



No. 07-123400-00000-0000

Fecha: 2007-11-22 10:49:55 Dep. 2020 NUCLEACION
Ley 11 PATENTE L/8 5TR FASE NACIONAL
Art. 41 PRESENTACION Folios: 175

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000179

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER INC.

Dirección: 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017, E. U. A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: 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/US2006/017672

Fecha

Mayo 8, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/127252

Fecha

Noviembre 30, 2006

6

Título (54) COMPUESTOS DE MOTILIDA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/70, C07H 17/08

AGIP1/A

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

US

US

(32) Fecha

Mayo 24, 2005

Septiembre 8, 2005

Diciembre 8, 2005

Mayo 2, 2006

(31) Número de Solicitud

60/684.612

60/715.406

60/748.898

11/416.519

9

Comprobante de pago No. 07-92.218

Fecha

Noviembre 14, 2007

0

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. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 06-059.278

☐

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.

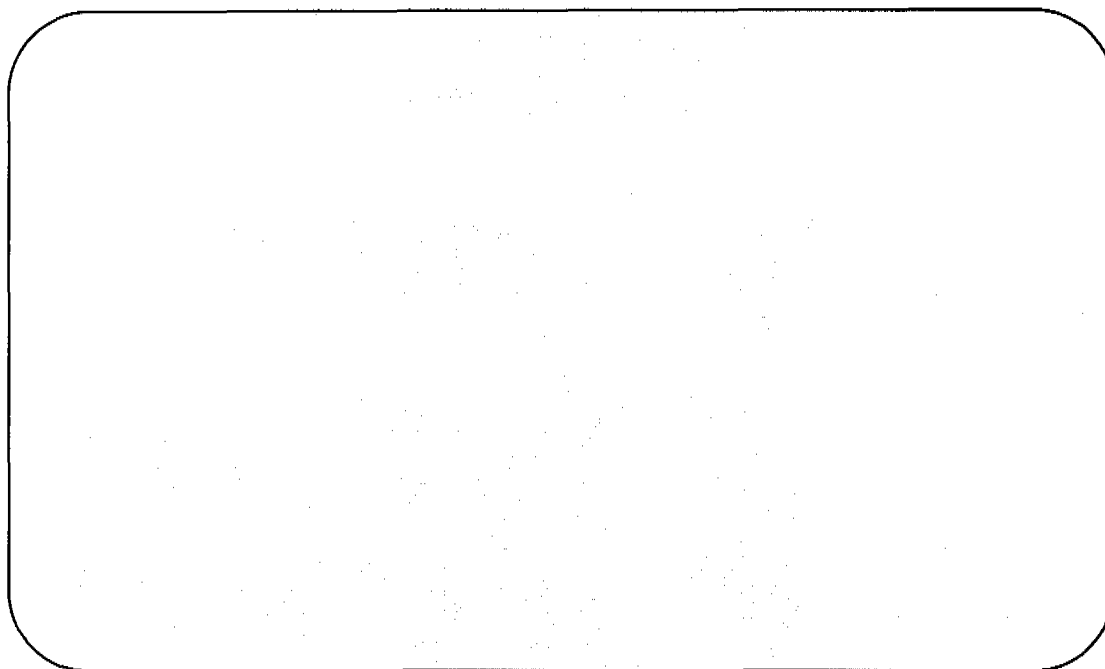
☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2006/017672

YAOQUAN LIU,

3832 Bay Center Place,
Hayward, CA 94545
United States of America
Nationality: China

CHRISTOPHER CARRERAS,

3832 Bay Center Place,
Hayward, CA 94545
United States of America
Nationality: United States of America

DAVID C. MYLES,

3832 Bay Center Place,
Hayward, CA 94545
United States of America
Nationality: United States of America

YONG LI,

3832 Bay Center Place,
Hayward, CA 94545
United States of America
Nationality: United States of America

SIMON JAMES SHAW,

3832 Bay Center Place,
Hayward, CA 94545
United States of America
Nationality: United Kingdom

HONG FU,

3832 Bay Center Place,
Hayward, CA 94545
United States of America
Nationality: United States of America

YUE CHEN,

3832 Bay Center Place,
Hayward, CA 94545
United States of America
Nationality: China

HAO ZHENG,

3832 Bay Center Place,
Hayward, CA 94545
United States of America
Nationality: China

4
~~4~~

YANDONG LI,
3832 Bay Center Place,
Hayward, CA 94545
United States of America
Nationality: China

MARK A. BURLINGAME,
3832 Bay Center Place,
Hayward, CA 94545
United States of America
Nationality: United States of America

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 92,219
FECHA : NOVIEMBRE 14 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67993470	13/11/2007	6,575,000.00

***** CONCEPTO *****

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

MON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

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

Poder

El suscrito,

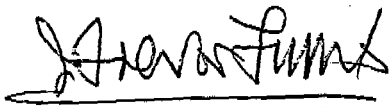
Pfizer Inc.

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

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

Signature/Firma:



Date/Fecha: July 14, 2003

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
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. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

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

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

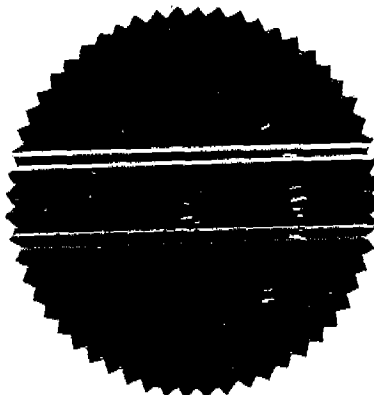
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Exbury in Surrey

This *14th* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



9

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 **K Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **17 July 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



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.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 November 2006 (30.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/127252 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/70 (2006.01) **C07H 17/08** (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/017672

(22) International Filing Date: 8 May 2006 (08.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/684,612 24 May 2005 (24.05.2005) US
60/715,406 8 September 2005 (08.09.2005) US
60/748,898 8 December 2005 (08.12.2005) US
11/416,519 2 May 2006 (02.05.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **KOSAN BIOSCIENCES INCORPORATED** [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LIU, Yaoquan** [CN/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). **CARRERAS, Christopher** [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). **MYLES, David, C.** [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). **LI, Yong** [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). **SHAW, Simon, James** [GB/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). **FU, Hong** [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). **CHEN, Yue** [CN/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). **ZHENG, Hao** [CN/US];

3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). **LI, Yandong** [CN/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). **BURLINGAME, Mark, A.** [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US).

(74) Agent: **CHAO, Yuan**; Kosan Biosciences Incorporated, 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (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.

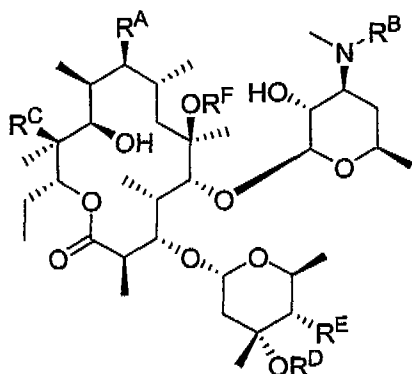
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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



(57) Abstract: Compounds having a structure according to formula (I) where R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , and R^F are as defined herein, are useful as prokinetic agents.

MOTILIDE COMPOUNDS

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

[0001] This invention relates to agents for the treatment of gastrointestinal motility disorders and methods for their preparation and use.

BACKGROUND OF THE INVENTION

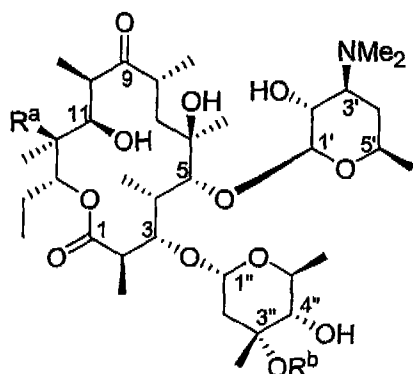
[0002] Gastrointestinal ("GI") motility regulates the orderly movement of ingested material through the gut to ensure adequate absorption of nutrients, electrolytes, and fluids. Proper transit of the GI contents through the esophagus, stomach, small intestine, and colon depends on regional control of intraluminal pressure and several sphincters, which regulate their forward movement and prevent back-flow. The normal GI motility pattern may be impaired by a variety of circumstances, including disease and surgery.

[0003] GI motility disorders include gastroparesis and gastroesophageal reflux disease ("GERD"). Gastroparesis, whose symptoms include stomach upset, heartburn, nausea, and vomiting, is the delayed emptying of stomach contents. GERD refers to the varied clinical manifestations of the reflux of stomach and duodenal contents into the esophagus. The most common symptoms are heartburn and dysphasia, with blood loss from esophageal erosion also known to occur. Other examples of GI disorders in which impaired GI motility is implicated include anorexia, gall bladder stasis, postoperative paralytic ileus, scleroderma, intestinal pseudoobstruction, irritable bowel syndrome, gastritis, emesis, and chronic constipation (colonic inertia).

[0004] Motilin is a 22-amino acid peptide hormone secreted by endocrine cells in the intestinal mucosa. Its binding to the motilin receptor in the GI tract stimulates GI motility. The administration of therapeutic agents that act as motilin agonists ("prokinetic agents") has been proposed as a treatment for GI disorders.

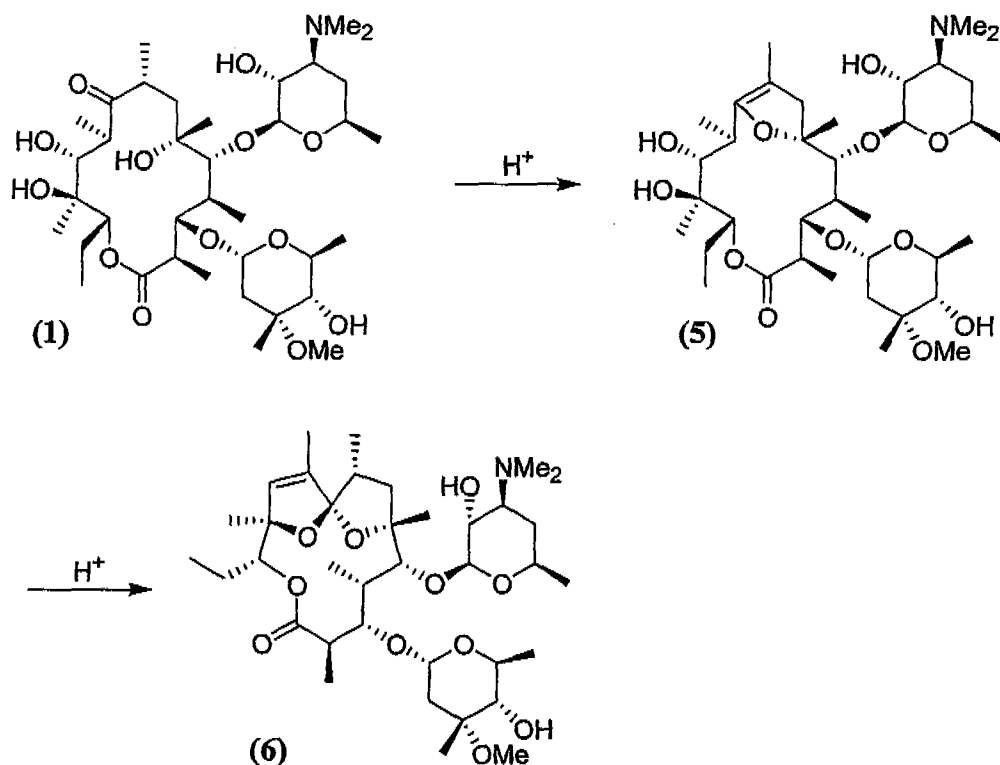
[0005] The erythromycins are a family of macrolide antibiotics made by the fermentation of the Actinomycetes *Saccharopolyspora erythraea*. Erythromycin A, a commonly used antibiotic, is the most abundant and important member of the family. (In the erythromycins, the 16-member lactone ring is referred to as the macrolactone or aglycone

portion of the molecule and the glycosidic residues pendant from the carbon at positions 3 and 5 are referred to as the cladinose and desosamine residues, respectively.)



- | | | |
|--------------------|-------------------|-------------------|
| (1) Erythromycin A | $R^a = \text{OH}$ | $R^b = \text{Me}$ |
| (2) Erythromycin B | $R^a = \text{H}$ | $R^b = \text{Me}$ |
| (3) Erythromycin C | $R^a = \text{OH}$ | $R^b = \text{H}$ |
| (4) Erythromycin D | $R^a = \text{H}$ | $R^b = \text{H}$ |

[0006] The side effects of erythromycin A include nausea, vomiting, and abdominal discomfort. These effects have been traced to motilin agonist activity in erythromycin A (1) and, more so, its initial acid-catalyzed degradation product (5). (The secondary degradation product, spiroketal (6), is inactive.)



[0007] Spurred by the discovery of motilin agonist activity in erythromycin A and degradation product 5, researchers have endeavored to discover new motilides, as macrolides with prokinetic activity are called. Much of the research has centered on generating new erythromycin analogs, either via post-fermentation chemical transformation of a naturally

13
13

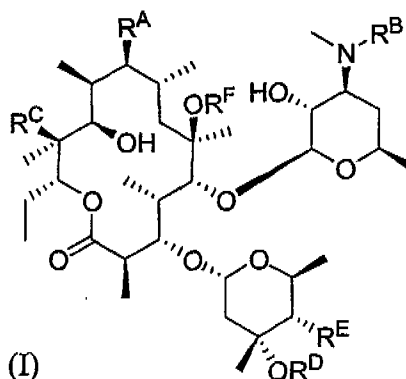
produced erythromycin or via modification (including genetic engineering) of the fermentation process. Illustrative disclosures relating to motilides include: Omura *et al.*, US 5,008,249 (1991) and US 5,175,150 (1992); Harada *et al.*, US 5,470,961 (1995); Freiberg *et al.*, US 5,523,401 (1996); US 5,523,418 (1996); US 5,538,961 (1996); and US 5,554,605 (1996); Lartey *et al.*, US 5,578,579 (1996); US 5,654,411 (1997); US 5,712,253 (1998); and US 5,834,438 (1998); Koga *et al.*, US 5,658,888 (1997); Miura *et al.*, US 5,959,088 (1998); Premchandran *et al.*, US 5,922,849 (1999); Keyes *et al.*, US 6,084,079 (2000); Ashley *et al.*, US 2002/0025936 A1 (2002); Ashley *et al.*, US 2002/0094962 A1 (2002); Carreras *et al.*, US 2002/0192709 A1 (2002); Ito *et al.*, JP 60-218321 (1985) (corresponding Chemical Abstracts abstract no. 104:82047); Santi *et al.*, US 2004/138150 A1 (2004); Carreras *et al.*, US 2005/0113319 A1 (2005); Carreras *et al.*, US 2005/0119195 A1 (2005); Liu *et al.*, US 2005/0256064 A1 (2005); Omura *et al.*, *J. Antibiotics* 1985, **38**, 1631-2; Faghih *et al.*, *Biorg. & Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 805-810; Faghih *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 3402-3408; Faghih *et al.*, *Synlett.*, Jul. 1998, 751; and Lartey *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 1793-1798.

