilo	839	9,36 (s, 1H), 8,74 (d, 1/2H), 8,70 (d, 1/2H), 8,64 (dd, 1H), 8,21-7,92 (m, 2H)	33
4.42	(H-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metilo	M/2 407	8,55 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,97 (t, 1H)	27
4.43	(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metilo	M/2 812	8,53 (dd, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H)	27
4.44	(6-metil-1H-benzo[d]-imidazol-7-il)metilo	m-1 825	8,21 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,20 (d, 1H)	27
4.45	1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilo	M/2 415	8,52 -8,44 (m, 2H), 7,74 (d, 1H)	33
4.46	benzo[d]oxazol-7-carboxilo	M/2 415	8,67-6,83 (m, 4H)	33
4.47	isoquinolina-4-carboxilo	838	9,31(s ancho, 1H); 8,52 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,11 (t ancho, 1H); 7,89 (t, 1H), 7,78 (t, 1H)	33

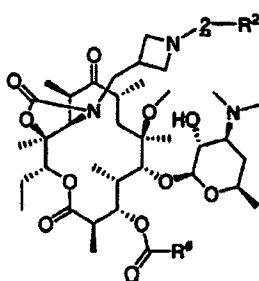


Tabla 5

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	Nombre R [#]	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
5.01	quinolina-4-carboxilo	pirrolidin-1-ilo	M/2 469	8,92 (m, 1H), 8,10 -8,04 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (m, 1H)	33
5.02	quinolina-5-carboxilo	pirrolidin-1-ilo	M/2 469	8,89 (s ancho, 1H); 8,57 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75 (m, 1H)	33

155

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	Nombre R [#]	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
5.03	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metilo	2-metil pirrolidinilo	M/2 464	8,21 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H)	27
5.04	(quinolin-8-il)metilo	2-metil pirrolidinilo	M/2 469	8,99 (dd, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H)	27
5.05	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metilo	2-(3-fluorofenil)-pirrolidinilo	M/2 504	8,25 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,19 (m, 1H)	27
5.06	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metilo	2-(3-fluorofenil)-pirrolidinilo	M/2 504	8,21-8,14 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 -7,18 (m, 2H), 7,01 (d, 1H)	27
5.07	quinolina-8-carboxilo	pirrolidin-1-ilo	M/2 469	8,95 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,65 (m, 1H)	33
5.08	(quinolin-8-il)-metilo	pirrolidin-1-ilo	923	8,99 (dd, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,56-7,59 (m, 2H)	27
5.09	(isoquinolin-1-il)metilo	pirrolidin-1-ilo	M/2 462	8,45 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H)	27
5.10	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metilo	pirrolidin-1-ilo	M/2 457	8,26 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,20 (m, 1H)	27
5.11	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilo	pirrolidin-1-ilo	M/2 457	7,52 (dd, 2H), 7,20 (m, 2H)	27
5.12	(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-metilo	pirrolidin-1-ilo	m-1 911	8,56 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,29 (m, 1H)	27
5.13	(quinolin-8-il)-metilo	azetidin-1-ilo	M/2 +41 474	9,00 (s ancho, 1H); 8,05 (d ancho, 1H); 7,91 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H)	27
5.14	(benzo[d]tiazol-2-il)metilo	pirrolidin-1-ilo	M/2 465	7,96 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,39 (t, 1H)	27

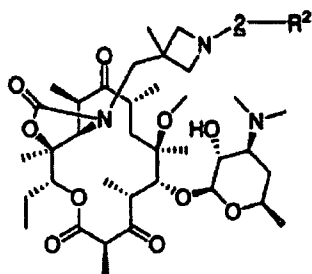


Tabla 6

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	¹ H RMN	Prep. nº
6.01	(quinolin-6-il)metilo	419	CDCl ₃ : 8,95 (d, 1H), 8,12 (d, 1H)	27
6.02	(quinolin-5-il)metilo	838	CDCl ₃ : 8,35 (s, 1H), 8,40 (d, 1H)	27
6.03	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilo	827	CDCl ₃ : 6,80 (s, 1H), 7,38 (s, 1H)	27
6.04	(quinoxalin-7-il)metilo	839	CDCl ₃ : 7,95 (d, 1H); 8,38 (s, 2H)	27
6.05	(quinoxalin-8-il)metilo	839	CDCl ₃ : 7,90 (t, 1H), 8,20 (q, 2H)	27
6.06	(quinolin-7-il)metilo	838	CDCl ₃ : 7,78 (d, 1H), 8,18 (d, 1H)	27
6.07	(quinoxalin-2-il)metilo	839	CDCl ₃ : 7,78 (d, 2H), 8,25 (q, 2H)	27
6.08	(5-fluoro-1H-indol-3-il)-metilo	844	CDCl ₃ : 7,36 (q, 2H); 7,60 (s, 1H)	27
6.09	(3-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilo	853	CDCl ₃ : 7,48 (q, 3H); 8,00 (s, 1H)	27
6.10	(1H-indol-5-il)metilo	826	CDCl ₃ : 7,40 (d, 1H), 7,62 (s, 1H)	27
6.11	(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-metilo	827	CDCl ₃ : 7,60 (d, 2H), 8,38 (s, 3H)	27
6.12	quinolina-3-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,80 (t, 1H), 8,14 (d, 1H)	33
6.13	quinolina-4-carboxilo	852	CDCl ₃ : 8,10 (q, 2H); 8,25 (s, 1H)	33
6.14	quinolina-5-carboxilo	852	CDCl ₃ : 8,60 (t, 1H), 8,20 (t, 1H)	33
6.15	quinolina-6-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,50 (q, 1H); 8,39 (d, 1H)	33
6.16	quinolina-7-carboxilo	852	CDCl ₃ : 8,20 (d, 1H), 8,20 (s, 1H)	33
6.17	quinolina-8-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,40 (q, 1H); 8,18 (d, 1H)	33
6.18	1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilo	84,1	CDCl ₃ : 7,40 (q, 1H); 8,60 (d, 1H)	33
6.19	benzo[d]tiazol-6-carboxilo	858	CDCl ₃ : 8,20 (s, 1H), 8,24 (d, 1H)	33
6.20	isoquinolina-4-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,62 (t, 1H), 8,03 (t, 1H)	33

Ej. nº	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	^1H RMN	Prep. nº
6.21	6-(1H-pirazol-1-il)piridina-2-carboxilo	868	CDCl_3 : 7,79 (s, 1H), 8,00 (d, 1H)	33
6.22	H-pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilo	843	CDCl_3 : 7,58 (s, 1H), 7,80 (d, 1H)	33
6.23	1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilo	841	CDCl_3 : 7,15 (q, 1H); 8,00 (d, 1H)	33
6.24	H-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilo	843	CDCl_3 : 7,38 (t, 1H), 8,40 (d, 1H)	33

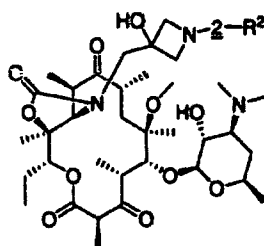


Tabla 7

Ej. nº	Nombre $\underline{2-R^2}$	EM:	RMN ^1H	Prep. nº
7.01	(quinolin-5-il)metilo	M/2 421	CDCl_3 : 8,90 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H)	27
7.02	(quinolin-6-il)metilo	M/2 421	CDCl_3 : 8,91 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, 1H)	27
7.03	(quinoxalin-6-il)metilo	M/2 421	CDCl_3 : 8,84 (d, 2H), 8,13 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,93 (d, 1H)	27
7.04	(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilo	M/2 415	CDCl_3 : 8,60 (d, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (d, 1H)	27
7.05	quinolina-6-carboxilo	M/2 428	CDCl_3 : 9,21 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,04 (s, 1H)	33
7.06	quinolina-8-sulfonilo	M/2 446	CDCl_3 : 9,09 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H)	31
7.07	(2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)metilo	M/2 404	CDCl_3 : 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	27

150

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
7.08	(1H-benzo[d]imidazol-7-il)metilo	M/2 415	CDCl ₃ : 8,19 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H)	27
7.09	1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-metilo	M/2 412	CDCl ₃ : 7,15 (s, 1H)	27
7.10	(4-(pirimidin-2-il)fenil)metilo	M/2 434	CDCl ₃ : 8,79 (d, 2H), 8,42 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H)	27
7.11	(isoxazol-5-il)metilo	391	CDCl ₃ : 8,16 (s, 1H), 6,18 (s, 1H)	27
7.12	(4-(pirimidin-5-il)fenil)metilo	M/2 434	CDCl ₃ : 9,20 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,47 (d, 2H)	27
7.13	(1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)metilo	M/2 429	CDCl ₃ : 9,03 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H)	27
7.14	isoquinolina-5-sulfonilo	M/2 446	CDCl ₃ : 9,34 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,23 (d, 1H)	31
7.15	3,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo	857	CDCl ₃ : 2,50 (s, 6H)	31
7.16	2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-6-sulfonilo	896	CDCl ₃ : 7,65 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,24 (d, 1H)	31
7.17	1,8-naftiridina-2-carboxilo	M/2 428	CDCl ₃ : 9,15 (m, 1H), 8,27 (m, 3H), 7,53 (m, 1H)	33
7.18	quinoxalina-6-carboxilo	855	CDCl ₃ : 8,88 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06 (d, 1H)	33
7.19	quinolina-5-carboxilo	M/2 428	CDCl ₃ : 8,93 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H)	33
7.20	quinolina-8-carboxilo	M/2 428	CDCl ₃ : 9,15 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H)	33
7.21	quinolina-7-carboxilo	M/2 428	CDCl ₃ : 9,01 (d, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H)	33
7.22	quinolina-2-carboxilo	M/2 428	CDCl ₃ : 9,22 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H)	33
7.23	isoquinolina-4-carboxilo	M/2 428	CDCl ₃ : 9,27 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H)	33

159

Ej. nº	Nombre 2-R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
7.24	isoquinolina-8-carboxilo	M/2 428	CDCl ₃ : 9,64 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (m, 3H)	33
7.25	1,8-naftiridina-3-carboxilo	M/2 428	CDCl ₃ : 9,17 (s, 1H), 8,28 (m, 3H), 7,53 (m, 1H)	33
7.26	1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilo	M/2 422	CDCl ₃ : 8,43 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,91 (s, 1H)	33
7.27	1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilo	M/2 422	CDCl ₃ : 9,02 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,02 (s, 1H)	33
7.28	1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilo	M/2 422	CDCl ₃ : 7,68 (m, 2H), 7,31 (m, 2H)	33
7.29	1H-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilo	M/2 422	CDCl ₃ : 8,13 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H)	33
7.30	1H-pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilo	M/2 422	CDCl ₃ : 8,37 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 6,97 (m, 3H)	33
7.31	6-(1H-pirazol-1-il)piridina-3-carboxilo	870	CDCl ₃ : 8,69 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (s, 1H)	33
7.32	1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxilo	M/2 422	CDCl ₃ : 8,52 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,97 (d, 1H)	33

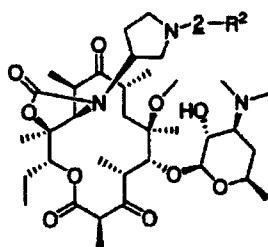


Tabla 8

Ej. nº	Nombre 2-R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
8.01	(1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilo	813	7,30 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,06 (d, 1H)	27
8.02	(benzo[d]tiazol-2-il)metilo	831	7,93 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,00 (d, 1H)	27

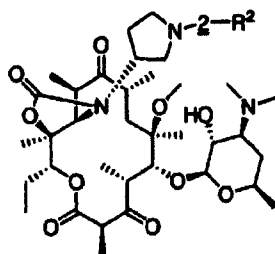


Tabla 9

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
9.01	(quinolin-4-il)metilo	M/2 413	7,56 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,78 (d, 1H)	27
9.02	(quinolin-5-il)metilo	M/2 413	7,52 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,96 (d, 1H)	27
9.03	(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilo	813	7,22 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,28 (d, 1H)	27
9.04	(quinolin-3-il)metilo	M/2 413	7,64 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,90 (s, 1H)	27
9.05	(1,8-naftiridin-4-il)metilo	825	7,61 (m, 2H), 8,86 (d, 1H), 8,98 (d, 1H)	27
9.06	(1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilo	814	7,38 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 8,31 (s, 1H)	27
9.07	(isoquinolin-5-il)metilo	824	7,72 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,52 (d, 1H)	27
9.08	isoquinolina-5-sulfonilo	874	7,88 (t, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,64 (d, 1H), 8,68 (d, 1H)	31
9.09	(1H-indazol-3-il)metilo	813	7,24 (t, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,88 (d, 1H)	27
9.10	(isoquinolin-4-il)metilo	824	7,76 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,45 (s, 1H)	27

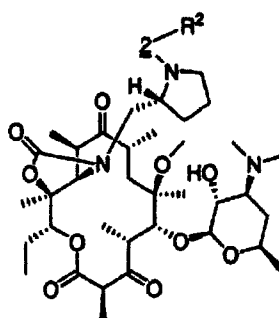


Tabla 10

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
10.01	(isoxazol-5-il)metilo	777	8,3 (s, 1H), 6,37 (s, 1H)	27
10.02	(1H-1,2,3-triazol-4-il)-metilo	777	7,95 (s, 1H)	27
10.03	(isoquinolin-5-il)metilo	837	9,4 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,9 (m, 2H)	27
10.04	(quinolin-4-il)metilo	837	8,79 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,64 (m, 1H)	27
10.05	(quinolin-8-il)metilo	837	9,03 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (m, 2H)	33
10.06	quinolina-6-carboxilo	851	8,89 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H)	33
10.07	quinolina-3-carboxilo	852	8,98 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (t, 1H), 7,67 (t, 1H)	33
10.08	quinolina-2-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,58 (t, 1H), 7,96 (d, 1H)	33
10.09	isoquinolina-3-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,60 (t, 1H), 8,11 (d, 1H)	33
10.10	quinolina-4-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,88 (d, 1H), 7,98 (t, 1H)	33
10.11	quinolina-8-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,76 (t, 1H), 8,10 (q, 4H)	33
10.12	quinoxalina-6-carboxilo	853	CDCl ₃ : 8,05 (d, 1H), 8,18 (d, 1H)	33
10.13	6-(1H-pirazol-1-il)-piridina-3-carboxilo	868	CDCl ₃ : 7,70 (s, 1H); 8 00 (t, 1H)	33
10.14	H-pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilo	841	CDCl ₃ : 7,98 (d, 1H), 7,50 (q, 1H)	33
10.15	quinolina-7-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,48 (q, 1H); 7,82 (d, 1H)	33
10.16	1,8-naftiridina-2-carboxilo	853	CDCl ₃ : 7,58 (q, 1H); 7,80 (d, 1H)	33
10.17	isoquinolina-1-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,62 (t, 1H), 7,80 (t, 1H)	33
10.18	1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilo	843	CDCl ₃ : 7,25 (t, 2H), 8,36 (d, 1H)	33

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
10.19	2-(trifluorometil)-1,6-naftiridina-3-carboxilo	921	CDCl ₃ : 8,10 (t, 1H), 8,98 (d, 1H)	33
10.20	isoquinolina-4-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,80 (t, 1H), 8,05 (d, 1H)	33
10.21	quinoxalina-2-carboxilo	853	CDCl ₃ : 7,80 (t, 1H), 8,05 (t, 1H)	33
10.22	benzo[d]tiazol-7-carboxilo	858	CDCl ₃ : 7,52 (t, 1H), 7,70 (t, 1H)	33
10.23	benzo[d]oxazol-7-carboxilo	842	CDCl ₃ : 7,60 (d, 1H), 8,40 (d, 1H)	33
10.24	3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxilo	M/2 422	CDCl ₃ : 7,60 (d, 1H), 8,42 (d, 1H)	33
10.25	3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carboxilo	M/2 422	CDCl ₃ : 6,89 (t, 1H), 7,10 (t, 1H)	33
10.26	9H-purina-8-carboxilo	M/2 421	CDCl ₃ : 8,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H)	33
10.27	1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilo (2-F plantilla)	859	CDCl ₃ : 7,30 (q, 2H); 7,60 (t, 2H)	33
10.28	H-pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilo (2-F plantilla)	859	CDCl ₃ : 6,88 (t, 1H), 7,05 (t, 1H)	33
10.29	isoquinolina-1-carboxilo (2-F plantilla)	870	CDCl ₃ : 8,00 (d, 1H), 8,21 (d, 1H)	33
10.30	1,8-naftiridina-2-carboxilo (2-F plantilla)	871	CDCl ₃ : 7,51 (q, 1H); 8,03 (d, 1H)	33
10.31	1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilo	859	CDCl ₃ : 7,30 (q, 2H); 7,60 (t, 2H)	33
10.32	1H-indazol-5-carboxilo	841	CDCl ₃ : 7,42 (d, 1H), 7,60 (d, 1H)	33
10.33	quinoxalina-5-carboxilo	853	CDCl ₃ : 7,80 (m, 4H), 8,18 (d, 1H)	33
1034	1H-pirrolol[2,3-c]piridina-2-carboxilo	841	CDCl ₃ : 7,40 (d, 1H), 8,20 (q, 1H)	33
10.35	2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-7-carboxilo	884	CDCl ₃ : 7,50 (d, 1H), 7,98 (d, 1H)	33
10.36	1-bencilo-1,2-dihidro-2-oxopiridina-3-carboxilo	908	CDCl ₃ : 7,38 (t, 2H), 7,50 (q, 2H)	33
10.37	isoquinolina-8-carboxilo	852	CDCl ₃ : 7,60 (m, 4H), 8,50 (q, 2H)	33
10.38	1,8-naftiridina-3-carboxilo	853	CDCl ₃ : 7,50 (m, 2H), 7,80 (d, 1H)	33

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
10.39	2-metil-1,8-naftiridina-3-carboxilo	867	CDCl ₃ : 7,40 (q, 1H); 8,20 (s, 1H)	33
10.40	2-(trifluorometil)-1,8-naftiridina-3-carboxilo	921	CDCl ₃ : 7,40 (m, 2H), 8,35 (d, 1H)	33
10.41	2-metil-1,6-naftiridina-3-carboxilo	867	CDCl ₃ : 8,40 (s, 1H), 8,70 (d, 1H)	33
10.42	1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxilo	841	CDCl ₃ : 7,80 (q, 2H); 8,51 (t, 2H)	33
10.43	imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilo	842	CDCl ₃ : 7,00 (q, 2H); 8,61 (t, 1H)	33
10.44	tiazolo[4,5-b]piridina-7-carboxilo	859	CDCl ₃ : 7,58 (q, 1H); 8,80 (q, 1H)	33
10.45	H-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilo	M/2 421	CDCl ₃ : 7,28 (t, 1H), 8,40 (d, 1H)	33
10.46	isoquinolina-5-sulfonilo	888	CDCl ₃ : 7,86 (t, 1H), 8,20 (d, 1H)	31
10.47	quinolina-8-sulfonilo	888	CDCl ₃ : 7,62 (t, 1H), 8,00 (d, 1H)	31
10.48	1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridina-3-carboxilo	M/2 416	CDCl ₃ : 7,80 (d, 1H), 8,40 (s, 1H)	33
10.49	1,6-naftiridina-2-carboxilo	M/2 472	CDCl ₃ : 9,28 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,04 (m, 1H)	33
10.50	3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilo	842	CDCl ₃ : 6,96 (d, 1H), 7,45 (d, 1H)	33
10.51	pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilo	842	CDCl ₃ : 6,80 (q, 2H); 8,00 (s, 1H)	33
10.52	1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilo	841	CDCl ₃ : 7,80 (q, 2H); 8,20 (s, 1H)	33
10.53	pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilo	842	CDCl ₃ : 6,81 (q, 2H); 8,45 (d, 1H)	33
10.54	H-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilo	M/2 421	CDCl ₃ : 7,19 (t, 1H), 7,58 (d, 1H)	33
10.55	1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilo	841	CDCl ₃ : 7,02 (q, 2H); 7,96 (d, 1H)	33

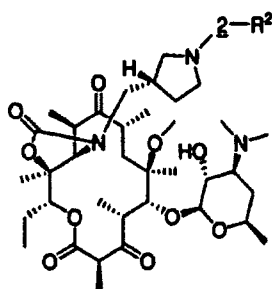


Tabla 11

Ej. nº	Nombre $2-R^2$	EM:	^1H RMN	Prep. nº
11.01	(quinolin-5-il)metilo	839	8,89 -8,87 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H)	27
11.02	(quinoxalin-8-il)metilo	839	8,87 (d, 2H), 8,09 -8,07 (m, 2H), 7,96 (d, 1H)	27
11.03	(quinolin-3-il)metilo	837	8,2 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,6 (t, 1H)	27
11.04	(quinolin-2-il)metilo	837	8,3 (d, 1H); 8,1 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (t, 1H), 7,6 (m, 2H)	27
11.05	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilo	826	8,3 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,2 (t, 1H)	27
11.06	(1-metil-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)metilo	840	7,53 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,2 (t, 1H), 3,92 (s, 3H)	27
11.07	(6-metoxipiridin-3-il)metilo	817	8,2 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,9 (s, 3H)	27
11.08	(6-metoxipiridin-2-il)metilo	m-1	7,7 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 8,16	27
11.09	(2-metoxipiridin-3-il)metilo	817	8,0 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 6,9 (m, 1H), 3,92 (s, 3H)	27
11.10	(isoquinolin-1-il)metilo	835	8,48 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,7 (m, 3H)	27
11.11	(quinolin-4-il)metilo	m-1	8,23 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,6 (d, 1H)	27
11.12	(quinolin-8-il)metilo	837	9,0 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,62 (m, 1H)	27
11.13	(isoquinolin-5-il)metilo	837	9,29 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,2 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (t, 1H)	27

165

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	¹ H RMN	Prep. nº
11.14	(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metilo	853	8,63 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); 7,94 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 6,6 (d, 1H)	27
11.15	(1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metilo	853	9,0 (s, 1H), 8,5 (m, 2H), 8,3 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,6 (m, 1H)	27
11.16	H-pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilo	M/2 421	7,88 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,51 (s, 1H)	33
11.17	quinolina-3-carboxilo	M/2 427	7,64 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,96 (s, 1H)	33
11.18	quinolina-6-carboxilo	M/2 427	7,56 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,04 -8,10 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,88 (s, 1H)	33

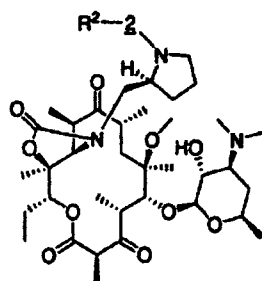


Tabla 12

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
12.01	(6-metoxipiridin-2-il)-metilo	817	7,7 (t, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,94 (s, 3H)	27
12.02	(2-metoxipiridin-3-il)-metilo	818	8,2 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,01 (s, 3H),	27
12.03	(6-metoxipiridin-3-il)-metilo	817	8,1 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,88 (s, 3H)	27
12.04	(isoxazol-5-il)metilo	777	8,3 (s, 1H), 6,36 (s, 1H)	27
12.05	quinolina-3-carboxilo	M/2 427	8,97 (s ancho, 1H); 8,55 (s ancho, 1H); 8,07 -8,00 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,66 (t, 1H)	33
12.06	quinolina-6-carboxilo	852	8,90 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H)	33
12.07	1,8-naftiridina-2-carboxilo	M/2 427	9,14 (d, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,72 (m, 1H)	33

167

Ej. n°	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. n°
12.08	quinolina-4-carboxilo	852	8,90 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (d, 1H)	33
12.09	isoquinolina-3-carboxilo	852	9,24 (s ancho, 1H); 8,13 (s ancho, 2H); 8,01 (m, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,74 (m, 1H)	33
12.10	quinolina-8-carboxilo	852	8,86 (s ancho, 1/2H); 8,80 (s ancho, 1/2H); 8,35 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,63 (m, 1H)	33
12.11	quinolina-5-carboxilo	852	8,89 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H)	34
12.12	quinolina-7-carboxilo	852	8,91 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,14 (s ancho, 1H); 8,05 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H)	33

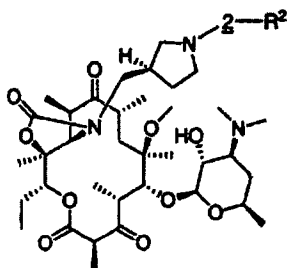


Tabla 13

Ej. n°	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	¹ H RMN	Prep. n°
13.01	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilo	827	8,2 (dd, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,2 (m, 1H)	27
13.02	3-(aminometil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6(5H)-ona	842	7,9 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (s, 1H)	27
13.03	(1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)metilo	827	8,9 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (d, 2H)	27
13.04	2-(aminometil)quinolin-8-ol	853	8,25 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,1 (d, 1H)	27
13.05	(4-(piridin-2-il)fenil)metilo	863	8,71 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,9 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,4 (m, 1H)	27
13.06	(isoxazol-5-il)metilo	777	8,3 (s, 1H), 6,39 (s, 1H)	27

158

Ej. n°	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	¹ H RMN	Prep. n°
13.07	(1H-1,2,3-triazol-4-il)metilo	777	7,8 (s, 1H)	27
13.08	(2-fenil-1H-imidazol-4-il)metilo	m-1 850	7,8 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,1 (s, 1H)	27
13.09	1,6-naftiridina-2-carboxilo	853	7,93 -8,00 (m, 2H), 8,68 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 9,37 (s, 1H)	33
13.10	quinolina-3-carboxilo	852	7,70 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,07 -8,10 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,01 (s, 1H)	33
13.11	quinolina-8-carboxilo	851	8,9 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,6 (m, 1H)	33
13.12	quinolina-6-carboxilo	M/2 427	7,60 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,08 (m, 1H); 8,14 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,92 (m, 1H)	33
13.13	quinoxalina-2-carboxilo	853	7,89 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 9,22 (s, 1H)	33
13.14	benzo[d]tiazol-7-carboxilo	858	7,64 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 9,31 (s, 1H)	33
13.15	1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilo	M/2 421	7,07 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,33 (m, 1H)	33
13.16	H-pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilo	841	6,95 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), -7,66 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H)	33
13.17	isoquinolina-4-carboxilo	852	7,76 -7,90 (m, 3H), 8,20 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,31 (d, 1H)	33

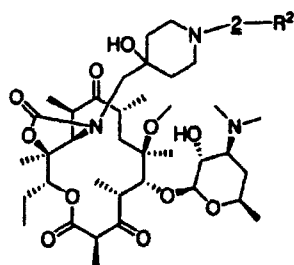


Tabla 14

Ej. n°	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. n°
14.01	(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilo	857	8,22 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,21 (m, 2H)	27

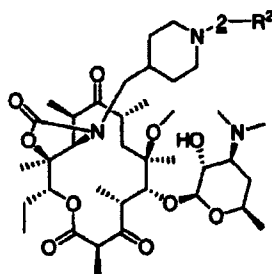


Tabla 15

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
15.01	(quinoxalin-8-il)metilo	852	8,92 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,82 (m, 1H)	27
15.02	(quinolin-4-il)metilo	M/2 426	8,75 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,55 (d, 1H)	27
15.03	(quinolin-3-il)metilo	m-1 849	8,83 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,61 (t, 1H)	27
15.04	(6-metoxipiridin-3-il)metilo	831	8,0 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 3,9 (s, 3H)	27
15.05	(6-metoxipiridin-2-il)metilo	M/2 416	7,72 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 3,97 (s, 3H)	27
15.06	(2-metoxipiridin-3-il)metilo	831	7,29 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,03 (s, 3H)	27
15.07	(4-(piridin-2-il)fenil)metilo	878	8,6 (d, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,38 (t, 1H)	27
15.08	(2-fenil-1H-imidazol-5-il)metilo	866	7,83 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,1 (s, 1H)	27
15.09	(isoxazol-5-il)metilo	791	8,51 (s, 1H), 6,70 (s, 1H)	27
15.10	(1H-1,2,3-triazol-4-il)metilo	791	7,82 (s, 1H)	27

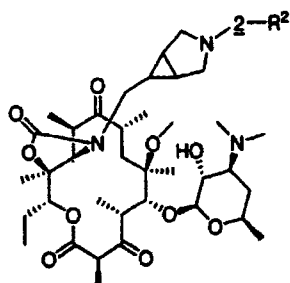


Tabla 16

160

Ej. nº	Nombre $\underline{2}$ -R ²	EM:	RMN ¹ H	Prep. nº
16.01	terc-butiloxycarbonilo	808	CDCl ₃ : 4,28 (t, 2H), 3,82 (t, 1H)	8
16.02	nicotinoilo	814	CDCl ₃ : 8,69 (s, 1H), 8,23 (d, 1H)	33
16.03	2,5-difluorobenzoilo	849	CDCl ₃ : 8,28 (s, 1H), 7,89 (d, 2H)	33
16.04	(piridin-3-il)metilo	800	CDCl ₃ : 8,34 (s, 1H), 7,98 (d, 1H)	27
16.05	3-cianobenzoilo	838	CDCl ₃ : 8,57 (s, 1H), 8,68 (d, 1H)	33

Propiedades biológicas

Como se ha indicado antes, los macrólidos, incluyendo los cetólidos, son conocidos en general como una clase de compuestos que en muchos casos tiene actividad antibacteriana. Aunque sin limitar la presente invención, se cree que el macrólido se une a una subunidad del ribosoma bacteriano, dando como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas. Por lo tanto, al menos en términos generales, la actividad y el mecanismo de acción de la eritromicina, claritromicina y otros macrólidos son conocidos, aunque la presente invención no está ligada o limitada por ninguna teoría.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención presentan un amplio espectro de actividad antibacteriana y/o son eficaces contra una variedad de cepas infecciosas de interés. Por ejemplo, usando un ensayo de dilución seriada de caldo de microvaloración patrón, se ha encontrado que los compuestos de la invención presentan niveles de actividad útiles contra una amplia variedad de microorganismos patógenos, incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumo.*), *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* (*S. pyo.*), y *Haemophilus influenzae* (*H. inf.*), incluyendo cepas resistentes. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar, por ejemplo, para tratar y/o prevenir una variedad de enfermedades producidas por bacterias patógenas en seres humanos y animales.