[0008] Also potentially pertinent to the present invention are erythromycin scaffold compounds having a derivatized ether oxygen or nitrogen at the 9-position, even where such compounds are not motilin agonists, illustrative disclosures being: Krowicki *et al.*, US 3,855,200 (1974); Radobolja *et al.*, US 3,939,144 (1976); Kobrehel *et al.*, US 3,983,103 (1976); Toscano, US 4,588,712 (1986); Agouridas *et al.*, US 5,444,051 (1995); Agouridas *et al.*, US 5,561,118 (1996); Agouridas *et al.*, US 5,770,579 (1998); Asaka *et al.*, US 6,169,168 B1 (2001); Kobrehel *et al.*, DE 2,402,200 (1974); Pliva Pharmaceuticals, GB 1,416,281 (1975); Pliva Pharmaceuticals, GB 1,461,032 (1977); Asaga *et al.*, JP 2002/241391 (2002); Ryden *et al.*, *J. Med. Chemistry*, 1973, **16** (9), 1059-1060; Naperty *et al.*, *Roczniki Chemii*, 1977, **51** (6), 1207-10; Kobrehel *et al.*, *Eur. J. Med. Chemistry*, 1978, **13** (1), 83-7; Egan *et al.*, *J. Antibiotics*, 1978, **31** (1), 55-62; Matijasevic *et al.*, *Croatica Chemica Acta*, 1980, **53** (3), 519-24; Radobolja *et al.*, *Croatica Chemica Acta*, 1985, **58** (2), 219-25; Hunt *et al.*, *J. Antibiotics*, 1989, **42** (2), 293-298; Myles *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 1636-1648.

[0009] The disclosures of all of the foregoing documents are incorporated herein by reference.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0010] In a first aspect, this invention provides a compound, useful as a prokinetic agent, having a structure represented by formula (I)



5 and the pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof, wherein

(A) R^A is

- (i) OR^1 ;
- (ii) $O(CH_2)_mC(=O)R^2$;
- 10 (iii) $OC(=O)R^4$;
- (iv) $OS(O_2)N(R^3R^{3A})$;
- (v) $O(CH_2)_nNHR^5$;
- (vi) $N(H)S(O_2)R^6$;
- (vii) $OCH_2CH_2OCH_2CH_2C(=O)R^2$; or
- 15 (viii) $OCH_2CH_2OCH_2CH_2NHR^5$;

(B) R^B is selected from the group consisting of C_2 - C_4 alkyl, C_3 - C_4 alkenyl, or C_3 - C_4 alkynyl, 3- or 4-membered cycloaliphatic, and 3- or 4-membered heterocycloaliphatic, each member of the group being optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of OH, CN, and halogen;

20 (C) R^C is H or OH;

(D) R^D is H or Me;

(E) R^E is H or OH;

and

(F) R^F is H or Me;

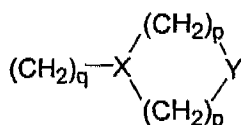
25 wherein

R^1 is C_1 - C_4 alkyl, which C_1 - C_4 alkyl is optionally substituted with OH, CN, $O(C_1$ - C_3 alkyl), halogen, aryl, cycloaliphatic, heteroaryl, or heterocycloaliphatic, said aryl, cycloaliphatic, heteroaryl and heterocycloaliphatic moieties being optionally substituted with C_1 - C_4 alkyl;

5 R^2 is OR^3 , $N(R^3R^{3A})$, C_1 - C_4 alkyl, $(CH_2)_nOH$, or C_2 - C_4 haloalkyl;

R^3 is H, C_1 - C_4 alkyl, or $(CH_2)_nOH$;

R^{3A} is H, C_1 - C_4 alkyl, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nO(C_1$ - C_2 alkyl), C_2 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkyl(aryl), C_1 - C_4 alkyl(heteroaryl), $O(C_1$ - C_4 alkyl), heteroaryl, or



10 wherein

X is N or CH;

Y is O, S, NH, $N(C_1$ - C_3 alkyl), CH_2 , or a bond;

each p is (i) independently 1 or 2 when X is CH_2 ; (ii) 2 when X is N and Y is other than CH_2 or a bond; and (iii) independently 1 or 2 when X is N and Y is CH_2

15 or a bond; and

q is (i) 0, 1, 2, or 3 when X is CH and (ii) 2 or 3 when X is N;

R^4 is $N(R^3R^{3A})$ or C_1 - C_4 alkyl;

R^5 is $S(O_2)(C_1$ - C_4 alkyl), $C(=O)(C_1$ - C_4 alkyl), $C(=O)$ aryl, $C(=O)$ (heteroaryl), $C(=O)H$, or $C(=W)NH(C_1$ - C_4 alkyl), where W is O or S;

20 R^6 is C_1 - C_4 alkyl, cyclobutyl, cyclopropyl, CF_3 , or $N(R^3R^{3A})$;

m is 1, 2, 3, 4, 5, or 6; and

n is, independently for each occurrence thereof, 2, 3 or 4.

[0011] In another aspect of this invention, there is provided a method of treating a disease of impaired gastric motility, comprising administering to a subject in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

[0012] In yet another aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of this invention and an excipient.

[0013] In yet another aspect of the invention, there is provided a method of inducing the contraction of a tissue contractilely responsive to motilin, which method comprises

contacting such tissue with a compound according to this invention, in an amount effective to induce such contractions.

[0014] In yet another aspect of the invention, there is provided the use of a compound of this invention for the preparation of a medicament for treating a disease of impaired gastric motility.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

[0015] "Aliphatic" means a straight- or branched-chain, saturated or unsaturated, non-aromatic hydrocarbon moiety having the specified number of carbon atoms (e.g., as in "C₃ aliphatic," "C₁-C₅ aliphatic," or "C₁ to C₅ aliphatic," the latter two phrases being synonymous for an aliphatic moiety having from 1 to 5 carbon atoms) or, where the number of carbon atoms is not specified, from 1 to 4 carbon atoms (2 to 4 carbons in the instance of unsaturated aliphatic moieties).

[0016] "Alkyl" means a saturated aliphatic moiety, with the same convention for designating the number of carbon atoms being applicable. By way of illustration, C₁-C₄ alkyl moieties include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *t*-butyl, 1-butyl, 2-butyl, and the like.

[0017] "Alkenyl" means an aliphatic moiety having at least one carbon-carbon double bond, with the same convention for designating the number of carbon atoms being applicable. By way of illustration, C₂-C₄ alkenyl moieties include, but are not limited to, ethenyl (vinyl), 2-propenyl (allyl or prop-2-enyl), *cis*-1-propenyl, *trans*-1-propenyl, *E*- (or *Z*)-2-butenyl, 3-butenyl, 1,3-butadienyl (but-1,3-dienyl) and the like.

[0018] "Alkynyl" means an aliphatic moiety having at least one carbon-carbon triple bond, with the same convention for designating the number of carbon atoms being applicable. By way of illustration, C₂-C₄ alkynyl groups include ethynyl (acetylenyl), propargyl (prop-2-ynyl), 1-propynyl, but-2-ynyl, and the like.

[0019] "Cycloaliphatic" means a saturated or unsaturated, non-aromatic hydrocarbon moiety having from 1 to 3 rings and each ring having from 3 to 8 (preferably from 3 to 6) carbon atoms. "Cycloalkyl" means a cycloaliphatic moiety in which each ring is saturated. "Cycloalkenyl" means a cycloaliphatic moiety in which at least one ring has at least one car-

non-carbon double bond. "Cycloalkynyl" means a cycloaliphatic moiety in which at least one ring has at least one carbon-carbon triple bond. By way of illustration, cycloaliphatic moieties include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cyclooctyl, and adamantyl. Preferred cycloaliphatic moieties are cycloalkyl ones, especially cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

[0020] "Heterocycloaliphatic" means a cycloaliphatic moiety wherein, in at least one ring thereof, up to three (preferably 1 to 2) carbons have been replaced with a heteroatom independently selected from N, O, or S, where the N and S optionally may be oxidized and the N optionally may be quaternized. Similarly, "heterocycloalkyl," "heterocycloalkenyl," and "heterocycloalkynyl" means a cycloalkyl, cycloalkenyl, or cycloalkynyl moiety, respectively, in which at least one ring thereof has been so modified. Exemplary heterocycloaliphatic moieties include aziridinyl, azetidiny, 1,3-dioxanyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl sulfone, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl sulfoxide, thiomorpholinyl sulfone, 1,3-dioxolanyl, tetrahydro-1,1-dioxothienyl, 1,4-dioxanyl, thietanyl, and the like.

[0021] "Alkoxy", "aryloxy", "alkylthio", and "arylthio" mean -O(alkyl), -O(aryl), -S(alkyl), and -S(aryl), respectively. Examples are methoxy, phenoxy, methylthio, and phenylthio, respectively.

[0022] "Halogen" or "halo" means fluorine, chlorine, bromine or iodine.

[0023] "Aryl" means a hydrocarbon moiety having a mono-, bi-, or tricyclic ring system wherein each ring has from 3 to 7 carbon atoms and at least one ring is aromatic. The rings in the ring system may be fused to each other (as in naphthyl) or bonded to each other (as in biphenyl) and may be fused or bonded to non-aromatic rings (as in indanyl or cyclohexylphenyl). By way of further illustration, aryl moieties include, but are not limited to, phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, biphenyl, phenanthryl, anthracenyl, and acenaphthyl.

[0024] "Heteroaryl" means a moiety having a mono-, bi-, or tricyclic ring system wherein each ring has from 3 to 7 carbon atoms and at least one ring is an aromatic ring containing from 1 to 4 heteroatoms independently selected from N, O, or S, where the N and S optionally may be oxidized and the N optionally may be quaternized. Such at least

one heteroatom containing aromatic ring may be fused to other types of rings (as in benzofuranyl or tetrahydroisoquinolyl) or directly bonded to other types of rings (as in phenylpyridyl or 2-cyclopentylpyridyl). By way of further illustration, heteroaryl moieties include pyrrolyl, furanyl, thiophenyl (thienyl), imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, N-oxopyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinolinyl, isoquinolynyl, quinazolinyl, cinnolynyl, quinoxalynyl, naphthyridinyl, benzofuranyl, indolyl, benzothiophenyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, phenothiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, dibenzofuranyl, carbazolyl, dibenzothiophenyl, acridinyl, and the like.

[0025] Where it is indicated that a moiety may be substituted, such as by use of “substituted or unsubstituted” or “optionally substituted” phrasing as in “substituted or unsubstituted C₁-C₅ alkyl” or “optionally substituted heteroaryl,” such moiety may have one or more independently selected substituents, preferably one to five in number, more preferably one or two in number. Substituents and substitution patterns can be selected by one of ordinary skill in the art, having regard for the moiety to which the substituent is attached, to provide compounds that are chemically stable and that can be synthesized by techniques known in the art as well as the methods set forth herein.

[0026] “Arylalkyl”, (heterocycloaliphatic)alkyl”, “arylalkenyl”, “arylalkynyl”, “biarylalkyl”, and the like mean an alkyl, alkenyl, or alkynyl moiety, as the case may be, substituted with an aryl, heterocycloaliphatic, biaryl, etc., moiety, as the case may be, with the open (unsatisfied) valence at the alkyl, alkenyl, or alkynyl moiety, for example as in benzyl, phenethyl, N-imidazoylethyl, N-morpholinoethyl, and the like. Conversely, “alkylaryl”, “alkenylcycloalkyl”, and the like mean an aryl, cycloalkyl, etc., moiety, as the case may be, substituted with an alkyl, alkenyl, etc., moiety, as the case may be, for example as in methylphenyl (tolyl) or allylcyclohexyl. “Hydroxyalkyl”, “haloalkyl”, “alkylaryl”, “cyanoaryl”, and the like mean an alkyl, aryl, etc., moiety, as the case may be, substituted with one or more of the identified substituent (hydroxyl, halo, etc., as the case may be).

[0027] By way of illustration, permissible substituents include, but are not limited to, alkyl (especially methyl or ethyl), alkenyl (especially allyl), alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloaliphatic, heterocycloaliphatic, halo (especially fluoro), haloalkyl (especially trifluoromethyl), hydroxyl, hydroxyalkyl (especially hydroxyethyl), cyano, nitro, alkoxy, -O(hydroxyalkyl), -O(haloalkyl) (especially -OCF₃), -O(cycloalkyl), -O(heterocycloalkyl),

7
19

-O(aryl), alkylthio, arylthio, =O, =NH, =N(alkyl), =NOH, =NO(alkyl), -C(=O)(alkyl),
 -C(=O)H, -CO₂H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alkyl), -C(=O)O(hydroxyalkyl), -C(=O)NH₂,
 -C(=O)NH(alkyl), -C(=O)N(alkyl)₂, -OC(=O)(alkyl), -OC(=O)(hydroxyalkyl),
 -OC(=O)O(alkyl), -OC(=O)O(hydroxyalkyl), -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alkyl),
 5 -OC(=O)N(alkyl)₂, azido, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, -NH(aryl), -NH(hydroxyalkyl),
 -NHC(=O)(alkyl), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alkyl), -NHC(=O)N(alkyl)₂,
 -NHC(=NH)NH₂, -OSO₂(alkyl), -SH, -S(alkyl), -S(aryl), -S(cycloalkyl), -S(=O)alkyl,
 -SO₂(alkyl), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alkyl), -SO₂N(alkyl)₂, and the like.

[0028] Where the moiety being substituted is an aliphatic moiety, preferred substituents
 10 are aryl, heteroaryl, cycloaliphatic, heterocycloaliphatic, halo, hydroxyl, cyano, nitro,
 alkoxy, -O(hydroxyalkyl), -O(haloalkyl), -O(cycloalkyl), -O(heterocycloalkyl), -O(aryl),
 alkylthio, arylthio, =O, =NH, =N(alkyl), =NOH, =NO(alkyl), -CO₂H, -C(=O)NHOH,
 -C(=O)O(alkyl), -C(=O)O(hydroxyalkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alkyl), -C(=O)N(alkyl)₂,
 -OC(=O)(alkyl), -OC(=O)(hydroxyalkyl), -OC(=O)O(alkyl), -OC(=O)O(hydroxyalkyl),
 15 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alkyl), -OC(=O)N(alkyl)₂, azido, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂,
 -NH(aryl), -NH(hydroxyalkyl), -NHC(=O)(alkyl), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂,
 -NHC(=O)NH(alkyl), -NHC(=O)N(alkyl)₂, -NHC(=NH)NH₂, -OSO₂(alkyl), -SH, -S(alkyl),
 -S(aryl), -S(cycloalkyl), -S(=O)alkyl, -SO₂(alkyl), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alkyl), and
 -SO₂N(alkyl)₂. More preferred substituents are halo, hydroxyl, cyano, nitro, alkoxy,
 20 -O(aryl), =O, =NOH, =NO(alkyl), -OC(=O)(alkyl), -OC(=O)O(alkyl), -OC(=O)NH₂,
 -OC(=O)NH(alkyl), -OC(=O)N(alkyl)₂, azido, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, -NH(aryl),
 -NHC(=O)(alkyl), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alkyl), -NHC(=O)N(alkyl)₂,
 and -NHC(=NH)NH₂.