Las cepas bacterianas que contienen el gen denominado ermA, ermB, o ermC son resistentes a algunos antibióticos macrólidos, lincosamidas, y estreptogramina B debido a modificaciones (metilación) de las moléculas de ARNr del 23S por una metilasa de Erm, atenuando de esta forma en general la unión por los miembros de las tres clases de antibióticos. También se han descrito otras cepas que contienen genes de eflujo de macrólidos. Por ejemplo, msrA codifica un componente de un sistema de eflujo en estafilococos que previene la entrada de algunos macrólidos y

161

estreptograminas, mientras que *mefA/E* codifica una proteína de membrana que parece que efluye sólo macrólidos. La inactivación de los antibióticos macrólidos se pueden producir y puede estar mediada por una fosforilación del 2'-hidroxilo (*mph*) o por escisión de la lactona macrocíclica (esterasa). "AcrAB" o "tipo AcrAB" indican que en la cepa existe una bomba de eflujo de multifármacos intrínseca.

La actividad frente a patógenos bacterianos o protozoarios se puede demostrar por la capacidad de un compuesto para inhibir el crecimiento de cepas de patógenos definidas. El ensayo descrito en esta memoria incluye un panel de cepas bacterianas adheridas que incluye una variedad de especies patógenas objetivo, incluyendo representantes de mecanismos de resistencia a macrólidos que se han caracterizado. En la siguiente tabla se muestran los patógenos bacterianos que comprenden el panel de cribado. En muchos casos, tanto la cepa pariente susceptible a los macrólidos como la cepa resistente a macrólidos derivadas de ésta, pueden proporcionar una evaluación más exacta de la capacidad de los compuestos para evitar el mecanismo de resistencia. El ensayo se lleva a cabo en bandejas de microvaloración y se interpretó de acuerdo con Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 14th Informational Supplement (M100-S14), publicado por The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guidelines; se usa la CMI para comparar las cepas. Los compuestos se disuelven inicialmente en DMSO como soluciones madre de 40 mg/ml. La Tabla 17 lista los datos obtenidos para los compuestos de las Tablas 1 a 16.

Descripción de la cepa		Mecanismo(s) de resistencia al macrólido
Streptococcus pyogenes 1079		ermB
Streptococcus pneumoniae 1016		(susceptible)
25 Streptococcus pneumoniae 1095		ermB
Streptococcus pneumoniae 1175		mefA
Haemophilus influenzae 1218		(susceptible)

Tabla 17

Ej. nº	<i>S. pneumo.</i> 1016 (µg/ml)	<i>S. pneumo.</i> 1095 (µg/ml)	<i>S. pneumo.</i> 1175 (µg/ml)	<i>S. pyogenes</i> 1079 (µg/ml)	<i>H. influenzae</i> 1218 (µg/ml)
1.01	<0,06	<0,06	0,12	>64,00	0,5
1.02	<0,06	0,12	0,12	>64,00	0,25
1.03	<0,06	<0,06	2	>64,00	0,5
1.04	<0,06	0,12	0,5	>64,00	0,25

1.05	<0,06	<0,06	0,12	64	0,25
1.06	<0,06	<0,06	<0,06	4	1
1.07	<0,06	<0,06	0,25	16	-
1.08	<0,06	0,5	0,25	>64,00	-
1.09	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	-
1.10	<0,06	<0,06	0,12	>64,00	-
1.11	<0,06	<0,06	0,5	4	<0,06
1.12	<0,06	<0,06	<0,06	2	0,25
1.13	<0,06	0,12	1	64	0,25
1.14	<0,06	1	0,5	>64,00	0,25
1.15	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	0,25
1.16	<0,06	<0,06	0,25	4,25	0,5
1.17	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	0,12
1.18	<0,06	1		>64,00	0,25
1.19	<0,06	0,12	4	>64,00	0,5
1.20	<0,06	<0,06	0,12	1	0,25
1.21	<0,06	<0,06	0,5	32	2
1.22	<0,06	1	1	>64,00	16
1.23	<0,06	<0,06	0,25	16	0,5
1.24	<0,06	<0,06	0,25	4	1
1.25	<0,06	<0,06	0,25	1	0,5
1.26	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,38
1.27	<0,06	<0,06	0,5	2	0,5
1.28	<0,06	<0,06	4	8	0,5
1.29	<0,06	<0,06	1	2	0,5
1.30	<0,06	<0,06	<0,06	4	1
1.31	<0,06	<0,06	2	64	1
1.32	<0,06	<0,06	0,25	0,12	0,5
1.33	<0,06	<0,06	<0,06	0,25	0,25
1.34	<0,06	<0,06	0,12	32	0,5
1.35	<0,06	<0,06	0,12	4	1
1.36	<0,06	<0,06	0,12	8	0,5
1.37	<0,06	<0,06	0,25	4	1
1.38	<0,06	<0,06	0,25	4	1
1.39	<0,06	<0,06	0,25	16	1

1.40	<0,06	<0,06	0,25	32	0,5
1.41	<0,06	<0,06	<0,06	>64,00	0,12
1.42	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	2
1.43	<0,06	<0,06	<0,06	16	2
1.44	<0,06	<0,06	0,5	>64,00	16
1.45	<0,06	<0,06	0,5	16	4
1.46	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	8
1.47	<0,06	<0,06	<0,06	64	0,25
1.56	-	<0,06	<0,06	>64,00	1
1.57	-	<0,06	<0,06	64	1
1.61	<0,06	<0,06	0,25	8	4
1.62	<0,06	<0,06	<0,06	2	0,5
1.63	<0,06	<0,06	0,12	2	1
1.64	<0,06	<0,06	<0,06	1	1
1.65	<0,06	<0,06	<0,06	8	1
1.66	<0,06	0,5	<0,06	64	2
1.67	<0,06	<0,06	<0,06	16	0,5
1.68	<0,06	4	<0,06	32	4
1.69	<0,06	<0,06	<0,06	8	1
1.70	<0,063	<0,063	<0,063	2	1
1.71	<0,063	<0,063	<0,063	<0,063	1
1.72	<0,063	<0,063	<0,063	<0,063	
1.73	<0,063	<0,063	<0,063	0,125	2
1.74	<0,063	<0,063	<0,063	0,5	1
1.75	<0,063	<0,063	<0,063	<0,063	1
1.76	<0,063	<0,063	<0,063	0,125	0,5
1.77	<0,063	<0,063	<0,063	1	0,5
1.78	<0,063	<0,063	<0,063	4	1
1.79	<0,063	<0,063	<0,063	4	1
1.80	<0,063	1	0,125	16	4
1.81	<0,063	0,5	<0,063	4	4
1.82	<0,063	<0,063	<0,063	4	0,5
1.83	<0,063	<0,063	<0,063	4	1
1.84	<0,063	<0,063	<0,063	8	2
1.85	<0,063	--	--	16	2

1.86	<0,063	0,125	<0,063	1	1
1.87	<0,063	--	--	8	0,5
1.88	<0,063	--	--	8	0,5
1.89	<0,063	0,5	<0,063	1	4
1.90	<0,063	0,125	<0,063	2	2
1.91	<0,063	0,125	<0,063	8	1
1.92	<0,063	0,125	<0,063	2	2
1.93	<0,063	<0,063	1	1	2
1.94	<0,063	0,5	0,25	4	1
1.95	<0,063	1	<0,063	1	2
1.96	<0,063	<0,063	<0,063	1	1
1.97	<0,063	<0,063	<0,063	2	0,5
1.98	<0,063	<0,063	<0,063	0,25	2
1.99	<0,063	<0,063	<0,063	0,5	1
1.100	<0,063	<0,063	<0,063	0,125	0,5
1.101	<0,063	0,125	<0,063	0,25	2
1.102	<0,063	<0,063	<0,063	1	2
1.103	<0,063	<0,063	0,125	16	0,25
1.104	<0,063	<0,063	0,125	>64	0,25
1.105	<0,063	<0,063	0,125	8	1
1.106	<0,063	<0,063	<0,063	0,25	1
1.107	<0,063	<0,063	<0,063	0,25	1
1.108	<0,063	<0,063	0,125	0,5	1
2.01	<0,06	32	0,25	>64,00	4
2.02	<0,06	>64,00	2	>64,00	2
2.03	<0,06	8	<0,06	>64,00	2
2.04	<0,06	8	<0,06	32	8
2.05	<0,06	16	<0,06	64	0,5
2.06	<0,06	16	0,25	>64,00	0,5
2.07	<0,06	4	32	16	16
2.08	<0,06	1	16	32	8
2.09	<0,06	16	0,25	>64,00	8
2.10	<0,06	8	0,25	>64,00	2
2.11	<0,06	2	0,12	>64,00	0,5
2.12	<0,06	2	0,25	>64,00	32

165

2.13	<0,06	2	0,12	>64,00	8
2.14	<0,06	2	0,25	>64,00	4
2.15	<0,06	8	0,5	>64,00	8
2.16	<0,06	16	0,25	>64,00	64
2.17	<0,06	>64,00	0,25	>64,00	>64,00
2.18	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	32
2.19	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	32
2.20	<0,06	1	0,12	>64,00	16
3.01	<0,06	<0,06	<0,06	4	0,25
3.02	<0,06	<0,06	<0,06	0,5	0,12
3.03	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,12
3.04	<0,06	<0,06	<0,06	0,12	0,25
3.05	<0,06	2	<0,06	16	0,25
3.06	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,12
3.07	<0,06	<0,06	<0,06	16	0,5
3.08	<0,06	<0,06	<0,06	16	0,5
3.09	<0,06	<0,06	0,25	16	0,25
3.10	<0,06	<0,06	<0,06	4	0,25
3.11	<0,06	<0,06	0,5	8	0,25
3.12	<0,06	1	<0,06	64	4
3.13	<0,06	0,12	<0,06	4	0,25
3.14	<0,06	1	1	>64,00	1
3.15	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,25
3.16	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,5
3.17	<0,06	<0,06	0,12	4	0,5
3.18	<0,06	1	<0,06		0,12
3.19	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,25
3.20	<0,06	<0,06	2	8	0,5
3.21	<0,06	<0,06	<0,06	>64,00	1
3.22	<0,06	4	0,5	1	0,25
3.23	<0,06	0,25	<0,06	>64,00	1
3.24	<0,06	1	<0,06	32	0,25
3.25	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	1
3.26	<0,06	<0,06	8	64	4
3.27	<0,06	<0,06	<0,06	32	1

3.28	<0,06	<0,06	4	>64,00	1
3.29	<0,06	<0,06	0,5	8	0,25
3.30	1	>64,00	32	>64,00	32
3.31	<0,06	2	0,12	4	0,5
3.32	<0,06	0,5	0,12	32	2
3.33	<0,06	<0,06	<0,06	8	0,5
3.34	<0,06	1	0,12	64	16
3.35	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,12
3.36	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,25
3.37	<0,06	4	<0,06	16	0,5
3.38	<0,06	1	<0,06	64	0,5
3.39	<0,06	<0,06	<0,06	0,25	0,5
3.40	<0,06	<0,06	<0,06	4	2
3.41	<0,06	<0,06	<0,06	8	0,25
3.42	<0,06	<0,06	0,5	2	2
3.43	<0,06	<0,06	0,5	1	0,5
3.44	<0,06	<0,06	<0,06	0,12	0,25
3.45	<0,06	<0,06	<0,06	0,12	0,25
3.46	<0,06	0,5	<0,06	32	2
3.47	<0,06	0,5	<0,06	64	8
3.48	<0,06	1	<0,06	>64,00	0,5
3.49	<0,06	<0,06	<0,06	0,5	0,5
3.50	<0,06	<0,06	<0,06	0,25	1
3.51	<0,06	<0,06	<0,06	0,5	2
3.52	<0,06	0,12	0,12	4	2
3.53	<0,06	<0,06	0,25	64	4
3.54	<0,06	4	4	8	>64,00
3.55	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	1
3.56	<0,06	<0,06	<0,06	0,5	1
3.57	<0,06	<0,06	8	4	1
3.58	<0,06	<0,06	<0,06	4	1
3.59	<0,06	8	8	64	16
3.60	<0,06	<0,06	0,12	4	2
3.61	<0,06	2	0,12	2	2
3.62	<0,06	<0,06	0,5	8	2

3.63	<0,06	<0,06	<0,06	0,25	<0,06
3.64	<0,06	<0,06	<0,06	32	0,5
3.65	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,12
3.72	<0,06	<0,06	<0,06	1	1
3.75	<0,06	<0,06	<0,06	16	1
3.76	<0,06	<0,06	<0,06	0,12	0,5
3.77	<0,06	<0,06	<0,06	8	1
3.78	<0,06	<0,06	<0,06	64	4
3.79	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,25
3.80	<0,06	<0,06	<0,06	4	>64,00
3.81	<0,06	<0,06	<0,06	4	1
3.82	<0,06	<0,06	<0,06	2	0,25
3.83	<0,06	<0,06	<0,06	32	1
3.84	1	>64,00	16	>64,00	32
3.85	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,25
3.86	<0,06	<0,06	<0,06	1	1
3.87	<0,06	<0,06	<0,06	0,19	0,19
3.88	<0,06	<0,06	<0,06	8	2
3.89	<0,06	<0,06	<0,06	8	1
3.90	<0,06	<0,06	<0,06	8	0,25
3.91	<0,06	<0,06	<0,06	4	0,12
3.92	<0,06	<0,06	<0,06	4	1
3.93	<0,06	<0,06	<0,06	1	0,25
3.94	<0,06	0,12	<0,06	0,25	0,25
3.95	<0,06	<0,06	<0,06	0,12	0,5
3.96	<0,06	0,12	2	1	1
3.97	--	0,25	<0,063	1	0,125
3.98	<0,063	<0,063	<0,063	0,25	0,25
3.99	<0,063	<0,063	<0,063	0,25	1.41
3.100	<0,063	<0,063	<0,063	0,125	0,5
3.101	<0,063	<0,063	<0,063	<0,063	0,125
3.102	<0,063	<0,063	<0,063	<0,063	1
3.103	<0,063	<0,063	<0,063	0,5	2
3.104	<0,063	<0,063	<0,063	1	<0,063
3.105	<0,063	<0,063	<0,063	1	0,25

3.106	<0,063	<0,063	<0,063	0,5	0,5
3.107	<0,063	<0,063	<0,063	1	025
3.108	<0,063	<0,063	0,5	0,25	1
3.109	<0,063	<0,063	<0,063	0,125	<0,063
3.110	<0,063	<0,063	<0,063	4	2
3.111	<0,063	<0,063	<0,063	1	0,5
3.112	<0,063	<0,063	0,25	0,125	2
3.113	<0,063	<0,063	<0,063	0,5	1
3.114	<0,063	0,125	<0,063	1	0,25
3.115	<0,063	<0,063	0,125	0,25	1
3.116	<0,063	<0,063	<0,063	0,5	0,5
3.117	<0,063	<0,063	<0,063	1	1
4.01	<0,00	0,39	0,39	6,25	6,25
4.02	0,01	0,5	0,5	100	3,12
4.03	0,02	0,39	0,78	>100,00	1,56
4.04	<0,06	16	0,25	>64,00	0,5
4.05	0,02	2	1	>64,00	4
4.06	0,02	12,5	0,39	>100,00	3,12
4.07	<0,06	24	0,19	>64,00	1
4.08	<0,06	32	<0,06	>64,00	0,12
4.09	<0,06	32	0,5	>64,00	0,12
4.10	<0,06	1	<0,06	16	<0,06
4.11	<0,06	4	2	64	1
4.12	<0,06	8	0,12	64	1
4.13	<0,06	0,5	<0,06	32	1
4.14	<0,06	<0,06	<0,06	8	0,5
4.15	<0,06	<0,06	<0,06	32	0,25
4.16	<0,06	2	0,25	>64,00	0,5
4.17	<0,06	0,5	0,12	64	0,25
4.18	<0,06	0,12	0,5	8	0,25
4.19	<0,06	<0,06	1	64	0,5
4.20	<0,06	0,12	0,25	16	0,25
4.21	<0,06	2	<0,06	64	0,5
4.22	<0,06	2	0,25	32	0,12
4.23	<0,06	4	0,12	16	<0,06

169

4.24	<0,06	0,5	<0,06	64	0,5
4.25	<0,06	0,38	0,31	64	0,62
4.26	<0,06	2	2	>64,00	0,25
4.27	<0,06	>64,00	4	>64,00	1
4.28	<0,06	8	1	>64,00	0,25
4.29	<0,06	2	<0,06	16	0,12
4.30	<0,06	>64,00	0,25	>64,00	0,5
4.31	<0,06	32	<0,06	>64,00	0,5
4.32	<0,06	0,5	<0,06	64	1
4.33	<0,06	1	0,25	64	1
4.34	<0,06	1	1	-	0,25
4.35	<0,06	1	0,12	>64,00	1
4.36	<0,06	0,25	<0,06	>64,00	<0,06
4.37	<0,06	0,25	<0,06	>64,00	0,5
4.38	<0,06	2	<0,06	>64,00	2
4.39	<0,06	8	<0,06	>64,00	4
4.40	<0,06	8	0,5	>64,00	4
4.41	<0,06	0,25	<0,06	>64,00	2
4.42	<0,06	0,5	<0,06	>64,00	0,12
4.43	<0,06	0,12	1	>64,00	0,25
4.44	<0,06	0,5	<0,06	8	0,25
4.45	<0,06	>64,00	4	>64,00	16
4.46	<0,06	0,5	<0,06	64	1
4.47	<0,06	0,19	0,12	>64,00	0,75
5.01	<0,06	0,5	<0,06	64	2
5.02	<0,06	0,25	<0,06	16	4
5.03	<0,06	<0,06	<0,06	0,5	2
5.04	<0,06	<0,06	<0,06	4	1
5.05	<0,06	2	0,5	4	8
5.06	<0,06	<0,06	<0,06	0,25	2
5.07	<0,06	0,25	<0,06	16	4
5.08	<0,06	0,25	<0,06	16	2
5.09	<0,06	1	<0,06	64	2
5.10	<0,06	<0,06	<0,06	2	1
5.11	<0,06	1	<0,06	32	1

130

5.12	<0,06	2	0,5	64	8
5.13	<0,06	16	0,12	>64,00	1
5.14	<0,06	4	<0,06	32	4
6.01	<0,06	0,5	0,5	>64,00	1
6.02	<0,06	<0,06	0,25	32	2
6.03	<0,06	<0,06	0,12	16	0,5
6.04	<0,06	0,25	0,25	>64,00	1
6.05	<0,06	<0,06	0,12	>64,00	1
6.06	<0,06	0,5	0,5	>64,00	1
6.07	<0,06	1	0,5	>64,00	4
6.08	<0,06	<0,06	0,25	16	0,5
6.09	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	0,5
6.10	<0,06	0,25	0,12	>64,00	1
6.11	<0,06	0,25	<0,06	>64,00	1
6.12	<0,06	0,25	0,12	>64,00	-
6.13	<0,06	8	<0,06	>64,00	-
6.14	<0,06	8	0,25	>64,00	-
6.15	<0,06	8	2	>64,00	-
6.16	<0,06	0,12	0,12	>64,00	-
6.17	<0,06	>64,00	0,12	>64,00	-
6.18	<0,06	0,25	0,25	>64,00	-
6.19	<0,06	1	0,5	>64,00	-
6.20	<0,06	64	0,5	>64,00	-
6.21	<0,06	16	0,5	>64,00	-
6.22	<0,06	4	0,5	>64,00	-
6.23	<0,06	<0,06	0,25	64	-
6.24	<0,06	4	0,25	>64,00	-
7.01	<0,06	<0,06	<0,06	>64,00	1
7.02	<0,06	0,12	0,12	>64,00	0,5
7.03	<0,06	0,12	0,12	>64,00	0,5
7.04	<0,06	<0,06	1	32	0,5
7.05	<0,06	2	1	>64,00	1
7.06	<0,06	32	0,5	>64,00	0,5
7.07	0,12	8	4	>64,00	16
7.08	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	0,25

121

7.09	0,5	64	16	>64,00	16
7.10	<0,06	64	1	>64,00	2
7.11	<0,06	4	0,5	>64,00	2
7.12	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	2
7.13	<0,06	1	1	>64,00	2
7.14	<0,06	1	0,12	>64,00	0,25
7.15	<0,06	>64,00	4	>64,00	2
7.16	<0,06	64	4	>64,00	1
7.17	<0,06	<0,06	0,5	>64,00	1
7.18	<0,06	0,25	0,25	>64,00	2
7.19	<0,06	0,12	0,25	>64,00	1
7.20	<0,06	2	1	>64,00	0,5
7.21	<0,06	0,5	1	>64,00	2
7.22	<0,06	<0,06	0,12	>64,00	1
7.23	<0,06	0,5	0,5	>64,00	2
7.24	<0,06	2	1	>64,00	2
7.25	<0,06	<0,06	2	>64,00	1
7.26	<0,06	0,12	0,25	>64,00	0,5
7.27	<0,06	<0,06	1	>64,00	1
7.28	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	2
7.29	<0,06	0,25	8	>64,00	1
7.30	<0,06	0,25	0,25	>64,00	8
7.31	<0,06	4	0,12	>64,00	8
7.32	<0,06	<0,06	2	>64,00	2
8.01	<0,06	>64,00	0,25	>64,00	8
8.02	<0,06	8	0,5	32	16
9.01	<0,06	0,5	0,12	32	1
9.02	<0,06	<0,06	0,12	8	0,5
9.03	<0,06	<0,06	0,5	1	0,12
9.04	<0,06	<0,06	<0,06	32	0,5
9.05	<0,06	0,5	0,5	8	8
9.06	<0,06	<0,06	<0,06	4	0,25
9.07	<0,06	<0,06	0,12	2	1
9.08	<0,06	4	0,12	16	0,25
9.09	<0,06	0,25	0,12	2	0,12

13

9.10	<0,06	8	0,25	64	0,5
10.01	<0,06	0,25	0,5	>64,00	1
10.02	<0,06	0,25	2	>64,00	1
10.03	<0,06	0,25	0,25	64	8
10.04	<0,06	<0,06	<0,06	16	0,5
10.05	<0,06	<0,06	0,12	>64,00	4
10.06	<0,06	<0,06	0,12	64	2
10.07	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	2
10.08	<0,06	<0,06	2	>64,00	2
10.09	<0,06	<0,06	1	>64,00	2
10.10	<0,06	<0,06	1	>64,00	4
10.11	<0,06	0,5	4	>64,00	16
10.12	<0,06	<0,06	0,12	32	2
10.13	<0,06	0,5	0,5	>64,00	16
10.14	<0,06	<0,06	0,12	32	0,25
10.15	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	2
10.16	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	0,25
10.17	<0,06	<0,06	0,12	>64,00	0,5
10.18	<0,06	<0,06	<0,06	16	0,25
10.19	<0,06	<0,06	0,12	>64,00	8
10.20	<0,06	<0,06	0,12	64	2
10.21	<0,06	<0,06	0,12	>64,00	2
10.22	<0,06	0,12	2	64	2,5
10.23	<0,06	<0,06	1	>64,00	8
10.24	<0,06	<0,06	1	>64,00	2
10.25	<0,06	<0,06	0,5	>64,00	4
10.26	<0,06	<0,06	1	>64,00	2
10.27	<0,06	<0,06	0,25	8	2
10.28	<0,06	<0,06	0,12	16	1
10.29	<0,06	<0,06	0,12	16	2
10.30	<0,06	<0,06	0,12	32	2
10.31	<0,06	<0,06	<0,06	16	0,25
10.32	<0,06	<0,06	0,5	>64,00	1
10.33	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	2
10.34	<0,06	0,12	0,12	>64,00	2

10.35	<0,06	0,25	1	>64,00	32
10.36	<0,06	4	0,5	>64,00	16
10.37	<0,06	<0,06	<0,06	16	0,5
10.38	<0,06	<0,06	0,5	>64,00	1
10.39	<0,06	<0,06	0,5	>64,00	2
10.40	<0,06	<0,06	<0,06	>64,00	2
10.41	<0,06	<0,06	<0,06	>64,00	2
10.42	<0,06	<0,06	<0,06	64	0,5
10.43	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	1
10.44	<0,06	<0,06	0,12	>64,00	1
10.45	<0,06	<0,06	<0,06	>64,00	1
10.46	<0,06	<0,06	<0,06	64	1
10.47	<0,06	0,12	<0,06	64	2
10.48	<0,06	4	0,5	>64,00	1
10.49	<0,06	2	2	>64,00	8
10.50	<0,06	0,5	2	>64,00	8
10.51	<0,06	<0,06	0,5	>64,00	1
10.52	<0,06	<0,06	<0,06		0,25
10.53	<0,06	<0,06	0,12	>64,00	1
10.54	<0,06	<0,06	0,25	64	1
10.55	<0,06	<0,06	<0,06	32	1
11.01	<0,06	<0,06	0,25	16	1
11.02	<0,06	<0,06	0,25	4	0,5
11.03	<0,06	<0,06	0,5	64	2
11.04	<0,06	<0,06	0,12	64	1
11.05	<0,06	<0,06	0,5	4	0,5
11.06	<0,06	2	2	>64,00	4
11.07	<0,06	<0,06	0,25	16	1
11.08	<0,06	<0,06	0,25	>64,00	0,5
11.09	<0,06	4	16	>64,00	4
11.10	<0,06	<0,06	<0,06	64	0,12
11.11	<0,06	0,12	0,12	8	1
11.12	<0,06	<0,06	<0,06	-	<0,06
11.13	<0,06	<0,06	<0,06	-	0,25
11.14	<0,06	0,25	0,25	32	2

135

11.15	<0,06	<0,06	0,5	64	2
11.16	<0,06	8	0,5	>64,00	8
11.17	<0,06	8	2	>64,00	4
11.18	<0,06	8	2	>64,00	2
12.01	<0,06	2	1	>64,00	8
12.02	<0,06	8	8	>64,00	16
12.03	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	4
12.04	<0,06	4	1	>64,00	2
12.05	<0,06	1	1	>64,00	4
12.06	<0,06	0,25	1	>64,00	2
12.08	<0,06	1	2	>64,00	16
12.09	<0,06	1	1	>64,00	2
12.10	<0,06	0,5	2	>64,00	8
12.11	<0,06	0,5	1	>64,00	8
12.12	<0,06	<0,06	1	>64,00	2
13.01	<0,06	0,25	1	>64,00	1
13.02	0,12	16	4	64	16
13.03	<0,06	1	4	>64,00	2
13.04	<0,06	1	0,25	64	1
13.05	<0,06	16	0,5	>64,00	4
13.06	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	2
13.07	<0,06	>64,00	4	>64,00	2
13.08	<0,06	4	0,5	64	2
13.09	<0,06	>64,00	1	>64,00	4
13.10	<0,06	>64,00	0,25	>64,00	4
13.11	<0,06	16	4	>64,00	4
13.12	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	4
13.13	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	16
13.14	<0,06	2	<0,06	>64,00	1
13.15	<0,06	2	0,12	>64,00	4
13.16	<0,06	>64,00	1	>64,00	16
13.17	<0,06	>64,00	0,25	>64,00	4
14.01	<0,06	32	1	>64,00	4
15.01	<0,06	>64,00	0,25	>64,00	32
15.02	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	32

176

15.03	<0,06	>64,00	0,25	>64,00	8
15.04	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	16
15.05	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	8
15.06	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	32
15.07	<0,06	>64,00	1	>64,00	32
15.08	<0,06	>64,00	1	>64,00	2
15.09	<0,06	>64,00	0,5	>64,00	16
15.10	<0,06	>64,00	8	>64,00	4
16,01	0,25	50	25	>100,00	1,56
16,02	0,02	3,12	0,78	>100,00	0,78
16,03	0,01	1,56	0,5	50	0,5
16,04	0,03	3,12	>100,00	>100,00	0,5
16,05	0,01	1,56	1,56	3,12	0,5

En algunas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la presente invención también presentan propiedades favorables con respecto a la interacción de fármaco-fármaco predicha (por ejemplo, estatina DDI predicha) como se observa con el MBI, el cual en algunas realizaciones de esta invención predice aproximadamente un aumento de aproximadamente cuatro veces o menos, aproximadamente tres veces o menos, o aproximadamente dos veces o menos de la AUC de un fármaco objetivo de imidazolam coadministrado con CYP3A4. Además, la relación de distribución en pulmón/plasma puede ser mayor que aproximadamente 10, 15 o 20 de acuerdo con la presente invención. La relación de distribución en músculo/plasma puede ser aproximadamente 1 o mayor, aproximadamente 2 o mayor, o aproximadamente 2,4 o mayor.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar frente a cepas bacterianas resistentes a macrólidos o resistentes a múltiples fármacos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención presentan actividad favorable frente a las cepas de *S. pyo.* resistentes, incluyendo resistencia basada en metilación tal como *ermB*. Además, en algunas realizaciones, esta actividad es mejor que la de algunos cetólidos conocidos. Por ejemplo, la CMI de *S. pyo in vitro*, resistente a claritromicina (p. ej., mecanismo de *ermB*) puede ser aproximadamente 8 $\mu\text{g/ml}$ o menos, 4 $\mu\text{g/ml}$ o menos, 2 $\mu\text{g/ml}$, o 1 $\mu\text{g/ml}$ o menos (es decir, en general cuanto más baja mejor). Las CMI de *S. pneumo. in vitro* resistentes a la claritromicina (p. ej., mecanismo de eflujo) pueden ser aproximadamente 0,5 $\mu\text{g/ml}$ o menos. En

137

algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles o eficaces frente *H. inf.*, *S. aureus*, y *S. pneumo.* resistente a macrólidos. Al menos en estos aspectos, los compuestos de la presente invención pueden ser al menos aproximadamente 8, 16, 32 veces o más, más potentes de que la telitromicina. Por lo tanto, la invención incluye usar los compuestos para aprovechar dichas propiedades favorables.

Composiciones farmacéuticas y uso

La presente invención incluye métodos de tratamiento del cuerpo animal humano o no humano, por ejemplo, para combatir o tratar (incluyendo la prevención) infecciones bacterianas o protozoarias, que comprenden administrar a los sujetos una cantidad útil o eficaz de un compuesto de la invención, incluyendo una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptable, e incluyendo composiciones.