[0029] Where the moiety being substituted is a cycloaliphatic, heterocycloaliphatic, aryl,
 25 or heteroaryl moiety, preferred substituents are alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, haloalkyl,
 hydroxyl, hydroxyalkyl, cyano, nitro, alkoxy, -O(hydroxyalkyl), -O(haloalkyl),
 -O(cycloalkyl), -O(heterocycloalkyl), -O(aryl), alkylthio, arylthio, -C(=O)(alkyl), -C(=O)H,
 -CO₂H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alkyl), -C(=O)O(hydroxyalkyl), -C(=O)NH₂,
 -C(=O)NH(alkyl), -C(=O)N(alkyl)₂, -OC(=O)(alkyl), -OC(=O)(hydroxyalkyl),
 30 -OC(=O)O(alkyl), -OC(=O)O(hydroxyalkyl), -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alkyl),
 -OC(=O)N(alkyl)₂, azido, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, -NH(aryl), -NH(hydroxyalkyl),

20

20

-NHC(=O)(alkyl), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alkyl), -NHC(=O)N(alkyl)₂,
-NHC(=NH)NH₂, -OSO₂(alkyl), -SH, -S(alkyl), -S(aryl), -S(cycloalkyl), -S(=O)alkyl,
-SO₂(alkyl), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alkyl), and -SO₂N(alkyl)₂. More preferred substituents are
alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, cyano, nitro, alkoxy,

- 5 -O(hydroxyalkyl), -C(=O)(alkyl), -C(=O)H, -CO₂H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alkyl),
-C(=O)O(hydroxyalkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alkyl), -C(=O)N(alkyl)₂, -OC(=O)(alkyl),
-OC(=O)(hydroxyalkyl), -OC(=O)O(alkyl), -OC(=O)O(hydroxyalkyl), -OC(=O)NH₂,
-OC(=O)NH(alkyl), -OC(=O)N(alkyl)₂, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, -NH(aryl),
-NHC(=O)(alkyl), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alkyl), -NHC(=O)N(alkyl)₂,
10 and -NHC(=NH)NH₂.

[0030] Where a range is stated, as in "C₁ to C₅ alkyl" or "5 to 10%," such range includes the end points or boundaries of the range.

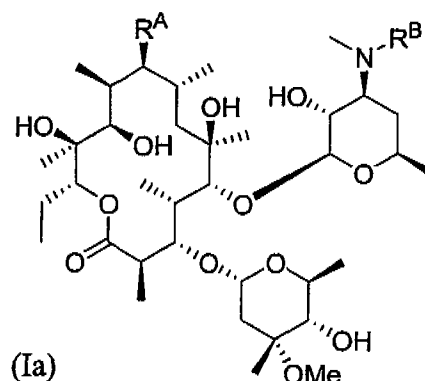
- [0031] Unless particular stereoisomers are specifically indicated (e.g., by a bolded or dashed bond at a relevant stereocenter in a structural formula, by depiction of a double bond
15 as having E or Z configuration in a structural formula, or by use stereochemistry-designating nomenclature), all stereoisomers are included within the scope of the invention, as pure compounds as well as mixtures thereof. Unless otherwise indicated, individual enantiomers, diastereomers, geometrical isomers, and combinations and mixtures thereof are all encompassed by the present invention.

- 20 [0032] "Pharmaceutically acceptable salt" means a salt of a compound suitable for pharmaceutical formulation. Where a compound has one or more basic functionalities, the salt can be an acid addition salt, such as a sulfate, hydrobromide, tartrate, mesylate, maleate, citrate, phosphate, acetate, pamoate (embonate), hydroiodide, nitrate, hydrochloride, lactate, methylsulfate, fumarate, benzoate, succinate, mesylate, lactobionate, suberate, tosylate, and
25 the like. Where a compound has one or more acidic moieties, the salt can be a salt such as a calcium salt, potassium salt, magnesium salt, meglumine salt, ammonium salt, zinc salt, piperazine salt, tromethamine salt, lithium salt, choline salt, diethylamine salt, 4-phenyl-cyclohexylamine salt, benzathine salt, sodium salt, tetramethylammonium salt, and the like. Polymorphic crystalline forms and solvates are also encompassed within the scope of this
30 invention.

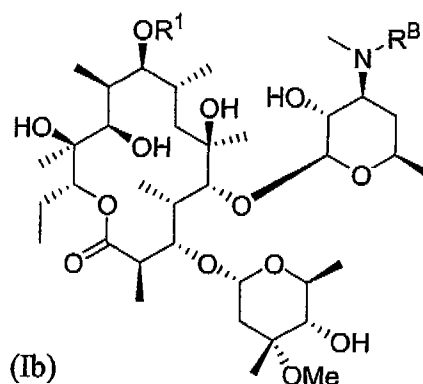
Compositions and Methods

21

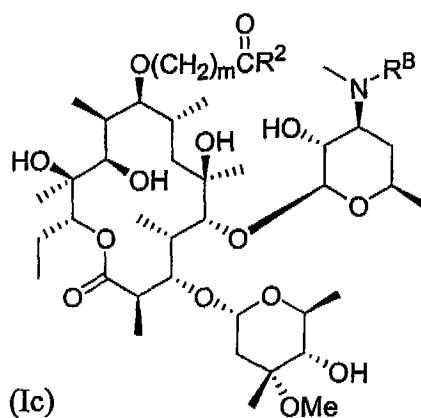
- [0033] In a preferred embodiment of the invention, R^C is OH, R^D is Me, R^E is OH, and R^F is H, corresponding to a compound having a structure represented by formula Ia. Such a compound can be made from erythromycin A, a readily available material, as described
- 5 hereinbelow.



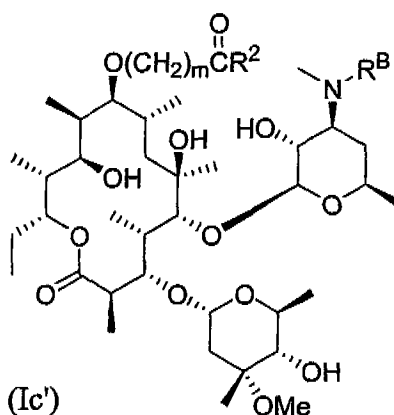
- [0034] In a preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure represented by formula Ib:



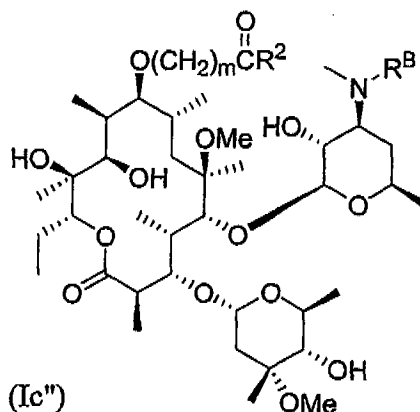
- 10 [0035] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure according to formula Ic:



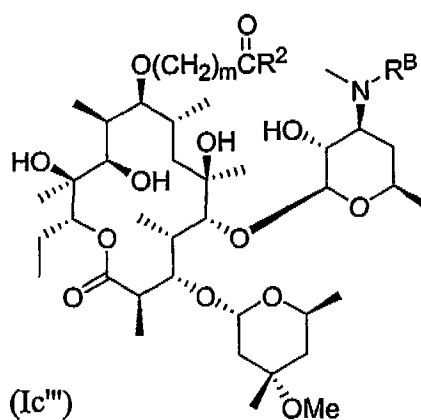
[0036] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure according to formula Ic':



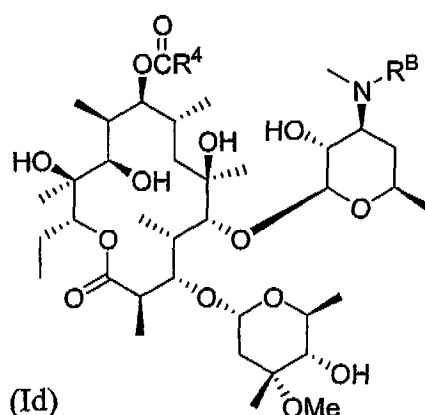
5 [0037] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure according to formula Ic'':



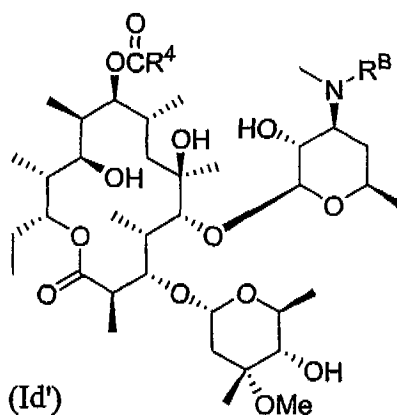
[0038] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure according to formula Ic''':



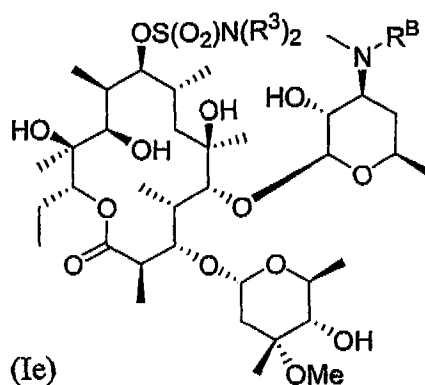
[0039] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure represented by formula Id:



5 [0040] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure represented by formula Id':

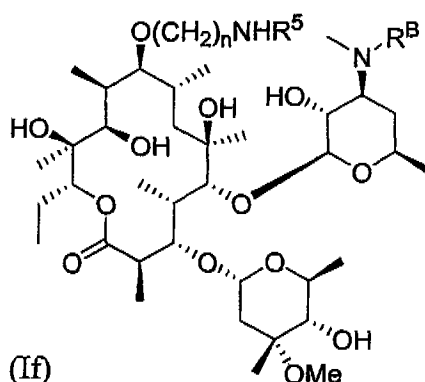


[0041] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure represented by formula Ie:

24
24

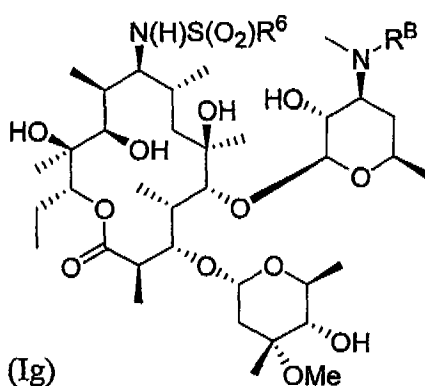
(Ie)

[0042] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure represented by formula If:



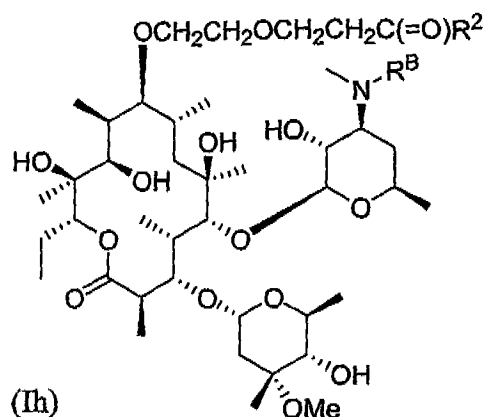
(If)

5 [0043] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure represented by formula Ig:

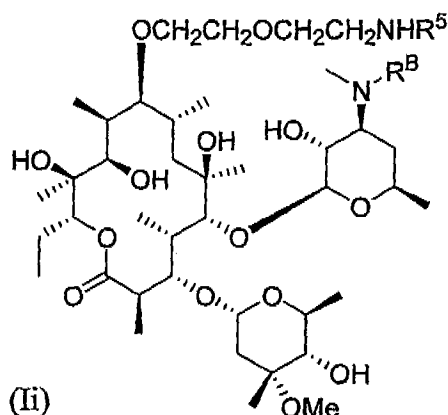


(Ig)

[0044] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure represented by formula Ih:

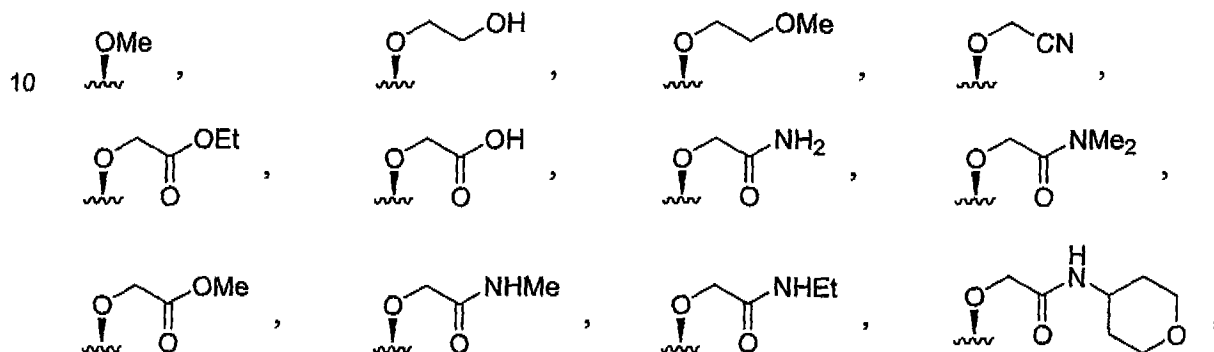
25
25

[0045] In another preferred embodiment, compounds according to formula Ia have a structure represented by formula Ii:

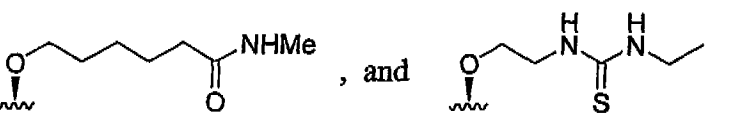
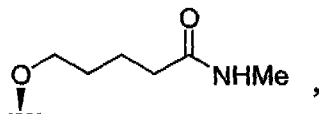
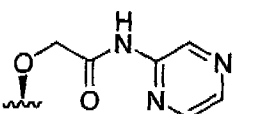
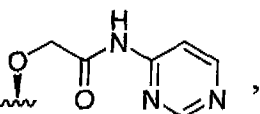
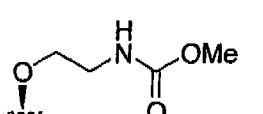
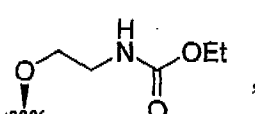
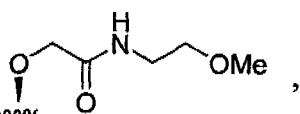
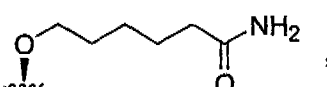
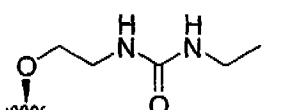
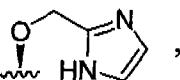
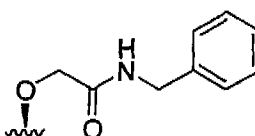
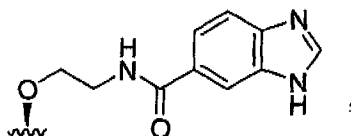
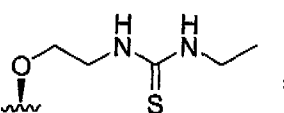
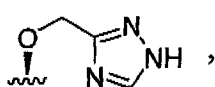
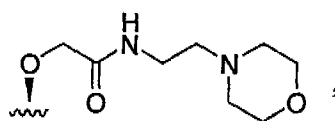
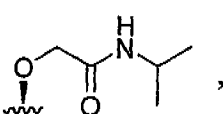
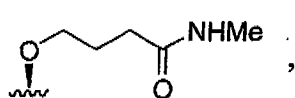
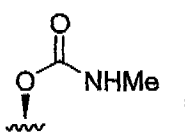
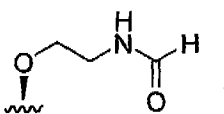
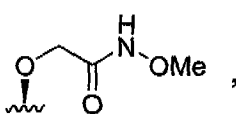
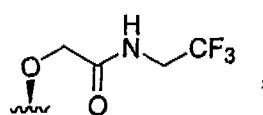
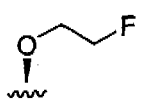
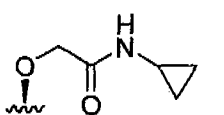
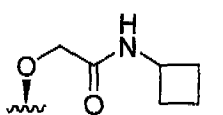
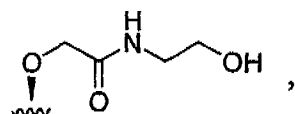
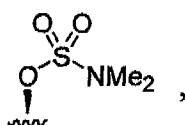
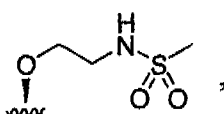
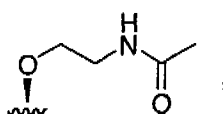
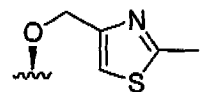
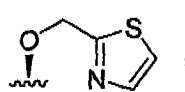
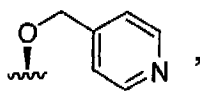
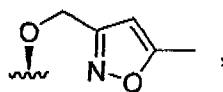
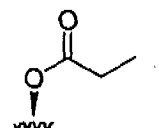
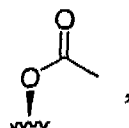
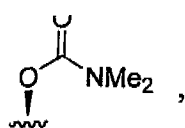
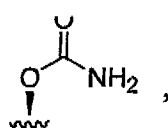


5 [0046] In the foregoing formula Ia through Ii, the various groups R^A , R^B , R^1 , R^2 , etc., where present, have the meanings as defined in respect of formula I in the BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION section hereinabove, except when noted otherwise.

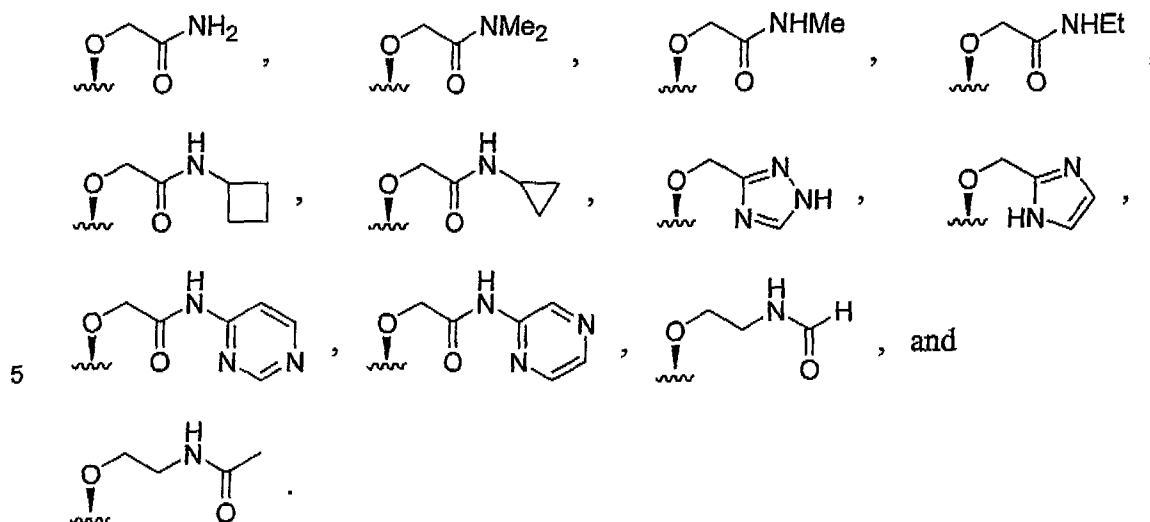
[0047] Groups R^A having an ether oxygen at the 9-position can be selected from the group consisting of:



26
26



[0048] Preferably, such groups R^A are selected from the group consisting of

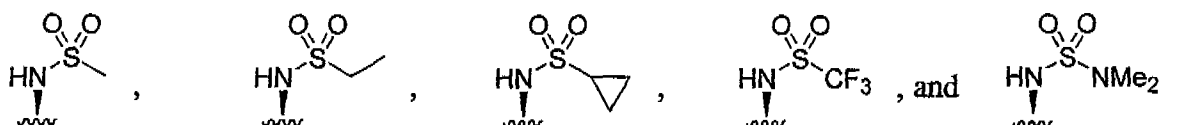


It is especially preferred that such preferred groups R^A are combined with a selection of R^B equals

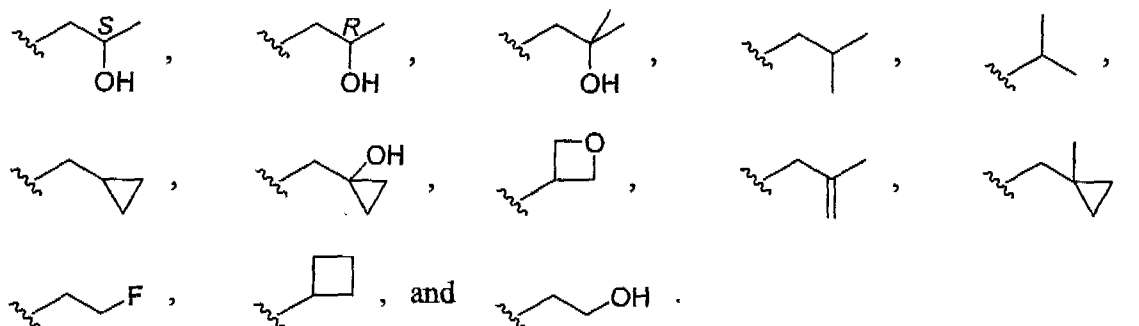


R^C equals H or OH, R^D equals Me, R^E equals H or OH, and R^F equals H or Me.

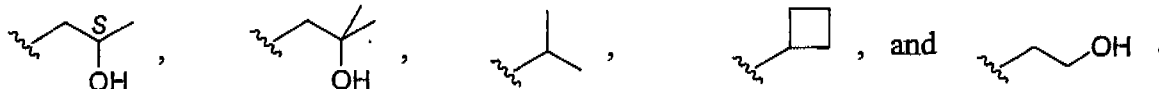
[0049] Preferred groups R^A having a nitrogen at the 9-position are selected from the group consisting of:



15 [0050] Preferred groups R^B are selected from the group consisting of ethyl, n-propyl, n-butyl, 2-butyl,



[0051] More preferably, groups R^B are selected from the group consisting of



[0052] In a preferred embodiments, R^3 is H or Me in OR^3 and R^3 is H in R^3R^{3A} .

[0053] Techniques for modification of the desosamine dimethylamino group in erythromycin compounds to replace one of the naturally occurring methyl groups with a different group R^B are taught in, for example, Ashley *et al.*, US 6,750,205 B2 (2004); Ashley *et al.*, US 2002/0094962 A1 (2002); Santi *et al.*, US 2004/0138150 A1 (2004); Carreras *et al.*, US 2005/0113319 A1 (2005); Carreras *et al.*, US 2005/0119195 A1 (2005); and Liu *et al.*, US 2005/0256064 A1 (2005); the disclosures of which are incorporated herein by reference.

10 [0054] Where an alkyl group is substituted, it is preferably substituted at the β -, γ - or δ -carbon, as opposed to the α -carbon.

[0055] Specific examples of compounds of this invention according to formula I are tabulated in Table A. (Unless noted otherwise in the "Other" column, R^C is OH, R^D is Me, R^E is OH, and R^F is H.)

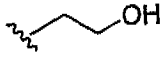
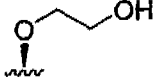
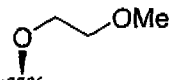
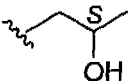
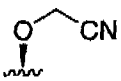
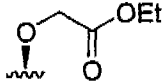
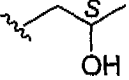
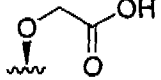
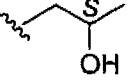
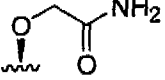
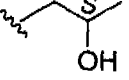
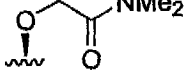
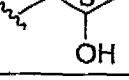
Table A			
Compound	R ^A	R ^B	Other
A-1			—
A-2	Same		—
A-3			—
A-4	Same		—
A-5			—
A-6	Same		—
A-7			—
A-8		Same	—
A-9	Same		—
A-10	Same		—
A-11			—
A-12			—
A-13	Same		—
A-14	Same		—
A-15			—
A-16	Same		—

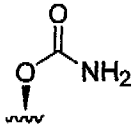
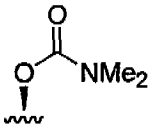
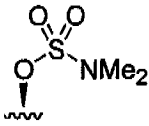
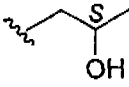
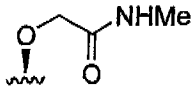
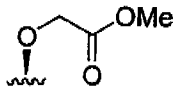
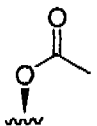
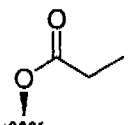
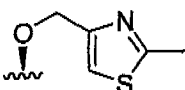
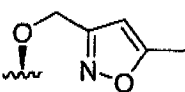
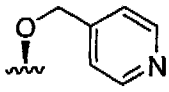
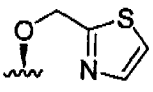
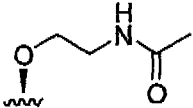
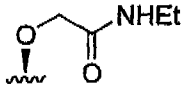
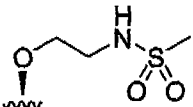
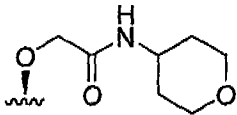
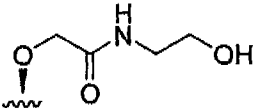
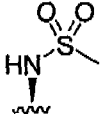
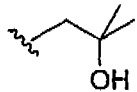
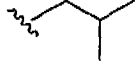
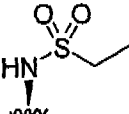
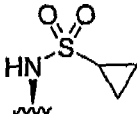
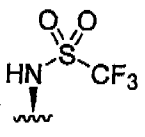
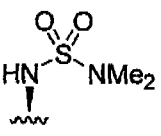
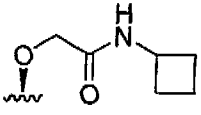
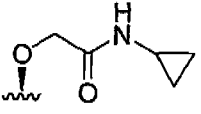
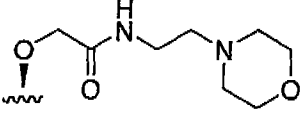
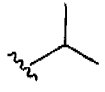
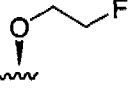
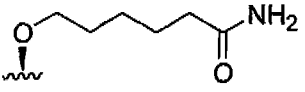
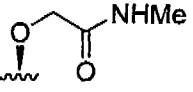
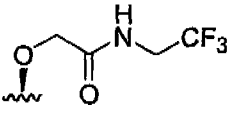
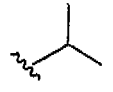
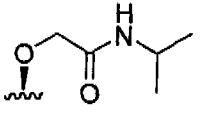
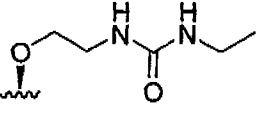
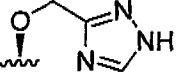
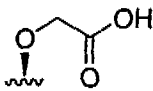
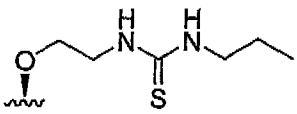
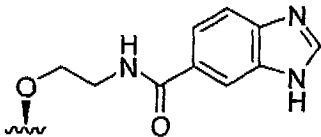
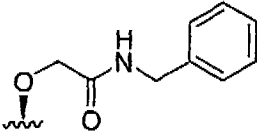
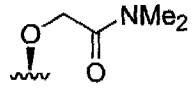
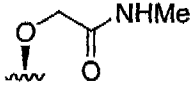
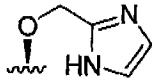
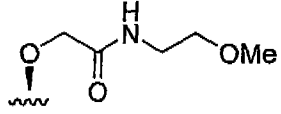
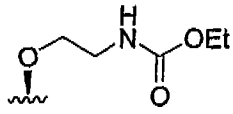
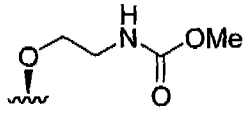
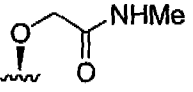
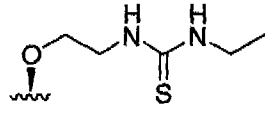
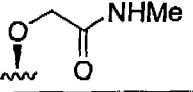
Table A (continued)			
Compound	R ^A	R ^B	Other
A-17			—
A-18		Same	—
A-19		Same	—
A-20	Same		—
A-21			—
A-22		Same	—
A-23	Same		—
A-24		Same	—
A-25		Same	—
A-26			—
A-27		Same	—
A-28		Same	—
A-29		Same	—

Table A (continued)			
Compound	R ^A	R ^B	Other
A-30			—
A-31		Same	—
A-32		Same	—
A-33		Same	—
A-34		Same	—
A-35		Same	—
A-36	Same		—
A-37	Same		—
A-38	Same		—
A-39	Same		—
A-40			—
A-41		Same	—
A-42	Same		—

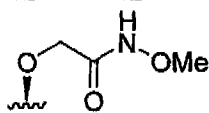
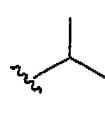
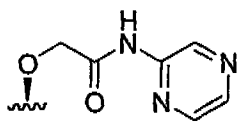
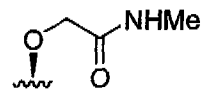
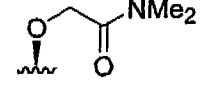
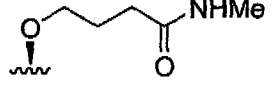
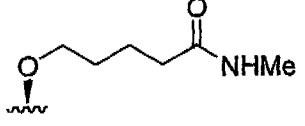
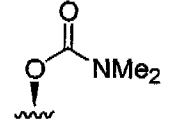
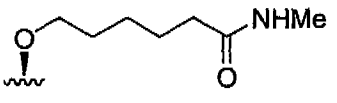
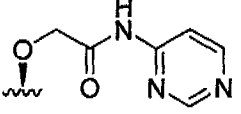
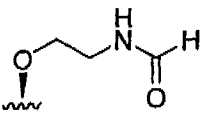
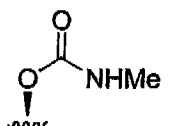
32
32

Table A (continued)			
Compound	R ^A	R ^B	Other
A-43			—
A-44		Same	—
A-45		Same	—
A-46		Same	—
A-47			—
A-48			—
A-49		Same	—
A-50		Same	—
A-51			—
A-52			—
A-53		Same	—
A-54		Same	—
A-55		Same	—

33
33

Table A (continued)			
Compound	R ^A	R ^B	Other
A-56			—
A-57		Same	—
A-58		Same	—
A-59		Same	—
A-60		Same	R ^B = H
A-61		Same	R ^E = H
A-62		Same	—
A-63		Same	—
A-64		Same	—
A-65		Same	—
A-66		Same	R ^F = Me
A-67		Same	—
A-68		Same	R ^E = H