Para la administración sistémica la dosis diaria usada para el tratamiento humano adulto puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente aproximadamente de 5 a 60 mg/kg de peso corporal, que se puede administrar en 1 a 4 dosis diarias, por ejemplo, dependiendo de la vía de administración, el estado del paciente, y otros factores conocidos por el experto en la técnica. Cuando la composición comprende unidades de dosificación, cada unidad puede contener de aproximadamente 200 mg a 1 g de principio activo. En algunas realizaciones, la dosificación puede estar en el intervalo de 300 a 430 mg QD. La duración del tratamiento en algunos aspectos de la invención puede venir dado por la velocidad de la respuesta.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administrar en cualquier forma para usar en medicina humana o veterinaria y por lo tanto la invención incluye en su alcance las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención adaptado para uso en medicina humana o veterinaria. Dichas composiciones se pueden presentar para usar en forma convencional con o sin ayuda de uno o más vehículos o excipientes adecuados. Las composiciones de la invención incluyen aquellas en una forma formulada para uso parenteral, intravenoso, oral, bucal, rectal, tópico, implante, oftálmica, nasal o genitourinaria. En algunas realizaciones preferidas, la administración oral puede ser conveniente y eficaz. Las formas de dosificación, p. ej., oral, pueden incluir cualquier formulación de liberación inmediata, modificada, prolongada, controlada o retrasada, incluyendo bombas osmóticas y similares.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con otros

178

ingredientes activos como se desea para lograr la terapia de combinación para más de un estado u objetivo biológico. Por ejemplo, los compuestos se pueden combinar con otros agentes antiinfecciosos o agentes que aumentan la eficacia u otras propiedades de los agentes antiinfecciosos, por ejemplo, los inhibidores de eflujo.

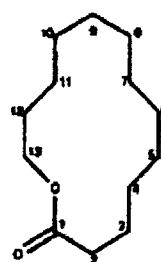
5 Definiciones y descripciones generales

Hay que entender que cualquiera de los apartados y subapartados de esta memoria son por conveniencia del lector y no son limitantes. Por ejemplo, el tema del Sumario de la Invención no tiene una importancia especial sólo como resultado de su situación en esta sección.

- 10 Salvo que se indique lo contrario, el lenguaje y los términos usados en este documento se van a dar con su interpretación razonable más amplia como entenderá el experto en la técnica. Además, en las descripciones y reivindicaciones en los que el tema (p. ej., sustitución en una posición molecular dada) se indique como seleccionada de un grupo de posibilidades, se pretende que esta indicación incluya específicamente
- 15 cualquier subgrupo del grupo indicado. En el caso de múltiples posiciones o sustituyentes variables, también está contemplada cualquier combinación del grupo o subgrupo de variables.

Salvo que se indique lo contrario en esta memoria, los carbonos del macrólido basado en eritromicina se identifican por el convenio de numeración mostrado a

- 20 continuación:



- Salvo que se indique o sea evidente lo contrario, los compuestos de la invención y el término "compuesto" en las reivindicaciones incluye cualesquiera sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y cualesquiera formas amorfas o cristalinas, o
- 25 tautómeros, se indique o no específicamente en el contexto. Igualmente, una indicación está abierta a cualquier material o composición que contiene el compuesto indicado (p. ej., una composición que contiene una sal o una mezcla racémica de los compuestos, tautómeros, epímeros, estereoisómeros, mezclas impuras, etc.).

- La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se emplea en
- 30 esta memoria, salvo que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos. Los compuestos que son de

179

5 naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diferentes ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas. Los compuestos pueden formar, p. ej., sulfatos, fosfatos, citratos, acetatos, tosilatos, succinatos, besilatos, mesilatos, lactatos, e hidroccloruros. Las sales básicas pueden ser mono o dibásicas.

10 Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir en diferentes formas enantiómeras y diastereoisómeras. La invención incluye todos los isómeros ópticos y estereoisómeros, y mezclas de los mismos en todas las proporciones, y todas las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que los pueden usar o contener. Aunque se pueden describir compuestos específicos ejemplificados en esta solicitud con una configuración estereoquímica particular, también están previstos los compuestos que tienen estereoquímica opuesta en el centro quiral o sus mezclas. La invención incluye
15 además todas las configuraciones E y Z de los compuestos. Los anteriores pueden estar presentes como mezclas o enriquecidos en cualquiera de los componentes en cualquier nivel. Cuando no se especifica la estereoquímica en una posición, se pretende que abarque cualquier configuración o una mezcla en cualquier proporción.

20 Los compuestos de esta invención incluyen derivados o profármacos del mismo farmacéuticamente aceptables. Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto farmacéuticamente aceptable, que tras administración a un paciente, puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo del mismo. Los derivados y profármacos particularmente
25 favorecidos de la invención son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos cuando dichos compuestos se administran a un paciente (p. ej., permitiendo que un compuesto administrado por vía oral sea absorbido más rápidamente en la sangre), mejoran la liberación del compuesto relacionado en un compartimento biológico dado, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo o alteran la velocidad de excreción.
30

La presente invención incluye compuestos en los que uno o más hidrógenos, carbonos u otros átomos son sustituidos por diferentes isótopos de los mismos. Tales compuestos pueden ser útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos de metabolismo y en ensayos de unión.

35 El término "sustituido" y sustituciones contenidos en las fórmulas de esta

invención se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada por un radical especificado, o si no está especificado, a la sustitución por cualquier radical químico viable. Cuando en una estructura dada más de una posición puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de los grupos especificados, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cada posición (independientemente seleccionados) salvo que se indique lo contrario. En algunos casos, dos posiciones en una estructura dada pueden estar sustituidas con un sustituyente compartido. Se entiende que no se desean o pretenden las configuraciones químicamente imposibles o muy inestables, como observará el experto en la técnica.

Salvo que se indique lo contrario, un sustituyente, dirradical u otro grupo al que se hace referencia en esta memoria puede estar unido por cualquier posición adecuada a la molécula objeto a la que se hace referencia. Por ejemplo, el término "indolilo" incluye 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, etc.

El convenio para describir el contenido de carbonos de determinados restos es "(C_a-C_b)" o "C_a-C_b" que significa que el resto puede contener cualquier número de "a" a "b" átomos de carbono.

El término "ausente," como se emplea en esta memoria para describir una variable estructural (p. ej., "-R- está ausente") significa que el dirradical R no tiene átomos, y simplemente representa un enlace sencillo entre átomos contiguos, salvo que se indique lo contrario.

El término "alquilo", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado que tiene restos cíclicos ("cicloalquilo" al menos tres átomos de carbono), lineales y/o ramificados. El término "Me", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, se refiere a metilo. El término "Et", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, se refiere a etilo. El término "Pr", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, se refiere a propilo incluyendo isopropilo.

El término "alquenilo", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, significa radicales hidrocarbonados de cadena lineal, cíclica en el caso de cuatro o más átomos en el anillo o de cadena ramificada, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, E- y Z-propenilo, isopropenilo, E- y Z-butenilo, E- y Z-isobutenilo, E- y Z-pentenilo, E- y Z-hexenilo, E,E-, E,Z-, Z,E-, Z,Z-hexadienilo, y similares.

El término "alquinilo", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo

contrario, significa radicales hidrocarbonados de cadena lineal o cadena ramificada que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, E- y Z-propinilo, isopropinilo, E- y Z-butinilo, E- y Z-isobutinilo, E- y Z-pentinilo, E, Z-hexinilo, y similares.

5 El término "alcoxi", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, significa -O-alquilo, -O-alquenilo, o -O-alquinilo.

El término "alcanoilo", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, significa -C(O)-alquilo, -C(O)-alquenilo, o -C(O)-alquinilo.

10 El término "aromático," incluye sistemas anulares planos que contienen $4n+2$ electrones π , en los que n es un número entero.

El término "arilo", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, significa un radical completamente aromático que sólo contiene átomos de carbono en su sistema anular. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo y antracenilo.

15 El término "carbocíclico," como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, significa un sistema anular que sólo contiene átomos de carbono en el anillo(s) independientemente de la aromaticidad. Un resto carbocíclico puede ser arilo o no arilo, en el que el no arilo incluye anillos saturados e insaturados, y sistemas anulares que tienen partes aromáticas y/o no aromáticas. Los ejemplo de carbociclos incluyen fenilo, naftilo, ciclohexenilo, e indenilo. La expresión "carbociclo de 4-10 miembros" significa carbociclos monocíclicos y bicíclicos condensados químicamente viables que tienen de 4 a 10 átomos en el anillo. Esto incluye, por ejemplo, ciclopentanilo, y los carbociclos indicados antes. Igualmente "carbociclo de 4-6 miembros" significa sistemas anulares monocíclicos carbocíclicos que tienen de 4 a 6 carbonos en el anillo, y "carbociclo de 9-10 miembros" significa sistemas anulares carbocíclicos bicíclicos condensados que tienen de 9 a 10 átomos de carbono en el anillo.

El término "heteroarilo," como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, significa un radical completamente aromático que contiene al menos un heteroátomo en su sistema anular. Los heteroarilos incluyen, p. ej., monociclos de 5 y 6 miembros tales como pirazinilo y piridinilo, y sistemas anulares bicíclicos condensados de 9 y 10 miembros, tales como quinolinilo. Otros ejemplos de heteroarilo incluyen quinolin-4-ilo, 7-metoxi-quinolin-4-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-2-ilo. Otros ejemplos de heteroarilo incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo,

quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, y similares. Los ejemplos de heteroarilos de 5-6 miembros incluyen tiofenilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, y similares.

El término "heterocíclico," como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, significa cualquier sistema anular que contiene al menos uno de N, O o S, y puede ser heteroarilo o de otra manera. Los grupos heterocíclicos no arílicos incluyen sistemas saturados e insaturados y pueden incluir grupos que tienen sólo 4 átomos en su sistema anular. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas anulares benzocondensados y sistemas anulares sustituidos con uno o más restos oxo. La indicación de azufre en el anillo se entiende que incluye el sulfuro, sulfóxido o sulfona cuando sea viable. Los grupos heterocíclicos también incluyen sistemas anulares de 4-10 miembros parcialmente insaturados o totalmente saturados, por ejemplo, anillos sencillos de 4 a 8 átomos de tamaño y sistemas anulares bicíclicos, incluyendo anillos aromáticos de arilo o heteroarilo de 6 miembros condensados a un anillo no aromático. También se incluyen sistemas anulares de 4-6 miembros ("heterociclo de 4-6 miembros"), que incluyen heteroarilos de 5-6 miembros, e incluye grupos tales como azetidínilo y piperidínilo. Los heterociclos pueden estar unidos por el heteroátomo cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado del pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por el N) o pirrol-3-ilo (unido por el C). Otros heterociclos incluyen imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo y benzoimidazol-1-ilo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, quinolizínilo, y similares.

Los anillos sustituidos con heterocíclico o carbocíclico incluyen, p. ej., 2-feniltiazol-5-ilo, 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilo, 4-fenilimidazol-1-ilo, y 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo

La expresión "heterociclo de 9-10 miembros" significa un sistema anular heterocíclico bicíclico condensado 5,6 o 6,6, que puede ser saturado, insaturado o aromático. La expresión "heterociclo bicíclico condensado de 9-10 miembros" también se refiere a fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoxazolilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, dihidroftazinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 1,3 benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromanilo, isocromanilo, 5-oxo-2,3 dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridaziilo, 1,2,3,4,7,8-hexahidropteridinilo, 2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purin-8-ilo, 3,7-dihidro-1H-purin-8-ilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 3,4-dihidroftalazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropteridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, 4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-ilo, 1,3-dimetil-6-oxo-2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-5H-1,3-tiazolo[3,2-a]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolinilo, 4-oxocromanilo, 1,3-benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, purinilo, furilpiridilo, tiofenilpirimidilo, tiofenilpiridilo, pirrolilpiridilo, oxazolilpiridilo, tiazolilpiridilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, imidazolilpiridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pirazolil[3,4]piridina, 1,2-dihidroisoquinolinilo, cinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofenil-2-ilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina, 4,8-dihidroxi-quinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolinilo, 4-fenil-[1,2,3]tiadiazolilo, y similares.

El tamaño de los sistemas anulares se puede describir de acuerdo con el número de átomos del anillo usando el formato de "x-y miembros", que significa que el sistema anular en cuestión puede tener de x a y átomos en el sistema anular. Los sistemas anulares pueden incluir sistemas anulares condensados. Por ejemplo, la expresión "carbociclo de 9-10 miembros" se refiere a sistemas anulares carbocíclicos bicíclicos condensados 5,6 ó 6,6, que pueden ser saturados, insaturados o aromáticos. También se refiere a un fenilo condensado con un grupo carbocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de dichos grupos incluyen naftilo, 1,2,3,4 tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, y similares. Salvo que se indique o establezca lo contrario, un sistema anular descrito no está sustituido.

El término "halógeno", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Un grupo halógeno preferido es flúor.

La expresión "grupo protector" se refiere a un grupo químico adecuado que se

puede unir a un grupo funcional y eliminar en una etapa posterior para dejar al descubierto el grupo funcional intacto. Describen ejemplos de grupos protectores adecuados para diferentes grupos funcionales T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d Ed., John Wiley and Sons (1991 and later editions); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995). La expresión "grupo protector de hidroxilo", como se emplea en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, incluye Ac, CBZ, y diferentes grupos protectores de hidroxilo familiares para el experto en la técnica incluyendo los grupos a los que se hace referencia en Greene.

Los términos "tratar", y "tratamiento", como se emplean en esta memoria en el contexto de usar los compuestos de la presente invención, salvo que se indique lo contrario, significan: invertir, aliviar, inhibir el avance, o prevenir parcial o completamente el trastorno o estado al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o estado. "Prevenir" significa tratar antes de que se produzca una infección.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto activo en cualquier forma adecuada para la administración eficaz a un sujeto, por ejemplo, una mezcla del compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que se puede administrar a un sujeto junto con un compuesto en una composición farmacéutica. El vehículo no debe destruir la actividad farmacológica del compuesto y no debe ser tóxico cuando se administra en dosis suficientes para liberar una cantidad terapéutica del compuesto.