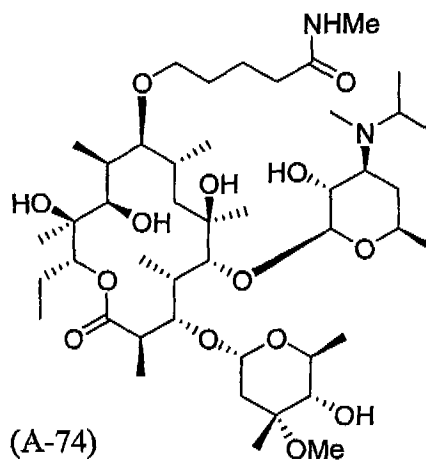
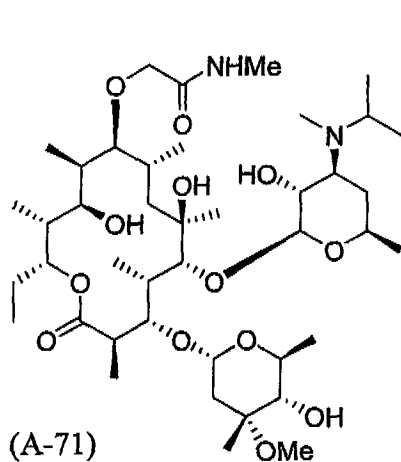
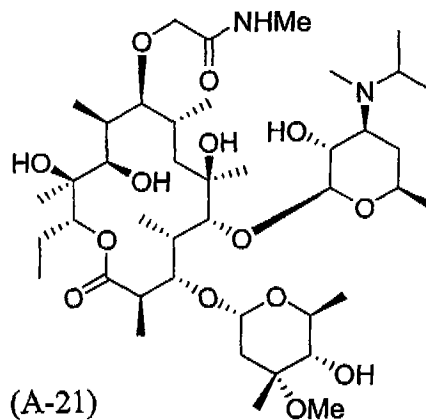
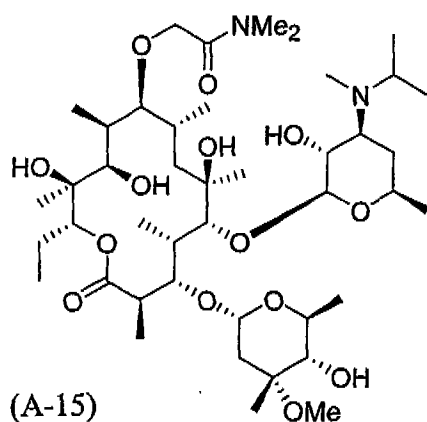
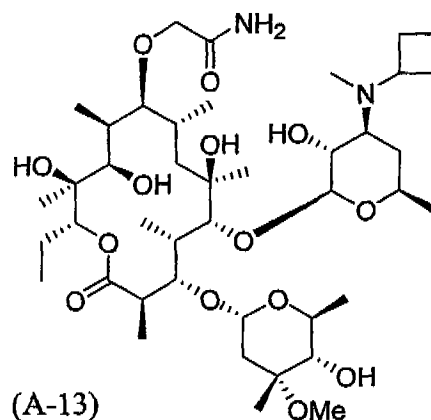
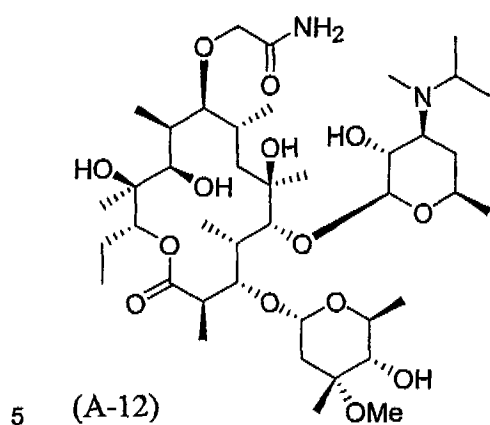
34
2A

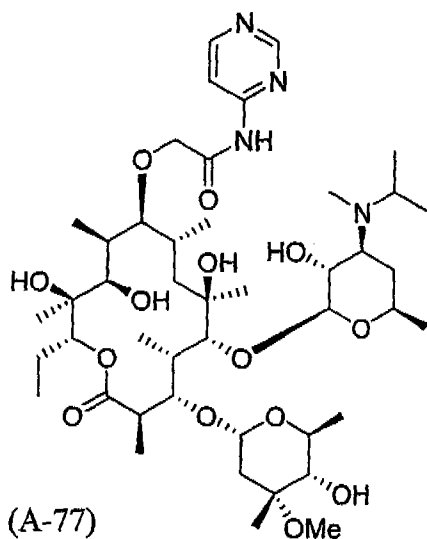
Table A (continued)			
Compound	R ^A	R ^B	Other
A-69			—
A-70		Same	—
A-71		Same	R ^C = H
A-72		Same	R ^C = H
A-73		Same	—
A-74		Same	—
A-75		Same	R ^C = H
A-76		Same	—
A-77		Same	—
A-78		Same	—
A-79		Same	—

[0056] Preferably, compounds of this invention according to formulae I, Ia, Ib, Ic, Ic', Ic'', Ic''', Id, Id', Ie, If, Ig, Ih, and Ii have the erythromycin A stereochemistry at the stereochemical centers at positions 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, and 13 in the macrolactone

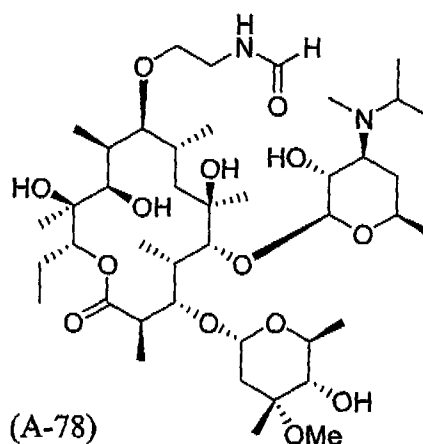
ring; at the stereochemical centers at positions 1', 2', 3', and 5' in the desosamine residue, and at the stereochemical centers at positions 1'', 3'', 4'', and 5'' in the cladinose residue.

[0057] Particularly preferred compounds of this invention are compounds A-12, A-13, A-15, A-21, A-71, A-74, A-77, and A-78, whose fully written-out structures are:





(A-77)



(A-78)

36
26

[0058] Those skilled in the art will understand that a number of parameters are relevant to the development of motilides. Firstly, the evolution of the erythromycin scaffold in the natural producing organisms has been driven by antibacterial efficacy and not by prokinetic efficacy. Therefore, considerable room remains for optimization of the structure-activity relationship for motilin agonist activity. Secondly, it is in fact undesirable for a motilide to possess antibacterial activity. The GI tract is host to a large population of bacteria, whose exposure to a motilide having antibacterial activity may induce the development in them of resistance to erythromycin antibiotics. Or, a motilide having anti-bacterial activity may kill beneficial gut bacteria. Thus, a motilide desirably has enhanced prokinetic activity engineered in and antibacterial activity engineered out. Thirdly, a drawback commonly found among motilides evaluated to date is their propensity to desensitize the motilide receptor, meaning that, after the initial dose, subsequent doses of a motilide elicit a weaker or no response (tachyphylaxis). Fourthly, stability and bioavailability are concerns — witness the ready degradation of erythromycin A in the stomach and the lack of activity of its secondary degradation product. Fifthly, some compounds in the erythromycin family have been reported to have undesirable pro-arrhythmic effects, including the prolongation of the QT interval and the induction of ventricular arrhythmias. Limiting these effects to an acceptable level is desirable. Thus, there exists a continuing need to develop new motilides, balancing the various different performance requirements.

[0059] In addition to the foregoing factors, bioavailability is a factor to be considered. Desirably, a prokinetic agent has rapid bioavailability, enabling it to be taken by a patient

3) 27
shortly before a meal, as opposed to hours before — an advantage in inducing patient compliance. Further, the prokinetic agent should not persist, but, rather, be rapidly cleared out of the system once it has performed its intended function, *i.e.*, have a short half-life.

[0060] Another aspect of the present invention provides methods for the use of com-

5 pounds of this invention in the treatment of impaired gastric motility. In general, methods of using the compounds of the present invention comprise administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

Illustrative examples of disorders that may be treated with the inventive compounds include but are not limited to gastroparesis, gastroesophageal reflux disease, anorexia, gall bladder
10 stasis, postoperative paralytic ileus, scleroderma, intestinal pseudo-obstruction, gastritis, emesis, and chronic constipation (colonic inertia), in particular gastroparesis and gastroesophageal reflux disease. The subject can be a human or other mammal.

[0061] The therapeutically effective amount can be expressed as a total daily dose of the compound or compounds of this invention and may be administered to a subject in a single
15 or in divided doses. The total daily dose can be in amounts, for example, of from about 0.01 to about 10 mg/kg body weight, or more usually, from about 0.1 to about 2 mg/kg body weight. Single dose compositions may contain such amounts or submultiples thereof as to make up the daily dose. In general, treatment regimens according to the present invention comprise administration to a subject in need of such treatment of from about 10 mg to about
20 1000 mg of the compound(s) of the present invention per day in single or multiple doses.

[0062] Typically, the inventive compound will be part of a pharmaceutical composition or preparation that may be in any suitable form such as solid, semisolid, or liquid form. In general, the pharmaceutical preparation will contain one or more of the compounds of the invention as an active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

25 Typically the active ingredient is in admixture with an organic or inorganic carrier or excipient suitable for external, enteral, or parenteral application. The active ingredient may be compounded, for example, with the usual non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers for tablets, pellets, capsules, suppositories, pessaries, solutions, emulsions, suspensions, and any other form suitable for use.

30 [0063] Excipients that may be used include carriers, surface active agents, thickening or emulsifying agents, solid binders, dispersion or suspension aids, solubilizers, colorants,

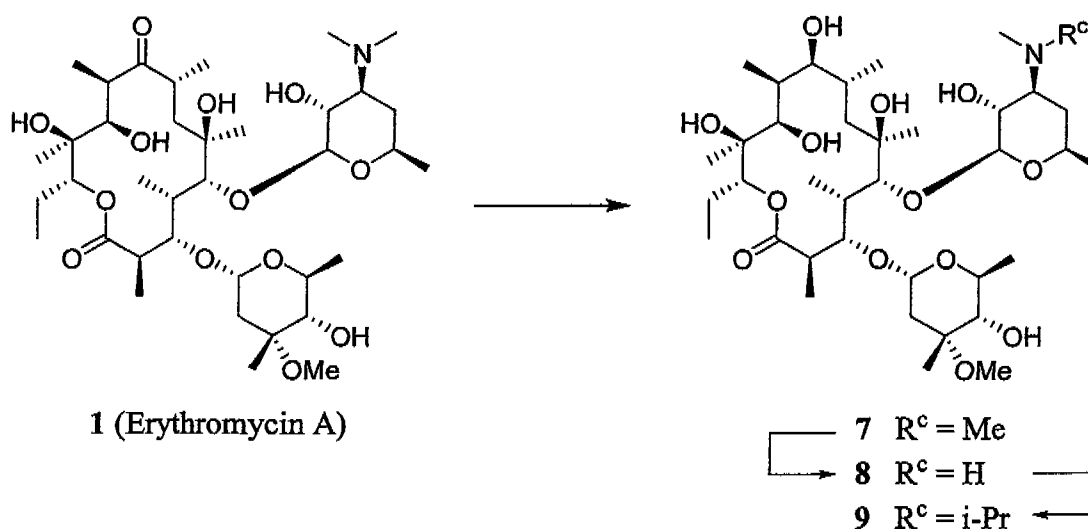
flavoring agents, coatings, disintegrating agents, lubricants, sweeteners, preservatives, isotonic agents, and combinations thereof. The selection and use of suitable excipients is taught in Gennaro, ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 2003), the disclosure of which is incorporated herein by reference.

- 5 [0064] The practice of this invention can be further understood by reference to the following examples, which are provided by way of illustration and not of limitation.

Example 1 — Synthesis of Intermediate 9

[0065] Intermediate 9 (N-desmethyl-N-isopropyl-(9S)-dihydroerythromycin A), used in the synthesis of several compounds of this invention, was synthesized as follows.

- 10 Intermediate 9 has also been described in Santi *et al.*, US 2004/0138150 A1 (2004), the disclosure of which is incorporated herein by reference.



- [0066] (9S)-Dihydroerythromycin A (7). Erythromycin A (1) (20.0 g, 27.3 mmol) was dissolved in 2-propanol-ether (1:1 V/V, 400 mL), and cooled to 0 °C, sodium borohydride (2.1 g, 54.5 mmol) was added in two aliquots. The mixture was then warmed to room temperature ("RT") and stirred at RT for 3 h. The excess borohydride was destroyed by addition of pH 6.0 phosphate buffer; then triethanolamine (80 mL) was added. After 2 h stirring the mixture was extracted with EtOAc (300ml x 4), dried over MgSO₄. The crude was purified by silica gel chromatography using 2: 1 hexane-acetone with 1% triethylamine, pure product 7 (17.2 g, 86% yield) was obtained.

37
39

[0067] Alternatively, the following procedure can be used: A 10-liter three-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer and internal thermocouple probe was charged with methyl *t*-butyl ether (2,400 mL) and erythromycin A (400 g, 545 mmol, 1.0 eq.). To this suspension was added MeOH (800 mL). The solution was stirred until became clear (ca. 5-15 min). The solution was cooled with an ice bath to an internal temperature of 2 °C. Solid NaBH₄ (30.9 g, 816 mmol, 1.5 eq.) was then added in one portion. The resulting suspension was stirred at 0 °C for 1 h, during which time the solution remained clear. After 1 h at 0 °C the ice bath was removed. The mixture was allowed to warm up to 22 °C and stirred for another 3 h. The mixture gradually became opaque. The reaction was complete as monitored by TLC (10% MeOH in CH₂Cl₂, Silica Gel 60F plates pre-treated with ammonia to neutralize any acidity in the silica gel). Excess NaBH₄ was destroyed by careful addition of acetone (120 mL; exothermic reaction: acetone added at a rate to maintain an internal temperature of less than 30 °C) and phosphate buffer (5%, pH 6.0, 120 mL). The reaction turned to a clear solution with some white precipitate. Triethanolamine (400 mL) was added to help decompose the erythromycin-boron complex and the solution was stirred for 1 h. After adding saturated NaHCO₃ solution (3,200 mL), the mixture was extracted with EtOAc (3 x 2,000 mL). The combined extracts were washed once with water and once with brine (2,000 mL each), dried over solid Na₂SO₄. After removal of solvent, the crude product was dried in a vacuum oven (16 h, 50 °C). A white solid was obtained (416 g, mp 182-185 °C), which was suitable for use in the next step without further purification.

[0068] *N*-Desmethyl-(9*S*)-dihydroerythromycin A (8). A mixture of (9*S*)-dihydroerythromycin A 7 (17.2 g, 23.4 mmol) and sodium acetate (9.75 g, 119 mmol) in methanol-water (8:2 V/V, 400 mL) was stirred at 50 °C. Iodine (7.25 g, 28.6 mmol) was then added in two aliquots in 30 min interval. During the reaction 3N NaOH (7.9 mL) was added in small portions. Complete reaction was determined by thin-layer chromatographic analysis. After removal of the majority of solvent the mixture was extracted three times with EtOAc and dried over Na₂SO₄. Crude product 8 (15.6 g) was obtained as a yellow solid, which was used for next step without further purification.