Abreviaturas: Salvo que se indique lo contrario, a lo largo de este documento se aplican las siguientes abreviaturas:

Ac:	acetilo
AUC:	área bajo la curva
Bn:	bencilo
Bz:	benzoilo
Bzh:	bencidrilo
BOC:	terc-butiloxycarbonilo
CBZ:	Benciloxycarbonilo
CDI:	carbonyldiimidazol
DAST:	trifluoruro de (dietilamino)sulfuro

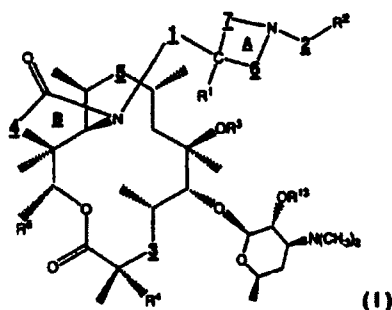
185

	DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM:	diclorometano
	DIEA:	diisopropiletilamina
	DMAP:	dimetilaminopiridina
5	DMF:	dimetilformamida
	DMSO:	dimetilsulfóxido
	EDC:	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	eq.	equivalentes
	EtOAc:	EtOAc
10	EtOH:	etanol
	HCl:	ácido clorhídrico
	HOBt:	N-hidroxibenzotriazol
	HPLC:	cromatografía líquida de alta eficacia
	IBX:	1-óxido de la 1 -hidroxi- 1,2-benciodoxol-3 (1H)-ona
15	IPA:	alcohol isopropílico
	IPE:	éter diisopropílico
	KHMDS:	hexametildisilazida de potasio
	CL-EM:	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	MeCN:	acetonitrilo
20	MeOH:	Metanol
	CMI:	concentración mínima inhibidora
	EM:	espectrometría de masas. Todas las muestras en esta memoria
	se analizaron por CL-EM-electropulverización (elución con gradiente usando mezclas	
	de acetonitrilo, agua, ácido fórmico) o métodos de APCI de sonda.	
25	NaHCO ₃ :	bicarbonato sódico
	Na ₂ SO ₄ :	sulfato sódico
	NH ₄ OH:	solución de hidróxido amónico acuoso concentrada al 28-30%
	NMP:	N-metilpirrolidinona
	RMN:	espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Todas las
30	muestras en esta memoria se experimentaron a 400 MHz (Varian instruments)	
	PCR:	reacción en cadena de la polimerasa
	RP-HPLC:	cromatografía líquida de alta eficacia de fase inversa
	RT:	RT o aproximadamente RT
	SGC:	cromatografía en gel de sílice
35	TEA:	triethylamina

TFA: ácido trifluoroacético
THF: tetrahidrofurano

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



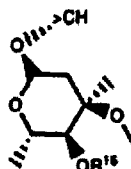
5

en la que:

el dirradical 1 está ausente, $>CH_2$ o es $>C(CH_3)H$;

el dirradical 2 es $-C(O)(CH_2)_m-$, $-S(O)_2(CH_2)_m-$, $-S(O)_2N(R^6)-$, $-(C(R^6)(R^7))_m-$, $-C(O)O(CHR^{20})_m-$, o $-C(O)N(R^6)-$, en los que m es un número entero de 0 a 3;

10 el dirradical 3 es $>C(O)$, $>CH(OC(O)R^{14})$, $>CH(OC(O)N(R^{14})R^{15})$,
 $>CH(OC(O)OR^{15})$, $>CH(OC(O)CH(N(R^{14})R^{15})(CR^aR^b)_nAr)$,
 $>CH(OC(O)CH(N(R^{14})R^{15})R^{14})$, $>CH(OC(O)C(=NOR^{14})(CR^aR^b)_nAr)$,
 $>CH(OC(O)C(=NOR^{14})R^{14})$, $>CH(OC(O)(CR^aR^b)_nAr)$, $>CH(OC(O)(CR^aR^b)_n$,
 $N(CR^aR^b)_nArR^{14})$, o:



15

en los que n es un número entero de 0 a 5.

el dirradical 4 es $>O$ o $>NR^{10}$, con la condición de que cuando el dirradical 3 no es $>C(O)$, el dirradical 4 es $>O$;

20 el dirradical 5 es $>C(O)$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $>CH(N(R^8)R^9)$, $>C(=NC(O)R^{19})$, o
 $>C(=NOR^{19})$;

el dirradical 6 es $-(C(R^c)(R^d))_x-$, en el que x es un número entero de 0 a 5;

el dirradical 7 es $-(C(R^c)(R^e))_y-$, en el que y es un número entero de 0 a 5; con la condición de que la suma de x+y sea de 1 a 5;

25 R^1 es H, OH, F, o alquilo (C_1-C_6), con la condición de que cuando el dirradical 1 está ausente, R^1 es H; R^2 es H o Ar ;

R^3 es alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), o alquino (C_2-C_6), cualquiera de los cuales puede estar sustituido con Ar ; R^4 es H o F, con la condición de que cuando el

- dirradical, 3 no es $>C(O)$, R^4 es H; cada R^5 y R^{20} es independientemente alquilo (C_1-C_6);
 cada R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), o
 heterociclo de 4-6 miembros; en los que cualquiera de ellos, excepto el H, puede estar
 sustituido con 1 a 3 de los sustituyentes del Grupo S; en los que independientemente
 5 dichos alquilo (C_1-C_{12}) y alquenilo (C_2-C_{12}) pueden tener de 1 a 2 carbonos
 independientemente sustituidos por dirradicales del Grupo T; y en los que
 independientemente hasta una pareja de R^6/R^7 , junto con el carbono al que están
 unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros; con la condición de
 que no más de un total de dos de los grupos R^6 y R^7 sean distintos de H.
- 10 R^8 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), $-C(O)$ -alquilo(C_1-C_6), o $-S(O_2)$ -
 alquilo(C_1-C_6), cualquiera de los cuales, excepto el H, puede estar sustituido con 1 a 3
 sustituyentes del Grupo S;
 R^9 es H o -alquilo (C_1-C_6), el cual puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 del Grupo S;
- 15 R^{10} es H o alquilo (C_1-C_6);
 cada R^{11} y R^{12} es independientemente (a) H, alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}),
 alquinilo (C_2-C_{12}), cualquiera de los cuales, excepto el H, puede tener un carbono
 sustituido por $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-N$ (carbo o heterociclo de 4-10 miembros), $-O-$, $-S-$,
 $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$, y en los cuales los R^{11} y R^{12} anteriores, junto con el átomo al que
 20 están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, o (b) heterociclo de 9-10
 miembros, carbociclo de 9-10 miembros, heterociclo de 4-6 miembros, o carbociclo de
 4-6 miembros, en los que cualquiera de (a) y (b), excepto el H, puede estar sustituido
 independientemente con 1 a 3 de: Cl, F, OH, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3),
 oxo, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halógeno, o alcoxi (C_1-C_3)-alquilo(C_1-
 25 C_3);
 cada R^{13} y R^{16} es independientemente H, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), $-C(O)\underline{Ar}$,
 (fenil)(alquilo(C_1-C_6)) $_2$ Si-, o (alquilo(C_1-C_6)) $_3$ Si-;
 cada R^{14} y R^{15} es independientemente H o alquilo (C_1-C_{10}); en el que el alquilo
 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes del Grupo S; en los que
 30 independientemente de 1 a 2 carbonos del alquilo pueden estar sustituidos por
 dirradicales del Grupo T; y en los que independientemente cada pareja R^{14}/R^{15} , junto
 con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros;
 R^{17} es OR^{19} , $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), o $-C(O)$ (carbo o heterociclo de 4-10
 miembros);
- 35 R^{19} es H, carbo o heterociclo de 4-10 miembros, -alquilo (C_1-C_6), o -alquil(C_1-

189

C₆)-(carbo o heterociclo de 4-10 miembros), cualquiera de los cuales puede tener un carbono del alquilo sustituido por -NH-, -N(CH₃)-, -N(carbo o heterociclo de 4-10 miembros), -O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂-; y los cuales, excepto el H, pueden estar sustituidos con 1 a 3 de: Cl, F, OH, alcoxi (C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)-alcoxi(C₁-C₃), oxo, alquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃) sustituido con halógeno, o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₃);

5 cada R^a y R^b es independientemente H o alquilo (C₁-C₆); en el que el alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 de los sustituyentes del Grupo S; en el que independientemente de 1 a 2 carbonos del alquilo pueden estar sustituidos por dirradicales del grupo T; y en el que independientemente cada pareja R^a/R^b junto con el
10 carbono al que están unidos pueden formar un anillo de 3 a 10 miembros.

cada grupo R^c es independientemente H, F, Cl, alquilo (C₁-C₃), hidroxi, alcoxi (C₁-C₃), o CN, con la condición de que cuando x del dirradical 6 es de 2 a 5, sólo un grupo R^c puede ser distinto de H.

Cada grupo R^d y R^e es H, excepto que hasta un grupo R^d junto con un grupo R^e
15 puede formar un enlace carbono-carbono sencillo puente o dirradical alquilo (C₁-C₃) puente, tal que el anillo A sea bicíclico;

cada Ar es independientemente (a) heterociclo de 9-10 miembros, (b) carbociclo de 9-10 miembros, (c) heterociclo de 4-6 miembros, o (d) carbociclo de 4-6 miembros, en el que (c) o (d) pueden estar sustituidos con heterociclo de 4-6 miembros
20 o carbociclo de 4-6 miembros; en el que cualquiera de los sistemas anulares Ar anteriores puede estar sustituido con 1 a 3 de los sustituyentes del Grupo S;

los sustituyentes del Grupo S son: nitro, halógeno, hidroxi, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, CN, CHO, alcoxi(C₁-C₃)-alcoxi(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₃), oxo, alcanilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₁₀), alquino (C₂-C₁₀), heterociclo o carbociclo
25 de 4-10 miembros, alquilo (C₁-C₆) sustituido con hidroxi, -C(O)R¹¹, -C(O)(heterociclo de 4-10 miembros), -C(O)(carbociclo de 4-10 miembros), -C(O)₂(heterociclo de 4-10 miembros), -O(carbociclo de 4-10 miembros), -O(heterociclo de 4-10 miembros), -C(O)₂(carbociclo de 4-10 miembros), -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -OC(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -SO₂NR¹¹R¹², -S(O)_pR¹¹,

30 en los que p es 0 a 2, y alcoxi (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con CN; y en los casos en los que los sustituyentes del Grupo S sustituyen un carbono no aromático, el Grupo S también puede ser =N-NR¹¹R¹², =N-(heterociclo de 4-10 miembros), =N-(carbociclo de 4-10 miembros), =N-NHC(O)R¹¹, =N-NHC(O)NR¹¹R¹², -N(R¹¹)SO₂R¹², o =N-R¹⁷; en los que cualquiera de los grupos heterocíclicos o carbocíclicos pueden estar
35 sustituidos con Cl, F, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), oxo, o CN.

el Grupo de dirradicales T son: -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(alquilo(C₁-C₆))- ,
-NH-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N Ar-, y -OC(O)O-.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

5

el dirradical 1 está ausente o es -CH₂-;

el dirradical 2 es -CH(R⁶)-, -C(O)O-, -C(O)N(R⁶)-, -C(O)(CH₂)_m-, -S(O)₂(CH₂)_m-,

en los que m es 0 a 2;

el dirradical 3 es >C(O);

el dirradical 4 es >O;

10

el dirradical 5 es >C(O) o >C(=NOR¹⁹);

el dirradical 6 es -(CH₂)_x-, en el que x es de 0 a 4; el dirradical 7 es -(CH₂)_y-, en
el que y es de 0 a 4; con la condición de que la suma de x+y sea de 2 a 4;

R¹ es H, OH, o metilo;

15 cada R¹¹ y R¹² independientemente es H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), o
alquino (C₂-C₆), los cuales, excepto el H, pueden estar sustituidos con 1 a 2 de: Cl, F,
OH, alcoxi (C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)-alcoxi(C₁-C₃), oxo, alquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃)
sustituido con halógeno, o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₃);

R¹³ es H;

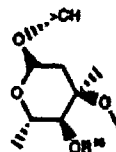
20 R¹⁹ es H o alquilo (C₁-C₆) que puede estar interrumpido con 1 a 3 átomos de
oxígeno, e independientemente puede estar sustituido con carbo o heterociclo de 4-10
miembros;

25 cada Ar es independientemente (a) heterociclo de 9-10 miembros, (b)
carbociclo de 9-10 miembros, (c) heterociclo de 4-6 miembros, o (d) carbociclo de 4-6
miembros, en el que (c) o (d) puede estar sustituido con heterociclo de 4-6 miembros o
carbociclo de 4-6 miembros; en los que los sistemas anulares anteriores pueden estar
30 sustituidos con 1 a 2 de: CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, nitro, Cl, F, Br, hidroxilo, alquilo (C₁-
C₆), CN, CHO, alcoxi(C₁-C₃)-alcoxi(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₃), oxo, alcanoilo
(C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con hidroxilo,
-C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, C(O)N(R¹¹)R¹²-, -OC(O)N(R¹¹)R¹²-, -NHC(O)R¹¹,
-N(R¹¹)R¹²-, -N(R¹¹)SO₂R¹²-, -SO₂N(R¹¹)R¹²-, -S(O)_pR¹¹, en los que p es 0 a 2, o alcoxi (C₁-
C₆) opcionalmente sustituido con CN.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que:

35 el dirradical 2 es >CH(R⁶)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -C(O)(CH₂)_m-, -S(O)₂(CH₂)_m-,
en los que m es de 0 a 2;

el dirradical 3 es $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})$, $>\text{CHOC}(\text{O})\text{OR}^{15}$,
 $>\text{CHOC}(\text{O})\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})((\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, $>\text{CHOC}(\text{O})\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})\text{R}^{14}$,
 $>\text{CHOC}(\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^{14})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$, $>\text{CHOC}(\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^{14})\text{R}^{14}$, $>\text{CHOC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar}$,
 o:



5

el dirradical 4 es $>\text{O}$;

el dirradical 5 es $>\text{C}(\text{O})$ o $>\text{C}(=\text{NOR}^{19})$;

el dirradical 6 es $-(\text{CH}_2)_x$, en el que x es de 0 a 4; el dirradical 7 es $-(\text{CH}_2)_y$, en el
 que y es de 0 a 4; y en los que la suma de x+y es de 2 a 4;

10 R^1 es H, OH, o metilo;

R^3 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), o alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), cualquiera de los
 cuales puede estar sustituido con Ar; cada R^{11} y R^{12} es independientemente H, alquilo
 ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), o alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$);

R^{13} y A^{16} son ambos H;

15 cada R^{14} y R^{15} es independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) del cual de 1 a 3
 unidades metileno se pueden sustituir por O, S, S(O), S(O)₂, C(O), o NH;
 independientemente cada pareja $\text{R}^{14}/\text{R}^{15}$, junto con el átomo al que están unidos,
 pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, y dicho anillo de 3 a 8 miembros puede
 estar sustituido con Ar o con 1 a 2 sustituyentes del Grupo S;

20 R^{19} es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) que puede estar interrumpido con 1 a 3 átomos de
 oxígeno, e independientemente puede estar sustituido con carbo o heterociclo de 4-10
 miembros; y

los sustituyentes del grupo S son: nitro, Cl, F, Br, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂,
 hidroxilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CN, CHO, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$),
 25 C₃), oxo, alcanilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido
 con hidroxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$, en los que p es de 0
 a 2, y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con CN.

30 4. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que:

el dirradical 2 es $>\text{CH}(\text{R}^6)$;

el dirradical 5 es $>\text{C}(\text{O})$;

R^3 es metilo;

R⁵ es etilo;

R⁶ es H o alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido con OH o alcoxi (C₁-C₃).

5

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, ó 4, en el que:
el dirradical 1 está ausente o es metileno;

el dirradical 6 es -(CH₂)_x-, en el que x es de 0 a 3;

el dirradical 7 es -(CH₂)_y-, en el que y es de 0 a 3; y en los que la suma de x+y es de 2 a 3;

R¹ es H; y

10

R⁶ es H o alquilo (C₁-C₃).

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5, en el que:
el dirradical 1 está ausente;

15 R² es (a) heterociclo o carbociclo de 9-10 miembros o (b) heterociclo o carbociclo de 4-6 miembros, en el que (b) puede estar sustituido con heterociclo o carbociclo de 4-6 miembros; y R² puede estar sustituido con 1 a 2 de: SO₂R¹¹, alquilo (C₁-C₃) sustituido con hidroxilo, alquilo (C₁-C₃), CN, CHO, nitro, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃)-alcoxi(C₁-C₃), oxo, alcanoilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), o alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con CN; y

20

R⁶ es H o metilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, ó 4 a 6, en el que:

los dirradicales 6 y 7 son ambos metileno; y

25

R² es (a) heterociclo de 9-10 miembros, o (b) heterociclo o carbociclo de 5-6 miembros, en el que (b) está sustituido con heterociclo o carbociclo de 5-6 miembros, y en el que R² puede estar sustituido con 1 a 2 de:

30 SO₂R¹¹, alquilo (C₁-C₃) sustituido con hidroxilo, alquilo (C₁-C₃), CN, CHO, Br, Cl, F, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CHF₂, nitro, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃)-alcoxi(C₁-C₃), oxo, alcanoilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), o alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con CN.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, ó 4 a 7, en el que:

35

R² es heteroarilo de 9-10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, que

puede estar sustituido con 1 a 2 de: SO_2R^{11} , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) sustituido con hidroxilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), CN, CHO, Cl, F, CF_3 , nitro, hidroxilo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$), oxo, alcanilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_6$), o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) opcionalmente sustituido con CN.