[0069] The following alternative procedure can be used: A six-liter three-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer and internal thermocouple probe was charged with MeOH (2,000 mL), compound 7 from the previous example (150 g,

40
40

theoretically 197 mmol, 1.0 eq.) and tris(hydroxymethyl)aminomethane (119 g, 5 eq.). The mixture was warmed to 55 °C internal temperature, during which all the materials dissolved. Iodine (75 g, 1.5 eq.) was carefully added, at a rate to prevent the slightly exothermic reaction from raising the internal temperature above 60 °C. The mixture was stirred at 55 °C for 5 h. TLC (15% MeOH in CH₂Cl₂, silica gel plate as described above) indicated completion of the reaction. The reaction mixture was cooled to room temperature. Saturated sodium thiosulfate was used to destroy any excess iodine until the iodine color all disappeared. The mixture was concentrated by removal of about half of the MeOH, taking care to not remove too much of it — this causes precipitation of the product when aqueous solution is subsequently added, the precipitate being difficult to dissolve in the following extractions. The concentrate was diluted with aqueous NaHCO₃ (1,500 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 1,000 mL). The combined organic layers were washed once with water (1,500 mL) before drying over Na₂SO₄. The crude product 8 (113 g, mp 118-123 °C) was obtained after removal of solvent and drying in a vacuum oven (16 h, 50 °C). This material was suitable for use in subsequent synthetic procedures without further purification.

[0070] Intermediate 9. A mixture of the above crude product 8 (2.50 g, 3.41 mmol), diisopropylethylamine (6.1 mL, 10 equiv), 2-iodopropane (10.2 mL, 30 equiv) in CH₃CN (50 mL) was heated in a 70 °C bath for 24 h. H₂O and saturated NaHCO₃ were added, the solution was extracted three times with EtOAc, dried over MgSO₄. The crude product was purified with SiO₂ column (3:1 hexane-acetone, 1% TEA) to give pure product 9 (1.80 g, 75% yield for 2 steps). m/z: 765.0 ([M + H]⁺).

[0071] The following alternative procedure for the preparation of intermediate 9 can be used: In a one-liter three neck round bottom flask a solution of product 8 (30 g, 41.5 mmol, 1.0 eq) in MeOH (150 mL) and acetone (30 mL) was stirred with a magnetic stirrer. Acetic acid (3.5 mL, 62.2 mmol, 1.5 eq), followed by NACNBH₃ (5.25 g, 83.3 mmol, 2 eq) were added. The solution was heated with an oil bath and stirred at 50 °C bath temperature for 4 h. A complete reaction was observed as monitored by TLC (1:1 hexane-acetone). After the mixture was cooled to room temperature, phosphate buffer (5%, pH 6.0, 60 mL) was added carefully (rapid H₂ evolution) to quench the excess borohydride. Triethanolamine (100 mL) was then added. The mixture was stirred at RT for 1 hour. The solution was poured into saturated NaHCO₃ solution (500 mL) and the resulting mixture was extracted with EtOAc (2

x 800 mL). The combined extracts were washed once with brine (600 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Crude product (31.8 g) was obtained as white solid after drying under high vacuum for 16 h. Depending on the purity of the precursor product 8, purification prior to subsequent use was or was not needed. If purification was needed, the crude intermediate 9 was dissolved in acetonitrile (100 mL) with heating, followed by addition of water (100 mL) dropwise, with continued heating, until cloudy. The cloudy mixture was allowed to cool to RT, filtered, and vacuum dried at 50 °C for 16 h. This provided pure intermediate 9 (19 g, 24.9 mmol, 47% yield from erythromycin A, mp 127-130 °C) as a white solid.

10 **Example 2 — Synthesis of Compounds from Intermediate 9**

[0072] Compound A-1. Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 12.5 mg) was placed in a dry flask, washed once with pentane (5 mL) and suspended in dimethoxyethane (2 mL). To this suspension a solution of intermediate 9 (200 mg, 0.262 mmol) in dimethoxyethane (2 mL) was added. After stirring at RT for 10 min methyl iodide (2M in t-butyl methyl ether, 0.16 mL) in dimethoxyethane (1 mL) was added. The mixture was stirred at RT overnight. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃ solution, extracted three times with CH₂Cl₂, and dried over MgSO₄. The crude product was purified with a silica gel column (4:1 hexanes-acetone, 1% triethylamine) to give compound A-1 (130 mg) as a white solid. m/z: 779.0 ([M + H]⁺); ESI TOF MS m/z 778.5311, calcd for C₄₀H₇₆NO₁₃ ([M + H]⁺) 778.5340.

[0073] Compound A-3. A mixture of intermediate 9 (80 mg, 0.105 mmol) and KOtBu (17.6 mg, 1.5 eq) in tetrahydrofuran ("THF," 4 mL) was stirred at RT for 30 min. A saturated solution of ethylene oxide in THF (1 mL) was added, and the reaction mixture was stirred for 2 h. LC-MS showed a mixture of starting material and product. Pure compound A-3 (17.5 mg) was obtained after a similar work-up and purification as described above. m/z: 808.6 ([M + H]⁺).

[0074] Compound A-5. Compound A-5 was prepared by a method similar to compound A-3, but with 2-bromoethyl methyl ether as the alkylating agent. m/z: 823.0 ([M + H]⁺); ESI TOF MS m/z 822.5533, calcd for C₄₂H₈₀NO₁₄ ([M + H]⁺) 822.5573.

V2
H2

[0075] Compound A-7. A similar method as that for compound A-3 was used, but with 2-chloroacetonitrile as the alkylating agent. m/z : 804.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 803.5278, calcd for $C_{41}H_{75}N_2O_{13}$ ($[M + H]^+$) 803.5264.

[0076] Compound A-8. A similar method as for compound A-3 was used, but with ethyl bromoacetate as the alkylating agent. m/z : 851.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 850.5499, calcd for $C_{43}H_{80}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 850.5523.

[0077] Compound A-12. To a solution of intermediate 9 (276 mg, 0.362 mmol) and bromoacetamide (60 mg, 0.435 mmol, 1.2 eq) in 1,2-dimethoxyethane (4 mL) was added KOtBu (1.0 M in THF, 0.54 mL, 1.5 eq). The resulting cloudy mixture was stirred at RT for 3 h, then diluted with EtOAc (50 mL) and $NaHCO_3$ solution (10 mL). The organic phase was washed with brine (10 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2×10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (10% to 95% of acetone in hexanes, with 1% triethylamine) to yield compound A-12 (220 mg, 73%) as a white solid. m/z : 822.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 821.5385, calcd for $C_{41}H_{77}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 821.5369.

[0078] Compound A-15. A similar method as that for compound A-12 was used, except that the bromoacetamide was replaced by 2-chloro-N,N-dimethylacetamide. m/z : 850.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 849.5673, calcd for $C_{43}H_{81}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 849.5682.

[0079] Compound A-17. A modified version of the method for preparing compound A-12 was used. To a solution of intermediate 9 (256 mg, 0.335 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (2 mL) was added KOtBu (1.0 M in THF, 1.06 mL, 3.0 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 min before it was cooled to $-78^\circ C$. Trichloroacetyl isocyanate (0.096 mL, 2.4 eq) was added. The reaction mixture was slowly warmed up to RT in 3 h. The trichloroacetyl group was hydrolyzed during the same aqueous work-up as reported for compound A-12, to yield compound A-17. m/z : 808.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 807.5212, calcd for $C_{40}H_{75}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 807.5213.

[0080] Compound A-18. A similar method as that for compound A-12 was used, but with dimethylcarbonyl chloride replacing bromoacetamide. m/z : 836.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 835.5533, calcd for $C_{42}H_{79}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 835.5526.

48
13

[0081] Compound A-19. A similar method as that for compound A-12 was used, but with dimethylsulfamoyl chloride instead of bromoacetamide. m/z : 872.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 871.5218, calcd for $C_{41}H_{78}N_2O_{15}S$ ($[M + H]^+$) 871.5196.

[0082] Compound A-21. A similar method as for compound A-12 was used, but with 2-bromo-N-methylacetamide instead of bromoacetamide. m/z : 836 ($[M + H]^+$), 678; ESI TOF MS m/z 835.5498, calcd for $C_{42}H_{78}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 835.5526. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 177.3, 170.3, 101.8, 94.4, 94.2, 83.7, 77.6, 77.4, 77.1, 75.5, 74.2, 72.7, 72.6, 69.9, 69.7, 69.3, 65.6, 61.8, 52.5, 49.2, 44.0, 43.6, 38.1, 34.3, 32.7, 32.6, 32.2, 30.9, 25.5, 22.1, 22.0, 21.5, 21.1, 21.0, 20.2, 19.1, 17.4, 16.6, 14.3, 12.9, 11.2, 9.0 ppm.

[0083] The following alternative procedure can be used: In a five-liter three neck round bottom flask equipped with mechanical stirrer and internal thermocouple temperature probe a solution of intermediate 9 (156.7 g, 205 mmol), *N*-methyl bromoacetamide (37.4 g, 246 mmol, 1.2 eq) in dry THF (1800 mL) was cooled with an ice bath. With stirring at 0 °C internal temperature under nitrogen, solid potassium tert-butoxide (25.3 g, 226 mmol, 1.1 eq) was added as one batch. The mixture was stirred at 0 °C for 1h. Completion of the reaction was monitored by TLC (1:2 hexane-acetone, silica gel 60 F, ammonia pre-treated). The reaction mixture was quenched by adding saturated $NaHCO_3$ solution (300 mL). The mixture was partitioned between dilute $NaHCO_3$ solution (2,500 mL) and EtOAc (1,500 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 1500 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Crude product (178.1 g) was obtained as slightly yellow solid, which was then purified with silica gel column (2,800 g Silica Gel 60 F, 20-40% acetone in hexane, 1% triethylamine) to give compound A-21 (135 g, 79% yield). To remove traces of solvents and triethylamine, the product was repeatedly dissolved in dichloromethane and dried in a rotary evaporator (4 cycles) and dried in a vacuum oven (16 h, 50 °C) to give the final product (mp 106-108 °C).

[0084] Optionally, the known reactant *N*-methyl bromoacetamide can be prepared as follows: A 10 liter three neck round bottom flask equipped with mechanical stirrer and internal thermocouple temperature probe was charged with THF (3,200 mL), methylamine (2 M solution in THF, 692 mL, 1.38 mol, 1.5 eq), $NaHCO_3$ (155 g, 1.845 mol, 2 eq) and triethylamine (128.2 mL, 922 mmol, 1.0 eq). The suspension was cooled with a dry ice-acetone bath to an internal temperature -70 °C. 2-Bromoacetyl bromide (79.8 mL, 922

mmol, 1.0 eq) was added dropwise, with stirring. After the addition the dry ice bath was removed. The mixture was warmed up to room temperature. The resulting yellow suspension was quenched with saturated NaHCO_3 (3200 mL), and extracted with ethyl acetate (2 x 3,200 mL). The combined organics were washed with saturated ammonium chloride (2,000 mL), and brine (2,000 mL), dried over Na_2SO_4 . After concentration under vacuum the red colored crude product (82 g) was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) and passed through a pad of silica (1,600 g), eluting with 50% ethyl acetate/hexane. Fractions containing product (TLC with 30% ethyl acetate/hexane, visualized with iodine) were combined and concentrated under vacuum (note 1) to afford pure product as a low melting point solid (77.5 g, 55% yield).

[0085] Compound A-22. A similar method as that for compound A-12 was used, but with methyl bromoacetate as the alkylating agent. m/z : 836.5 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); ESI TOF MS m/z 836.5343, calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{NO}_8$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 836.5366.

[0086] Compound A-26. A similar method as for compound A-12 was used, but with 4-(iodomethyl)-2-methylthiazole as the alkylating agent. m/z : 876.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), ESI TOF MS m/z 875.5310, calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 875.5297.

[0087] Compound A-27. Similar method as for compound A-12 was used, but with 3-(bromomethyl)-5-methylisoxazole as the alkylating agent. m/z : 860.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), ESI TOF MS m/z 859.5494, calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{14}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 859.5526.

[0088] Compound A-28. Similar method as for compound A-12 was used, but with 4-(bromomethyl)pyridine as the alkylating agent. m/z : 856.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), ESI TOF MS m/z 855.5613, calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{13}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 855.5577.

[0089] Compound A-29. Similar method as for compound A-12 was used, but with 2-(iodomethyl)thiazole as the alkylating agent. m/z : 862.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), ESI TOF MS m/z 861.5181, calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 861.5141.

[0090] Compound A-31. A similar method as that for compound A-12 was used, with 2-bromo-N-ethylacetamide as the alkylating agent instead. m/z : 850 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

[0091] Compound A-33. A similar method as that for compound A-12 was used, but with 2-bromo-N-(4-tetrahydropyranyl)acetamide as the alkylating agent. m/z : 906 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); ESI TOF MS m/z 905.5957, calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{15}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 905.5946.

[0092] Compound A-34. A similar method as that for compound A-12 was used, with 2-bromo-N-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]acetamide as the alkylating agent. The 9-alkylated product (0.101 g, 0.104 mmol) was dissolved in THF (1.0 mL) and cooled to 0°C. Tetrabutylammonium fluoride (0.020 g, 0.114 mmol, 1.1 eq) was added and the solution stirred at 0°C for 2.5 h before adding NaHCO₃ (15 mL). The organic phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL), combined, washed with brine (25 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (silica, 55% acetone-hexane, 1% triethylamine) yielded compound A-34 (0.063 g) as a white solid; m/z: 866 ([M + H]⁺); ESI TOF MS m/z 865.5655, calcd for C₄₃H₈₀N₂O₁₅ ([M + H]⁺) 865.5632.

[0093] Compound A-45. A similar method as that for compound A-12 was used, but with 2-bromo-N-cyclobutylacetamide as the alkylating agent. m/z: 876 ([M + H]⁺), 718; ESI TOF MS m/z 874.5833, calcd for C₄₅H₈₃N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 874.5839.

[0094] Compound A-46. A similar method as that for compound A-12 was used, but with 2-bromo-N-cyclopropylacetamide as the alkylating agent. m/z: 862 ([M + H]⁺), 703; ESI TOF MS m/z 861.5695, calcd for C₄₄H₈₁N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 861.5682.

[0095] Compound A-48. A similar method as that for compound A-12 was used, with 2-bromo-N-(2-morpholino)ethylacetamide as the alkylating agent. m/z: 934.6 ([M + H]⁺).

[0096] Compound A-49. A similar method as that for compound A-12 was used, with 1-iodo-2-fluoroethane as the alkylating agent. m/z: 811.0 ([M + H]⁺); ESI TOF MS m/z 810.5374, calcd for C₃₉H₇₄NO₁₄ ([M + H]⁺) 810.5385.

[0097] Compound A-50. A similar method as that for compound A-12 was used, with 6-bromohexaneamide as the alkylating agent. m/z: 877.6 ([M + H]⁺); ESI TOF MS m/z 877.5995, calcd for C₄₄H₈₀NO₁₅ ([M + H]⁺) 877.5999.

[0098] Compound A-52. A similar method as that for compound A-12 was used, with 2-bromo-N-(trifluoroethyl)acetamide as the alkylating agent. m/z: 904 ([M + H]⁺), ESI TOF MS m/z 903.5385, calcd for C₄₃H₇₇N₂O₁₄F₃ ([M + H]⁺) 903.5400.

[0099] Compound A-53. A similar method as that for compound A-12 was used, with 2-bromo-N-isopropylacetamide as the alkylating agent. m/z: 864 ([M + H]⁺), ESI TOF MS m/z 863.5818, calcd for C₄₄H₈₂N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 863.5839.