5

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, ó 4 a 8, en el que:

R^2 es quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalino, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 10 pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirido[3,2-b]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-c]piridazinilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-benzotriazolilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrol[2,3-c]piridinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridinilo, 1H- 15 [1,2,3]triazolo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirrolo[1,2-a]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirazinilo, pirrolo[1,2-c]pirimidinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirrolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, o 1H-inden-2(3H)-sulfonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 2 de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), 20 CN, CHO, Cl, F, CF_3 , nitro, hidroxilo, oxo, alcanilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_3$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_3$), o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$).

10. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que:

el dirradical 2 es $>\text{SO}_2$;

25

el dirradical 5 es $>\text{C}(\text{O})$;

R^3 es metilo; y

R^5 es etilo;

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que:

30

el dirradical 1 está ausente o es metileno;

el dirradical 6 es $-(\text{CH}_2)_x-$, en el que x es de 0 a 3;

el dirradical 7 es $-(\text{CH}_2)_y-$, en el que y es de 0 a 3; y en el que la suma de x+y es de 2 a 3; y

R^1 es H; y

35

R^2 es (a) heterociclo o carbociclo de 9-10 miembros, o (b) heterociclo o

carbociclo de 4-6 miembros, en el que (b) puede estar sustituido con heterociclo o carbociclo de 4-6 miembros; y R^2 puede estar sustituido con 1 a 2 de: SO_2 , alquilo (C_1-C_3) sustituido con hidroxilo, alquilo (C_1-C_3), CN, CHO, Br, Cl, F, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , nitro, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), oxo, alcanilo (C_1-C_3), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6) alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con CN.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en el que:
el dirradical 1 está ausente;
los dirradicales 6 y 7 son ambos metileno; y
10 R^2 es (a) heterociclo de 9-10 miembros, o (b) heterociclo o carbociclo de 5-6 miembros, en el que (b) está sustituido con heterociclo o carbociclo de 5-6 miembros, y en el que R^2 puede estar sustituido con 1 a 2 de:
 SO_2 , alquilo (C_1-C_3) sustituido con hidroxilo, alquilo (C_1-C_3), CN, CHO, Br, Cl, F, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CHF_2 , nitro, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), oxo, alcanilo (C_1-C_3), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6) alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con CN.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que:
 R^2 es 9-heteroarilo de 9-10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, que puede estar sustituido con 1 a 2 de: SO_2R^{11} , alquilo (C_1-C_3) sustituido con hidroxilo, alquilo (C_1-C_3), CN, CHO, Cl, F, CF_3 , nitro, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_3)-alcoxi(C_1-C_3), oxo, alcanilo (C_1-C_3), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), o alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con CN.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que:
25 R^2 es quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, ftalazinilo, benzo[d]tiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazol-2,2-dioxidilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[d]isooxazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]isotiazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, 5-feniltiazolilo, 2-fenil-1,3,4-tiadiazolilo, 4-feniltiazolilo, 4-fenil-1,2,3-tiadiazolilo, 5-feniloxazolilo, 2-fenil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-fenil-1,2,4-oxadiazolilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazolilo, 1-fenil-1H-pirazolilo, 4-fenil-4H-1,2,4-triazolilo, 1-fenil-1H-1,2,4-triazolilo, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridinilo, 2-(1H-pirazol-1-il)piridinilo, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridinilo, 1H-indazolilo, 1,3-dihidrobenzo-2,2-dioxo[c]tiofenilo, 4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilo, o 2H-indazolilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 2 de alquilo (C_1-C_3), CN, CHO, Cl, F, CF_3 , nitro, hidroxilo, oxo, alcanilo (C_1-C_3), alqueno (C_2-C_3), alquino (C_2-C_3), o

alcoxi (C₁-C₃).

15. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que:
- 5 el dirradical 1 está ausente o es metilo;
- el dirradical 2 es >C(O), -C(O)N(R⁶), o -C(O)O-;
- el dirradical 5 es >C(O);
- el dirradical 6 es -(CH₂)_x-, en el que x es de 0 a 3;
- el dirradical 7 es -(CH₂)_y-, en el que y es de 0 a 3; y en los que la suma de x+y es de 2 a 3;
- 10 R³ es metilo;
- R⁵ es etilo; y
- R⁶ es H o metilo.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:
- 15 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((quinolin-5-il)-metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A,
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((quinolin-4-il)-metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A,
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1,8-naftiridin-4-il)-metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A,
- 20 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((1,5-naftiridin-4-il)-metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A,
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1R-(1,8-naftiridin-4-il)-etil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A,
- 25 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1-(quinolin-4-il)-butil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A,
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-metoxiquinolína-5-metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A,
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-metoxiquinolína-4-metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A,
- 30 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-metoxi-1,8-naftiridina-4-metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A,
- 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-bromo-1,8-naftiridina-4-metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A,
- 35 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-cloro-

- 1,8-naftiridina-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A,
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-etoxi-
1,8-naftiridina-4-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A,
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-(oxazol-
5-il)-bencenosulfonilo)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A,
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(1H-
pirazol-3-il)bencenosulfonilo)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A,
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-(1,2,3-
tiadiazol-4-il)bencenosulfonilo)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A,
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-
(quinoxalina-5-sulfonilo)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A,
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1,3-
dihidrobenceno-2,2-dioxo[c]tiofeno-5-sulfonilo)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A,
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-
metoxiquinolina-5-sulfonilo)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A,
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-
etoxiquinolina-5-sulfonilo)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A,
3-descladinosil-11,12-didesoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(3-
ciano-4-etoxibenceno-1-sulfonilo)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A,
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(4-etoxi-3-
metoxibenceno-1-sulfonilo)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A, o
3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(8-
metoxiquinoxalina-5-sulfonilo)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
16, que tiene una CMI in vitro para *S. pyogenes* que es resistente a la claritromicina de
8 µg/ml o menos.
18. La 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1R-
(1,8-naftiridin-4-il)-etil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A.
19. Un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar
una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 18 a un sujeto que lo necesite.

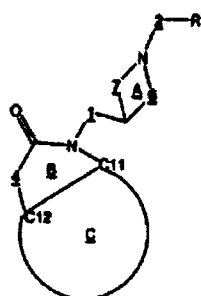
197

- 141 -

20. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la fabricación de un medicamento para tratar la infección bacteriana.

RESUMEN

Compuestos macrólidos *per se*, como se muestran a continuación y se definen en esta memoria, y su uso, p. ej., como agentes antibacterianos y antiprotozoarios en animales, incluyendo seres humanos:



También se describen métodos para preparar los compuestos, productos intermedios y sus composiciones farmacéuticas, y métodos para tratar o prevenir la enfermedad por administración de los compuestos a los sujetos que lo necesiten. Este resumen es sólo un extracto y no limita la invención.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

**NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD**

(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

199

Para:

FULLER, Grover, F., Jr.

c/o LAWRENCE, Jackie

Pfizer Inc.

MS8260-1615

Groton, CT 06340

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Sello de Recibido 4 de Diciembre de 2006, Departamento de patentes

Fecha de expedición: 29.11.2006

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32425A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/003829

Fecha de presentación internacional: 12.12.2005

Fecha de prioridad: 21.12.2004

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

200

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea- P.B. 5818 Patentlaan2
NL- 2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel.+31 70 340- 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario Autorizado: Rossi, Cinzia
Tel: +31 70 340-3322

201

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32425A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/003829
Fecha de presentación internacional: 12.12.2005
Fecha de prioridad: 21.12.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07H17/08 A61P/04 A61K31/7048
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☒ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de 1 hojas, descritas a continuación:
 - ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

202

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☒ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 01.02.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 29.11.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea- P.B. 5818 Patentlaan2
NL- 2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel.+31 70 340- 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario Autorizado: MATES VALDIVIELSO, J
Telefono No. +31 70 340-9522-

Recuadro I. Base de este informe

203

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue representado
- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
 - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 84 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1(parte), 2-20 tal como se presentaron inicialmente
1(parte) presentado por telefax el 27.06.2006

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban

más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

204

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 19 (con respecto a IA)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos.19 (IA) con respecto la aplicación industrial, en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

Ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ no fue posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto:

☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma manera aceptable para ella.

☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.

☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13 ter. 1 (a) o (b) y 13 ter.2.

☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35
(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación
industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal
declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-20
	No:	Reivindicaciones --
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones 1-20
	No:	Reivindicaciones ---

Aplicación Industrial (IA) Si: Reivindicaciones 1-18, 20
No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional.

Los defectos siguientes en la forma a el contenido del uso internacional se han observado.

Ver hoja adjunta.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

207

Ítem III

No formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Para la evaluación de la presente reivindicación 19 sobre la cuestión de si es industrialmente aplicable, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

La reivindicación 19 se relaciona con materia considerada por esta Autoridad cubierta por provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de la materia en estas reivindicaciones (Artículo 34(a) (i) del PCT) .

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: EP0945459A1
- D2: WU, Y- J. et al., Curr. Med. Chem. 2001, 8(14) , 1727- 1758.
- D3: MA, Z. et al., Curr. Med. Chem. – Agentes anti- infecciosos 2002, 1, 15-34.

1. Novedad

La presente solicitud cumple con los criterios para novedad en PCT, puesto que la materia de las reivindicaciones 1- 20 es nueva a la luz del Artículo 33(2) del PCT.

Los compuestos que constituyen la materia de estas reivindicaciones divulgan derivados de eritromicina que presentan un carbamato cíclico o urea entre los sustitutos sobre las posiciones 11 y 12. Estos compuestos difieren de aquellos divulgados en el estado de la técnica anterior (ver los antecedentes D1- D3) en los sustitutos unidos al átomo de nitrógeno sobre la posición 11, y por lo tanto los hace novedosos.

2. Nivel Inventivo

2.1 Se considera que el documento D1 representa el estado de la técnica anterior más cercano a la materia de las reivindicaciones 1- 20, y muestra una cetolida derivada a partir de la eritromicina A la cual presenta un carbamato cíclico entre las posiciones

11 y 12, cuyo átomo de nitrógeno está conectado a un anillo de piperazina por un grupo etilo (ejemplo 79) . La materia de la reivindicación 1 difiere de dicho compuesto en que el anillo saturado A de la fórmula (I) contiene un único átomo de nitrógeno, está directamente unido o mediante un enlazador de metileno a un grupo carbamato y está adicionalmente sustituido por una fracción aromática R².

2.2 El problema a resolverse por el presente invento puede considerarse como la necesidad de proporcionar antibióticos macrólidos alternativos.

2.3 La solución a este problema planteado en las reivindicaciones 1- 20 de la presente solicitud se considera que posee nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) , dado que el estado de la técnica anterior ni sugiere ni indica la combinación de las características diferenciadoras que aparecen en el párrafo 2.1 arriba, en particular la presencia de una fracción aromática R².

Ítem VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

El antecedente D1 debería identificarse en la descripción y el estado de la técnica relevante divulgado en la misma debe discutirse brevemente.

La descripción debe estar aparecer conforme con las reivindicaciones modificadas, por ejemplo en la página 2, línea 27.

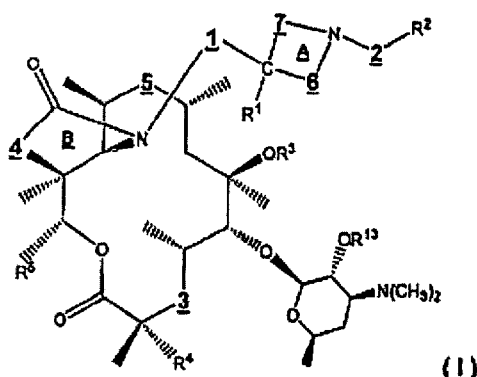
Ítem VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

El compuesto del ejemplo 16.01 no está abarcado en el alcance de las reivindicaciones, puesto que no presente un grupo aromático unido al diradical 2. Debe por lo tanto ser nombrado nuevamente como ejemplo preparativo o ejemplo comparativo.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula:

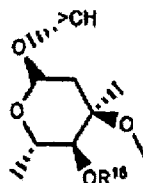


en donde:

el diradical 1 está ausente, $>\text{CH}_2$ ó $>\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}$;

el diradical 2 es $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-(\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7))_m-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CHR}^{20})_m$, ó $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, en donde m es un número entero entre 0 y 3;

el diradical 3 es $>\text{C}(\text{O})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{15})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})\text{R}^{14})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^{14})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^{14})\text{R}^{14})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})\text{R}^{14}$, ó:



en donde n es un número entero entre 0 y 5;

el diradical 4 es $>\text{O}$ ó $>\text{NR}^{10}$, con la condición que cuando el diradical 3 no sea $>\text{C}(\text{O})$, el diradical 4 sí es $>\text{O}$;

el diradical 5 es $>\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $>\text{CH}(\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9)$, $>\text{C}(=\text{NC}(\text{O})\text{R}^{19})$, ó $>\text{C}(=\text{NOR}^{19})$;

el diradical 6 es $-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^d))_x-$, en donde x es un número entero entre 0 y 5;

el diradical 7 es $-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^e))_y-$, en donde y es un número entero entre 0 y 5;

con la condición que la suma de x + y oscile entre 1 y 5;

R^1 es H, OH, F, ó alquilo (C_{1-6}), con la condición que cuando el diradical 1 esté ausente, R^1 sea H;

R^2 es Ar;

R^3 es alquilo (C_{1-6}), alqueno (C_{2-6}), ó alquino (C_{2-6}), cualquiera de los cuales puede ser sustituido por Ar;

R^4 es H ó F, con la condición que cuando el diradical 3 no sea $>\text{C}(\text{O})$, R^4 si es H;

cada R^5 y R^{20} es de manera independiente alquilo (C_{1-6});

cada R^6 y R^7 es de manera independiente H, alquilo (C_{1-12}), alqueno (C_{2-12}), ó un heterocíclico de 4 a 6 miembros; en donde cualquiera, excepto H, puedan sustituirse por 1 a 3 de los sustitutos Grupo S; independientemente en donde dicho alquilo (C_{1-12}) y alqueno (C_{2-12}) pueden tener 1 y hasta 2 carbonos reemplazados de manera independiente por diradicales del Grupo T; y en donde, de manera independiente, hasta un par R^6/R^7 , junto al carbono al cual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros; con la condición de que no más de un total de dos de los grupos R^6 y R^7 sean diferentes de H;

R^8 es de manera independiente H, alquilo (C_{1-6}), -C(O) alquilo(C_{1-6}), ó -S(O₂) alquilo(C_{1-6}), cualquiera de los cuales, excepto H, pueden sustituirse por 1 a 3 de los sustitutos del Grupo S;

R^9 es H ó alquilo (C_{1-6}), los cuales pueden sustituirse por 1 a 3 de los sustitutos del Grupo S;

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc.
MS8260-1615
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

29.11.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32425A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/003829

International filing date (day/month/year)
12.12.2005

Priority date (day/month/year)
21.12.2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

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

Rossi, Cinzia

Tel. +31 70 340-3322



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

212

Applicant's or agent's file reference PC32425A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/IB2005/003829		International filing date (day/month/year) 12.12.2005		Priority date (day/month/year) 21.12.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07H17/08 A61P31/04 A61K31/7048				
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.				
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 1 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 01.02.2006		Date of completion of this report 29.11.2006		
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 70 340-9522		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003829

213

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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
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

1-84 as originally filed

Claims, Numbers

1(part), 2-20 as originally filed
1(part) filed with telefax on 27.06.2006

- ☐ 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/IB2005/003829

21A

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. 19 (with respect to IA)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19 (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 (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic 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/IB2005/003829

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	1-20
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18, 20
	No: Claims	

25

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

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 19 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 19 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: EP0945459A1

D2: WU, Y.-J. et al., Curr. Med. Chem. 2001, 8(14), 1727-1758.