46
46

[0100] Compound A-55. A similar method as that for compound A-12 was used, with 3-chloromethyl-2-trityl-1,2,4-triazole as the alkylating agent. A methanol (6 mL) solution containing the initial alkylated product (170 mg), pyridine hydrochloride (7 mg), and pyridinium *para*-toluenesulfonate (10 mg) was kept at 50°C overnight with stirring. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (20 mL), and was extracted with chloroform/methanol (5/1) (20 mL, 3x). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate. Flash chromatography on silica gel (100:10:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) afforded compound A-55 as a white solid (35 mg), *m/z*: 846.0 ([M + H]⁺).

10 [0101] Compound A-59. A similar method as that for compound A-12 was used, with N-benzyl bromoacetamide as alkylating agent instead of bromoacetamide. *m/z*: 912 ([M + H]⁺), 754; ESI TOF MS *m/z* 911.5813, calcd for C₄₈H₈₂N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 911.5839.

[0102] Compound A-62. A similar method as that for compound A-12 was used, with 2-chloromethylimidazole hydrochloride as alkylating agent instead of bromoacetamide. *m/z*: 845.0 ([M + H]⁺).

15 [0103] Compound A-63. A similar method as that for compound A-12 was used, with N-(2-methoxy)ethyl bromoacetamide as alkylating agent instead of bromoacetamide. *m/z*: 879.6 ([M + H]⁺).

[0104] Compound A-69. A similar procedure to that reported for compound A-12 was used, reaction on a 0.085 mmol scale with bromoacetic acid 2-(trimethylsilyl)ethyl ether yielded the 9-*O*-acetic acid-2-(trimethylsilyl)ether ester (0.045 g, 57%), which was dissolved in N,N-dimethylformamide (DMF, 1.0 mL) and cooled to 0°C before adding tetrabutylammonium fluoride (0.015 g, 0.059 mmol, 1.2 eq). The solution was stirred at 0°C for 5 hours before adding ethyl-(3-dimethylamino)propylcarbodiimide (0.014 g, 0.074 mmol, 1.5 eq), hydroxybenzotriazole (0.013 g, 0.098 mmol, 2.0 eq) and methoxylamine hydrochloride (0.008 g, 0.098 mmol, 2.0 eq). The solution was stirred at room temperature for 18 hours before diluting with EtOAc (15 mL) and washing with NaHCO₃ (15 mL) and brine (15 mL). The organic phases were dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (silica, 30→50% acetone—hexane, 1% triethylamine) yielded compound A-69 (0.009 g, 22%) as a white solid. *m/z*: 852 ([M + H]⁺), 754; ESI TOF MS *m/z* 851.5490, calcd for C₄₂H₇₈N₂O₁₅ ([M + H]⁺) 851.5475.

47
47

[0105] Compound A-70. A similar method as that for compound A-12 was used, with N-pyrazyl bromoacetamide as alkylating agent instead of bromoacetamide. m/z : 900 ($[M + H]^+$), 742; ESI TOF MS m/z 899.5563, calcd for $C_{45}H_{78}N_4O_{14}$ ($[M + H]^+$) 899.5587.

[0106] Compound A-73. A similar method as that for compound A-12 was used, with N-methyl 3-bromopropionamide as alkylating agent instead of bromoacetamide. m/z : 864 ($[M + H]^+$), 706; ESI TOF MS m/z 863.5814, calcd for $C_{44}H_{82}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 863.5839.

[0107] Compound A-74. A similar method as that for compound A-12 was used, with N-methyl 5-bromovalerylamine as alkylating agent instead of bromoacetamide. m/z : 878 ($[M + H]^+$), 720; ESI TOF MS m/z 877.5978, calcd for $C_{45}H_{84}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 877.5995.

[0108] Compound A-76. A similar method as that for compound A-12 was used, with N-methyl 6-bromohexanoylamine as alkylating agent instead of bromoacetamide. m/z : 892 ($[M + H]^+$), 734; ESI TOF MS m/z 891.6127, calcd for $C_{46}H_{86}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 891.6152.

[0109] Compound A-77. A similar method as that for compound A-12 was used, with N-pyrimidinyl bromoacetamide as alkylating agent instead of bromoacetamide. m/z : 922 ($[M + Na]^+$), 900 ($[M + H]^+$), 742; ESI TOF MS m/z 899.5552, calcd for $C_{45}H_{78}N_4O_{14}$ ($[M + H]^+$) 899.5587.

[0110] Compound A-79. Potassium tert-butoxide (0.17 mL of a 1M solution in THF, 0.167 mmol, 1.5 eq) was added to a solution of intermediate 9 (0.085 g, 0.111 mmol, 1.0 eq) in dimethoxyethane (1.0 mL). The solution was stirred at RT for 10 min, before adding carbonyldiimidazole (0.022 g, 0.134 mmol, 1.2 eq). The solution was stirred at room temperature for 1 hour before adding methylamine (0.024 mL of a 33% solution in EtOH, 0.134 mmol, 1.2 eq). The resulting solution was stirred at RT for 1.5 hours before pouring into $NaHCO_3$ (25 mL) and extracting with EtOAc (4 x 20 mL). The combined organics were dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (silica, 30% acetone-hexane, 0.5% Et_3N) yielded the compound A-79 (0.010 g, 11%) as a white solid. m/z : 822 ($[M + H]^+$), 664; ESI TOF MS m/z 821.5339, calcd for $C_{41}H_{76}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 821.5369.

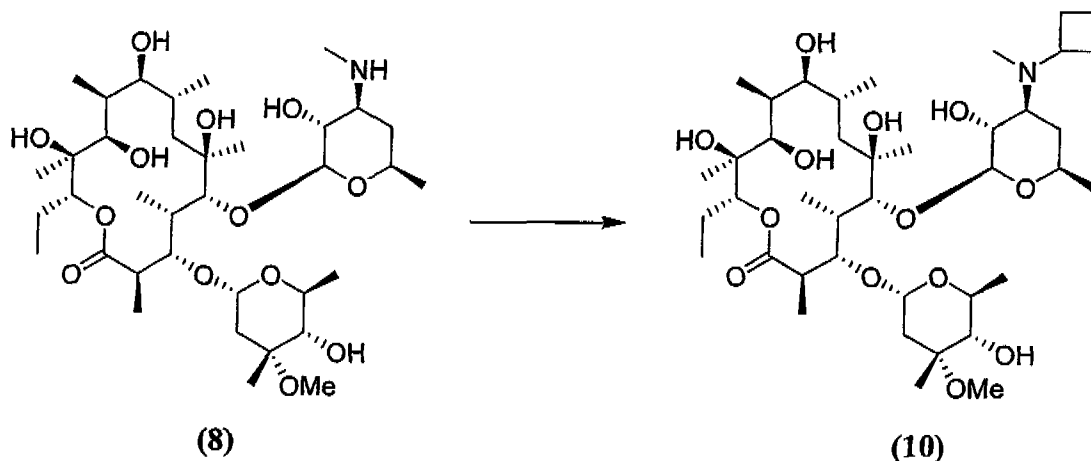
Example 3 — Compound A-2

[0111] Compound A-2. 9S-Dihydroerythromycin A 7 was methylated as described above in connection with compound A-1, using 2-iodoethanol. The desosamine moiety of

the resulting 9-methoxy product was desmethylated and alkylated to give compound A-2. m/z : 780.5 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 780.5104, calcd for $C_{39}H_{74}NO_{14}$ ($[M + H]^+$) 780.5113.

Example 4 — Intermediate 10

- 5 [0112] Intermediate 10 (N-desmethyl-N-cyclobutyl-(9S)-dihydroerythromycin A) was used in the synthesis of compounds of this invention.



- [0113] A mixture of *N*-desmethyl-(9S)-dihydroerythromycin A **8** (4.96 g, 6.87 mmol), cyclobutanone (1.03 mL, 2 eq), sodium cyanoborohydride (863 mg, 2 eq) and HOAc (1.57 mL, 4 eq) in methanol (40 mL) was stirred at 50 °C for 4 h. Water was added, followed by triethanolamine (20 mL). After 2 h of stirring the mixture was extracted three times with EtOAc, dried over $MgSO_4$. The crude product was purified using a SiO_2 column (3:1 to 2:1 hexane-acetone, 1% TEA) to give pure intermediate **10** (3.70 g). m/z : 777.0 ($[M + H]^+$).
- 10

Example 5 — Synthesis of Compounds from Intermediate 10

- 15 [0114] Compound A-4. A similar method as that for the preparation of compound A-3 was used, with intermediate **10** as starting material. m/z : 820.6 ($[M + H]^+$).

[0115] Compound A-10. A similar method as that for compound A-3 was used, with intermediate **10** as starting material and ethyl bromoacetate as the alkylating agent. m/z : 863.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 862.5523, calcd for $C_{44}H_{80}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 862.5515

- 20 [0116] Compound A-13. A similar method as that for compound A-12 was used, with intermediate **10** as the starting material. m/z : 834.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 833.5348, calcd for $C_{42}H_{77}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 833.5369.

49
A9

[0117] Compound A-23. A similar method as that for compound A-22 was used, with intermediate 10 as starting material. m/z : 849.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 848.5366, calcd for $C_{43}H_{78}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 848.5367.

5 [0118] Compound A-24. To a solution of intermediate 10 (100 mg, 0.127 mmol) in ethyl acetate (10 mL), was added acetic anhydride (61 μ L, 0.65 mmol, 5eq) and K_2CO_3 . The mixture was stirred at RT overnight. The reaction was diluted with EtOAc (100 mL), was then washed with saturated aq. $NaHCO_3$ (3 x 50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated to dryness. The product (95 mg) was obtained after silica gel column chromatography (5% to 35% acetone in hexanes, 1% triethylamine). This product was then
10 dissolved in methanol (3 mL) and heated at 50°C overnight. The solvent was removed and compound A-24 (80 mg) was obtained after silica gel column chromatography (5% to 35% acetone in hexanes, 1% triethylamine). m/z : 819.0 ($[M + H]^+$).

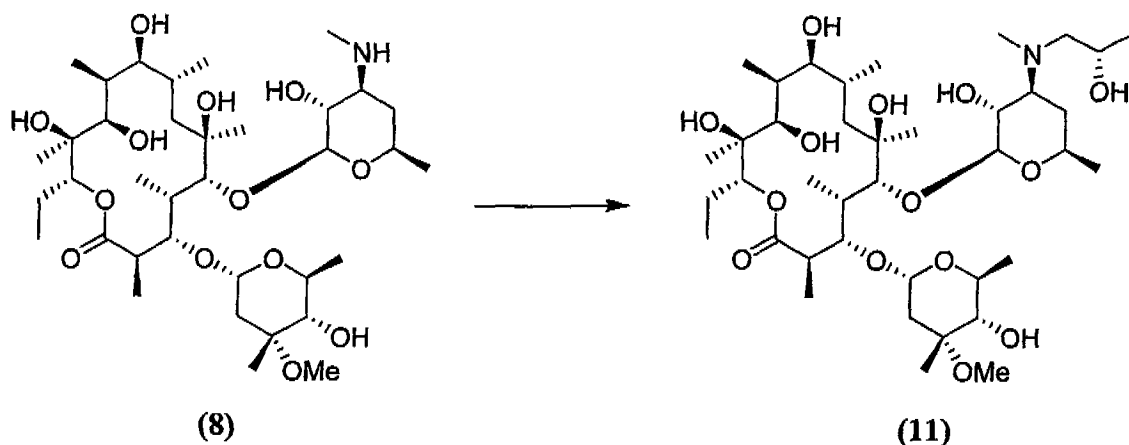
[0119] Compound A-25. A similar protocol as that for compound A-24 was used, except that the acetic anhydride was replaced by propionic anhydride. m/z : 833.0 ($[M + H]^+$).

15 [0120] Compound A-47. A similar method as that for compound A-1 was used, but with intermediate 10 instead of intermediate 9. m/z : 791.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 790.5311, calcd for $C_{41}H_{76}NO_{13}$ ($[M + H]^+$) 790.5301

[0121] Compound A-51. A similar method as that for compound A-12 was used, with intermediate 10 the as starting material and 2-bromo-N-methylacetamide as the alkylating
20 agent. m/z : 848.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 847.5529, calcd. for $C_{43}H_{79}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 847.5526.

Example 6 — Intermediate 11

[0122] Intermediate 11 (N-desmethyl-N-(2-hydroxypropyl)-(9S)-dihydroerythromycin A) was used in the synthesis of compounds of this invention.



[0123] A solution of *N*-desmethyl-(9*S*)-dihydroerythromycin A **8** (see Example 1, 357 mg, 0.494 mmol) and (*S*)-propylene oxide (0.35 mL, 10 eq) in methanol (10 mL) was stirred at RT for 24 h. Completion of the reaction was determined by TLC. After evaporation of the solvent, the crude product was purified with silica gel column (5% to 45% acetone in hexane, 1% triethylamine) to give pure intermediate **11** (271 mg, 70%). *m/z*: 781.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS *m/z* 780.5099, calcd for $C_{39}H_{74}NO_{14}$ ($[M + H]^+$) 780.5104.

Example 7 — Synthesis of Compounds from Intermediate 11

[0124] Compound A-6. A similar method as for compound A-3 was used, with intermediate **11** as the starting material and 2-bromoethyl methyl ether as the alkylating agent. *m/z*: 839.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS *m/z* 838.5489, calcd for $C_{42}H_{80}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 838.5522.

[0125] Compound A-9. A similar method as that for compound A-3 was used, with intermediate **9** as starting material and ethyl bromoacetate as the alkylating agent. *m/z*: 867.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS *m/z* 866.5433, calcd for $C_{43}H_{80}NO_{16}$ ($[M + H]^+$) 866.5472.

[0126] Compound A-14. A similar method as that for compound A-12 was used, with intermediate **11** as starting material. *m/z*: 838.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS *m/z* 875.4834, calcd for $C_{41}H_{76}N_2O_{15}K$ ($[M + K]^+$) 875.4877.

[0127] Compound A-16. A similar method as that for compound A-12 was used, with intermediate **11** as starting material and 2-chloro-*N,N*-dimethylacetamide as the alkylating agent. *m/z*: 866.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS *m/z* 865.5630, calcd for $C_{43}H_{81}N_2O_{15}$ ($[M + H]^+$) 865.5632.

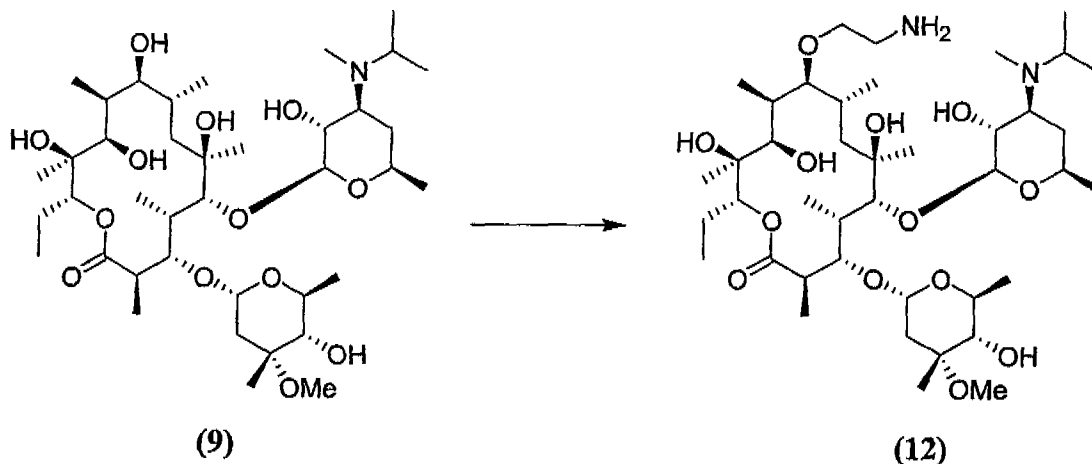
[0128] Compound A-20. A similar method as that for compound A-12 was used, with intermediate 11 as starting material and dimethylsulfamoyl chloride instead of bromoacetamide. m/z : 888.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 887.5151, calcd for $C_{41}H_{79}N_2O_{16}S$ ($[M + H]^+$) 887.5145.