D3: MA, Z. et al., Curr. Med. Chem. - Anti-infective agents 2002, 1, 15-34.

1. Novelty

The present application meets the criteria for novelty of the PCT, because the subject-matter of claims 1-20 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

The compounds which constitute the subject-matter of these claims disclose erythromycin derivatives which present a cyclic carbamate or urea between the substituents at positions 11 and 12. These compounds differ from the ones disclosed in the prior art (see D1-D3) in

the substituents attached to the nitrogen atom at position 11, which therefore render them novel. 217

2. Inventive step

2.1 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-20, and shows a ketolide derived from erythromycin A which presents a cyclic carbamate between positions 11 and 12, whose nitrogen atom is connected to a piperazine ring by an ethyl group (example 79). The subject-matter of claim 1 differs from said compound in that the saturated ring A of formula (I) contains a single nitrogen atom, is linked directly or by a methylene linker to the carbamate group and is further substituted by an aromatic moiety R².

2.2 The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of alternative macrolide antibiotics.

2.3 The solution to this problem proposed in claims 1-20 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT), given that the prior art neither suggests or indicates the combination of the distinguishing features recited in paragraph 2.1 above, in particular the presence of an aromatic moiety R².

Re Item VII

Certain defects in the international application

Document D1 should be identified in the description and the relevant background art disclosed therein should be briefly discussed.

The description should be brought into conformity with the amended claims, as for example in page 2, line 27.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The compound of example 16.01 does not fall under the scope of the claims, as it does

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/003829

not present an aromatic group attached to diradical 2. It should be therefore renamed as preparative example or comparative example.

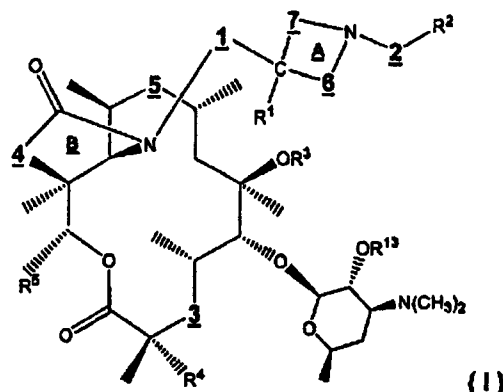
218

AMENDED SHEET (ARTICLE 34) - PCT/IB2005/003829

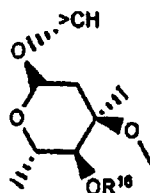
-85-

CLAIMS:

1. A compound of the formula:



wherein:

5 diradical 1 is absent, >CH₂ or >C(CH₃)H;diradical 2 is -C(O)(CH₂)_m-, -S(O)₂(CH₂)_m-, -S(O)₂N(R⁶)-, -(C(R⁶)(R⁷))_m-, -C(O)O(CHR²⁰)_m, or -C(O)N(R⁶)-, wherein m is an integer from 0 to 3;diradical 3 is >C(O), >CH(OC(O)R¹⁴), >CH(OC(O)N(R¹⁴)R¹⁵), >CH(OC(O)OR¹⁵), >CH(OC(O)CH(N(R¹⁴)R¹⁵)(CR^aR^b)_nAr), >CH(OC(O)CH(N(R¹⁴)R¹⁵)R¹⁴), >CH(OC(O)C(=NOR¹⁴)(CR^aR^b)_nAr),10 >CH(OC(O)C(=NOR¹⁴)R¹⁴), >CH(OC(O)(CR^aR^b)_nAr), >CH(OC(O)(CR^aR^b)_nN(CR^aR^b)_nAr/R¹⁴), or:

wherein n is an integer from 0 to 5;

diradical 4 is >O or >NR¹⁰, with the proviso that when diradical 3 is not >C(O), diradical 4 is >O;diradical 5 is >C(O), -C(O)NH-, -NHC(O)-, >CH(N(R⁸)R⁹), >C(=NC(O)R¹⁹), or >C(=NOR¹⁹);15 diradical 6 is -(C(R⁶)(R^d))_x-, wherein x is an integer from 0 to 5;diradical 7 is -(C(R⁶)(R^e))_y-, wherein y is an integer from 0 to 5; with the proviso that the sum of x+y is from 1 to 5;R¹ is H, OH, F, or (C₁-C₆)alkyl, with the proviso that when diradical 1 is absent, R¹ is H;R² is Ar;20 R³ is (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, or (C₂-C₆)alkynyl, any of which can be substituted by Ar;R⁴ is H or F, with the proviso that when diradical 3 is not >C(O), R⁴ is H;each R⁵ and R²⁰ is independently (C₁-C₆)alkyl;each R⁶ and R⁷ is independently H, (C₁-C₁₂)alkyl, (C₂-C₁₂)alkenyl, or 4-6 membered heterocyclic;

wherein any of which, except H, can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents; independently

25 wherein said (C₁-C₁₂)alkyl and (C₂-C₁₂)alkenyl can have 1 to 2 carbons independently replaced by Group T diradicals; and wherein independently up to one R⁶/R⁷ pair, together with the carbon to which they are attached, can form a 3 to 8 membered carbocyclic ring; with the proviso that no more than a total of two of the R⁶ and R⁷ groups are other than H;R⁸ is independently H, (C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl, or -S(O₂)(C₁-C₆)alkyl, any of which, except

30 H, can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents;

R⁹ is H or (C₁-C₆)alkyl, which can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents;



FACSIMILE

COPY

NOTICE OF CONFIDENTIALITY

This transmission is intended only for the use of the Addressee and may contain information that is: 1. Subject to attorney/client privilege; 2. Attorney work product; or 3. Confidential. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that any dissemination, distribution or copying of the information contained in this facsimile is strictly unauthorized and prohibited. If you have received this facsimile in error, please notify us immediately by collect telephone to the sender named below.

DATE: June 27, 2006

TO: International Preliminary Examination Authority NUMBER OF PAGES: 5 (including coversheet)
Authorized Officer: Lafitte-De Jong S M F

FAX NO: (+31-70) 340-3016

FROM: Frank W. Forman
PFIZER INC.
PATENT DEPARTMENT
EASTERN POINT ROAD
GROTON, CT 06340
(860) 715-5669

RE: Int'l Appln. No. PCT/IB2005/003829
Int'l Filing Date: 12 December 2005
Our reference: PC32425A

FACSIMILE NO.: (860) 441-5221

FACSIMILE UNIT: PITNEY BOWES 2050

Attached please find:

- 1) Article 34 Response and Amendment.

Sincerely,


Frank W. Forman

FWF/kds

IN THE WIPO INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION AUTHORITY

INT'L APPLICATION NO.: PCT/IB2005/003829

INT'L FILING DATE: 12 December 2005

PRIORITY DATE: 21 December 2004

APPLICANT: Pfizer Products Inc.

TITLE: Macrolides

AUTHORIZED OFFICER: Lafitte-De Jong S M F

COPY

International Preliminary Examination Authority
European Patent Office
PB 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Filed by Facsimile to: (+31-70) 340-3016

ARTICLE 34 RESPONSE AND AMENDMENT

Applicant filed a Demand for International Preliminary Examination on 2 January 2006. Applicant hereby responds, under Article 34, to the International Search Report and Written Opinion (WO) of the International Searching Authority, mailed 28 March 2006.

The WO indicates that claims 6-9, 11-14, 16, and 18 satisfy the novelty and inventive step standards, and indicates that claims 1-5, 10, 15, 17, 19, and 20 are novel but lack inventive step (Box No. V). The WO finds that the problem to be solved is the provision of alternative macrolide antibiotics, and regards EP 0 945 459 A1 ("D1") as the closest prior art. In particular, Example 79 of D1 is relied upon, which includes an 11-12 cyclic carbamate linked to a piperazine ring by an ethylene group. It is asserted that structural similarity thereto would motivate the replacement of a piperazine ring with a piperidine ring and modification of the linker length to render the claimed invention obvious and without inventive step.

Applicant respectfully disagrees with the analysis and conclusions of the WO, as explained below. An Amended Sheet is also submitted to replace page 85 of the application.

First, it is respectfully noted that each of claims the cited 2 to 4, 10, and 15 (among others) requires, *inter alia*, the existence of a substituent referred to as diradical 2. Thus, at least with respect to these claims, there are differences between the applied art and the claims that were not recognized or considered in the WO. D1 does not disclose or suggest,

inter alia, these features. In order to attain the claimed invention, one would have had to make not only the modifications proposed in the WO, but to at least include the claimed diradical 2. For at least this reason, Applicant respectfully submits that the conclusions of the WO were improper at least as to claims 2 to 4, 10, and 15. 

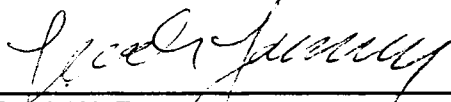
Moreover, the WO does not recognize or consider, *inter alia*, that D1 does not disclose or suggest the claimed compound wherein diradical 3 (position C3) is carbonyl. In contrast, D1, generically and including its numerous examples, is limited to those compounds having substituent A as described therein. Thus, e.g., Example 79 of D1 contains a 3-O(2-pyridyl)acetyl substituent. Accordingly, at least with respect to claim 2, there are differences between the applied art and the claims that were not recognized or considered in the WO. For at least this reason, Applicant respectfully submits that the conclusions of the WO were improper at least as to claim 2.

Turning to the assertions contained in the WO, Applicant respectfully submits that only hindsight could allow the conclusion that structural similarity between D1 and the claims would motivate the proposed modifications. This is true when one considers D1 in its entirety, including Example 79. Especially in the case of macrolides, such as those of D1, there are myriad possible modifications and numerous positions. Moreover, D1 specifically discloses that "n" is an integer from 1-4. Thus, whereas Example 79 includes an ethylene linker, D1 as a whole teaches that ethylene is the shortest of a wide available range of linkers, especially when considering the available R⁵ and R⁶ portions of the D1 linker. In contrast, there is no suggestion of an absent or methylene linker. Moreover, while Example 79 includes a piperazine ring attached to the linker, D1 as a whole teaches that if "W" is a carbon atom, R¹⁵ and R¹⁶ contribute to forming a fused ring. Thus, contrary to the claims and contrary to suggesting merely replacing a nitrogen with a carbon, as proposed in the WO, D1 more specifically teaches that a fused ring is formed when W is carbon. In summary, Applicant respectfully submits that the assertion of structural similarity in D1 as the basis for the WO is refuted by the lack of suggestion therein of the claimed invention based on a consideration of D1 as a whole, including the examples, especially in view of the myriad possible molecular modifications.

Notwithstanding the foregoing, Applicant believes that the conclusions of the WO are nonetheless moot in view of the Amended Sheet, attached hereto, whereby claim 1 is amended to require that R^2 is Ar. Applicant has set forth a number of reasons that the WO conclusions are incorrect, and naturally does not concede that the applied art renders any of the original or amended claims unpatentable. 23

Date: 27 June 06

Respectfully submitted,

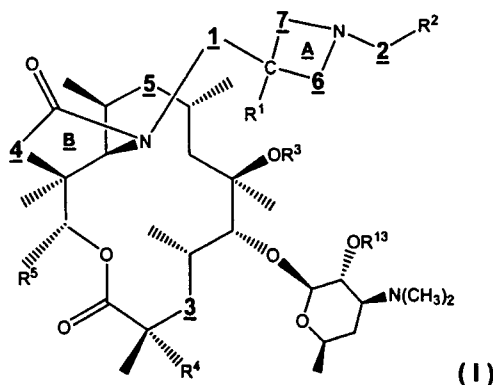


Frank W. Forman
Attorney for Applicant
USPTO Reg. No. 42527

Pfizer Inc. - Patent Department
MS 8260-1611 Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340 USA
Frank.W.Forman@Pfizer.com

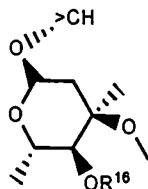
CLAIMS:

1. A compound of the formula:



wherein:

- 5 diradical 1 is absent, $>\text{CH}_2$ or $>\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}$;
 diradical 2 is $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-(\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7))_m-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CHR}^{20})_m$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, wherein m is an integer from 0 to 3;
 diradical 3 is $>\text{C}(\text{O})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{15})$,
 $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15})\text{R}^{14})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^{14})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$,
 10 $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^{14})\text{R}^{14})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})$, $>\text{CH}(\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{N}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{Ar})\text{R}^{14}$, or:



wherein n is an integer from 0 to 5;

- diradical 4 is $>\text{O}$ or $>\text{NR}^{10}$, with the proviso that when diradical 3 is not $>\text{C}(\text{O})$, diradical 4 is $>\text{O}$;
 diradical 5 is $>\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $>\text{CH}(\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9)$, $>\text{C}(=\text{NC}(\text{O})\text{R}^{19})$, or $>\text{C}(=\text{NOR}^{19})$;
 15 diradical 6 is $-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^d))_x-$, wherein x is an integer from 0 to 5;
 diradical 7 is $-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^e))_y-$, wherein y is an integer from 0 to 5; with the proviso that the sum of $x+y$ is from 1 to 5;

- R^1 is H, OH, F, or $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, with the proviso that when diradical 1 is absent, R^1 is H;
 R^2 is Ar;
 20 R^3 is $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkenyl}$, or $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkynyl}$, any of which can be substituted by Ar;
 R^4 is H or F, with the proviso that when diradical 3 is not $>\text{C}(\text{O})$, R^4 is H;
 each R^5 and R^{20} is independently $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;
 each R^6 and R^7 is independently H, $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_{12})\text{alkenyl}$, or 4-6 membered heterocyclic;
 wherein any of which, except H, can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents; independently
 25 wherein said $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyl}$ and $(\text{C}_2-\text{C}_{12})\text{alkenyl}$ can have 1 to 2 carbons independently replaced by Group T diradicals; and wherein independently up to one R^6/R^7 pair, together with the carbon to which they are attached, can form a 3 to 8 membered carbocyclic ring; with the proviso that no more than a total of two of the R^6 and R^7 groups are other than H;
 R^8 is independently H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, or $-\text{S}(\text{O}_2)(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, any of which, except
 30 H, can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents;
 R^9 is H or $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, which can be substituted by 1 to 3 of the Group S substituents;

229



No. 07-062881- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:35:37 Dep: 2020 NULCREACIONLS
Tipo: PATENTE YI Nivel: 379 FASENACIONALII
4141 PRESENTACION Folios: 224

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 ☐

Fdo B

Firma Responsable

Fecha 21-JUN-7

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