5 Example 8 — Compound A-11

[0129] Compound A-11. To a solution of compound A-9 (80 mg, 0.0923 mmol) in MeOH (3.0 mL) was added NaOH (1.0 M in H_2O , 0.1 mL). The reaction mixture was stirred at RT overnight, and then at 50°C for 4 h. LC/MS indicated that the starting material was all consumed and the desired product was the only detectable product. The solvent was
10 removed under reduced pressure and the resulting solid was lyophilized to yield compound A-11 (79 mg, 0.092 mmol, 99%) as a sodium salt. m/z : 839.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 838.5176, calcd for $C_{41}H_{76}NO_{16}$ ($[M + H]^+$) 838.5159.

Example 9 — Intermediate 12

[0130] Intermediate 12 (9-dihydro-9-O-(2-aminoethyl)-N-desmethyl-N-isopropyl-erythromycin A) was used in the synthesis of several compounds of this invention.
15



[0131] To a solution of intermediate 9 (55 mg, 0.072 mmol) in THF (2.4 mL), was added bromoethylamine hydrobromide (43 mg, 0.209 mmol, 2.9 eq) followed by potassium hydroxide (38 mg, 0.684 mmol, 9.5 eq). The solution was stirred at room temperature for 20
20 hours before diluting with EtOAc (15 mL) and washing with $NaHCO_3$ (15 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL) and the combined organic phases were dried ($MgSO_4$) before concentrating under reduced pressure. Column chromatography

(silica, 35% acetone-hexane, 1% triethylamine) yielded intermediate 12 (23 mg, 40%) as a white solid; m/z : 808 ($[M + H]^+$), 649.

Example 10 — Synthesis of Compounds from Intermediate 12

[0132] Compound A-30. To a solution of intermediate 12 (50 mg, 0.062 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at RT was added pyridine (0.010 mL, 0.124 mmol, 2.0 eq) followed by acetic anhydride (0.007 mL, 0.074 mmol, 1.2 eq). The solution was stirred at RT for 2.5 hours before adding aq. $NaHCO_3$ (15 mL). After extraction with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL), the organic phases were combined, washed with brine (30 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (silica, 50% acetone-hexane, 1% triethylamine) yielded a mixture of the desired *N*-acetyl and 2',*N*-diacetyl compounds, which were dissolved in methanol (2 mL) and stirred at 50°C for 3 hours. After cooling, the solvent was concentrated to yield compound A-30 (0.030 g, 57%) as a white solid; m/z : 850 ($[M + H]^+$), ESI TOF MS m/z 849.5682, calcd for $C_{43}H_{81}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 849.5682.

[0133] Compound A-32. To a solution of intermediate 12 (75 mg, 0.093 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at RT was added pyridine (0.015 mL, 0.186 mmol, 2.0 eq) followed by methanesulfonyl chloride (0.009 mL, 0.112 mmol, 1.2 eq). The solution was stirred at RT for 2 hours before adding aq. $NaHCO_3$ (20 mL). After extraction with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), the organic phases were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (silica, 30% acetone-hexane, 1% triethylamine) yielded compound A-32 (0.045 mg, 55%) as a white solid; m/z : 886 ($[M + H]^+$), 728; ESI TOF MS m/z 885.5321, calcd for $C_{42}H_{81}N_2O_{15}S$ ($[M + H]^+$) 885.5352.

[0134] Compound A-54. To a solution of intermediate 12 (0.080 g, 0.099 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at RT was added ethyl isocyanate (0.014 g, 0.016 mL, 0.198 mmol, 2.0 eq). The solution was stirred at room temperature for 16 hours before adding further ethyl isocyanate (0.022 g, 0.025 mL, 0.316 mmol, 3.2 eq) and stirring at RT for 4 hours. The solution was poured into aq. $NaHCO_3$ (15 mL). After extraction with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL), the combined organic phases were dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (silica, 35 to 50% acetone-hexane, 1% triethylamine) yielded compound A-54 (0.019 g) as a white solid; m/z : 879 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 878.5954, calcd for $C_{44}H_{83}N_3O_{14}$ ($[M + H]^+$) 878.5948.

5 [0135] Compound A-57. To a solution of intermediate 12 (0.075 g, 0.094 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added propyl isothiocyanate (0.014 g, 0.015 mL, 0.141 mmol, 1.5 eq) and the solution was stirred at RT for 18 hr. The solution was poured into NaHCO₃ (15 mL) and the organic phases were extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (silica, 50% acetone-hexane, 0→1% triethylamine) yielded compound A-57 (0.032 g, 38%) as a white solid. m/z: 909 ([M + H]⁺), 751; ESI TOF MS m/z 908.5905, calcd for C₄₅H₈₅N₃O₁₃S ([M + H]⁺) 908.5889.

10 [0136] Compound A-58. To a solution of ethyl-(3-dimethyl)propylcarbodiimide (0.023 g, 0.121 mmol, 1.3 eq) and hydroxybenzotriazole (0.025 g, 0.186 mmol, 2.0 eq) in THF (1.0 eq) at 0°C was added 5-benzimidazole carboxylic acid (0.018 g, 0.112 mmol, 1.2 eq). The solution was stirred at 0°C for 15 min before adding intermediate 12 (0.075 g, 0.093 mmol, 1.0 eq). After 1 hour at 0°C, the solution was warmed to RT and stirred for 1 hour. DMF (0.5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 3 hr. After diluting with
15 EtOAc (40 mL), the solution was washed with NaHCO₃ (2 x 30 mL) and brine (30 mL) before drying (Na₂SO₄) and concentrating under reduced pressure. Column chromatography (silica, 70→90% acetone-hexane, 1% triethylamine) yielded compound A-58 (0.042 g, 48%) as a white solid. m/z: 952 ([M + H]⁺), 794; ESI TOF MS m/z 951.5898, calcd for C₄₉H₈₂N₄O₁₄ ([M + H]⁺) 951.5900.

20 [0137] Compound A-64. To a solution of intermediate 12 (0.080 g, 0.099 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added pyridine (0.016 g, 0.016 mL, 0.198 mmol, 2.0 eq) followed by ethyl chloroformate (0.013 g, 0.011 mL, 0.119 mmol, 1.2 eq). The solution was stirred at RT for 3 hr before adding further ethyl chloroformate (0.013 g, 0.011 mL, 0.119 mmol, 1.2 eq) and stirring for 1 hr. The solution was poured into NaHCO₃ (15 mL) and the organic
25 phases were extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (silica, 50% acetone-hexane, 1% Et₃N) yielded compound A-64 (0.030 g, 34%) as a white solid; m/z: 880 ([M + H]⁺); ESI TOF MS m/z 879.5796, calcd for C₄₄H₈₂N₂O₁₅ ([M + H]⁺) 879.5788.

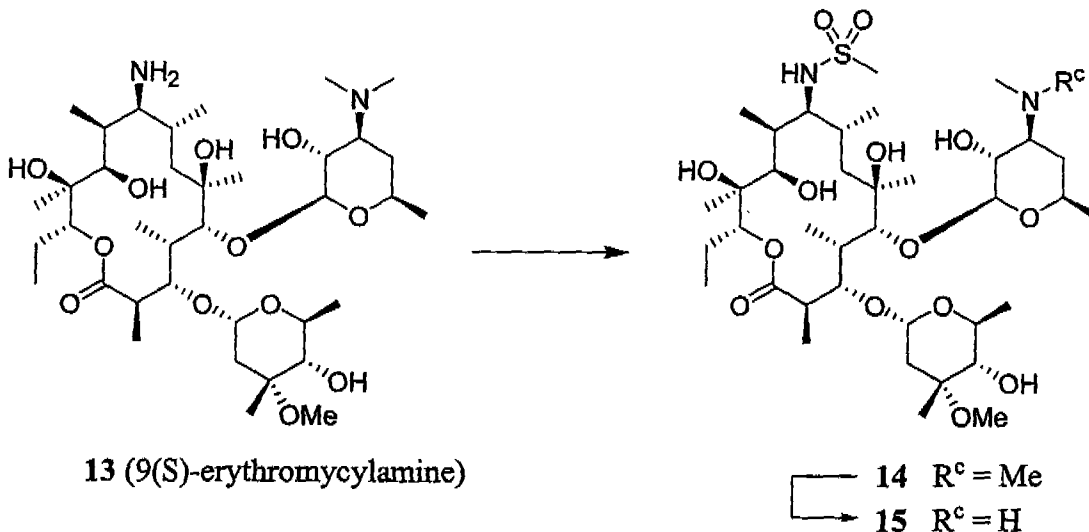
30 [0138] Compound A-65. A similar method as that for compound A-64 was used, with methyl chloroformate replacing ethyl chloroformate. m/z: 866 ([M + H]⁺); ESI TOF MS m/z 865.5630, calcd for C₄₃H₈₀N₂O₁₅ ([M + H]⁺) 856.5632.

[0139] Compound A-67. A similar method as that for compound A-57 was used, with ethyl isothiocyanate replacing propyl isothiocyanate. m/z : 895 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 894.5724, calcd for $C_{44}H_{83}N_3O_{13}S$ ($[M + H]^+$) 894.5719.

[0140] Compound A-78. To a solution of intermediate 12 (0.150 g, 0.186 mmol, 1.0 eq) in DMF (2.0 mL) at 0 °C was added dimethylaminopropylethylcarbodiimide (0.079 g, 0.409 mmol, 2.2 eq) and hydroxybenzotriazole (0.050 g, 0.372 mmol, 2.0 eq) followed by formic acid (0.017 g, 0.014 mL, 0.372 mmol, 2.0 eq). The solution was stirred at 0 °C for 30 minutes and room temperature for 3 hours before partitioning between EtOAc (25 mL), and $NaHCO_3$ (25 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (25 mL) and the combined organics washed with water (35 mL), $NaHCO_3$ (35 mL) and brine (40 mL) before drying (Na_2SO_4) and concentrating under reduced pressure. Column chromatography (silica, 40% acetone-hexane, 1% triethylamine) yielded compound A-78 (0.072 g, 46%) as a white solid. m/z : 836 ($[M + H]^+$), 678; ESI TOF MS m/z 835.5501, calcd for $C_{42}H_{78}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 835.5526.

15 Example 11 — Intermediate 15

[0141] Intermediate 15 was used in the synthesis of several compounds of this invention.



[0142] To a solution of 9(S)-erythromyclamine 13 (15.8 g, 21.5 mmol; see, e.g., Massey *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1974, 17 (1), 105-107) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added diisopropylethylamine (14.8 mL, 85.0 mmol), followed by methanesulfonic anhydride (6.45 g, 37.0 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) at -10°C in 1h, and stirring was continued for another 1.5 hour at that temperature. The reaction mixture was quenched by adding saturated $NaHCO_3$

(100 mL) and Na_2CO_3 (10% in H_2O , 20 mL). The resultant mixture was stirred for 10 min at RT. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×20 mL). The combined organic layers were dried over $\text{MgSO}_4/\text{K}_2\text{CO}_3$, filtered through a thin pad of K_2CO_3 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (5% to 70% acetone in hexanes, 1% triethylamine) to yield 9.9 g (12.2 mmol, 56%) of pure compound 14 as a white solid. ESI TOF MS m/z 813.4770, calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{73}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 813.4740.

[0143] To a stirred solution of compound 14 (86.8 mg, 0.107 mmol) and sodium acetate (43.9 mg, 0.535 mmol, 5.0 eq.) in MeOH/ H_2O (4:1, 2 mL) was added iodine (29.8 mg, 0.117 mmol, 1.1 eq.) at 50°C . Then 0.1 N NaOH solution (1.17 mL, 0.117 mmol, 1.1 eq.) was added drop-wise over 1 h. Stirring was continued for 2 h at the same temperature. NaOH (0.1 mL, 0.1N) and I_2 (3 mg) were added and the reaction mixture was stirred for 1 hour. The reaction mixture was concentrated to about 200 μL and diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and saturated NaHCO_3 (5 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ mL}$). The combined organic phases were washed with diluted $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL), H_2O (5 mL) and dried over MgSO_4 . The solution was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by column chromatography (0% to 5% MeOH in CH_2Cl_2 , 2% triethylamine) yielded intermediate 15 as a white solid (70 mg, 84%).

Example 12 — Synthesis of Compounds from Intermediate 15

[0144] Compound A-35. To a solution of intermediate 15 (35 mg, 0.044 mmol) in CH_3CN (400 μL) was added diisopropylethylamine (76.3 μL , 0.44 mmol, 10.0 eq) and 2-iodopropane (65.7 μL , 0.66 mmol, 15.0 eq). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified with column chromatography (5% to 70% acetone in hexanes, 1% triethylamine) to yield compound A-35 (24 mg, 65%). m/z : 842.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); ESI TOF MS m/z 841.5093, calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 841.5090.

[0145] Compound A-36. A similar method as that for compound A-35 was used, but with 2-iodoethanol as the alkylating agent. m/z : 844.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); ESI TOF MS m/z 843.4894, calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{75}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 843.3883.

[0146] Compound A-37. To a solution of intermediate 15 (120 mg, 0.15 mmol) in CH_3OH (1.2 mL) was added 2,2-dimethyloxirane (133 μL , 1.5 mmol, 10 eq). The reaction mixture was stirred at 50°C for overnight, and then concentrated under reduced pressure. The

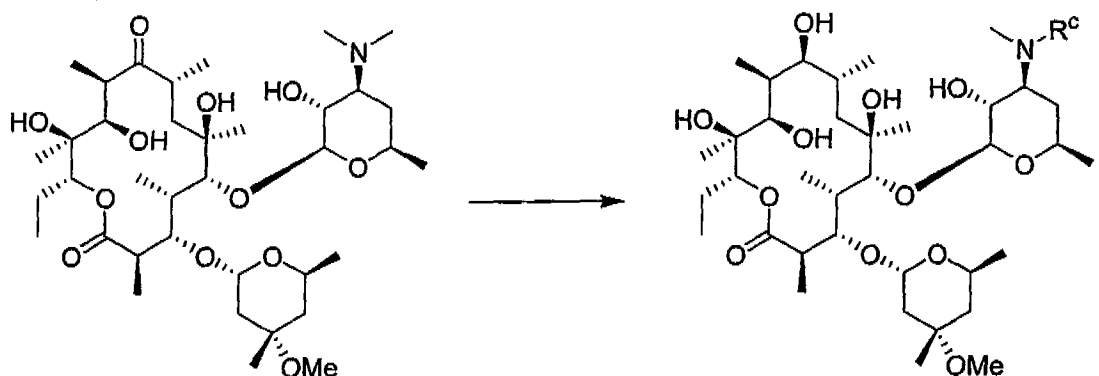
residue was purified with column chromatography (5% to 50% acetone in hexanes, 1% triethylamine) to yield compound A-37 (73 mg, 54%) of as a white solid. m/z : 872.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 871.5171, calcd for $C_{41}H_{79}N_2O_{15}S$ ($[M + H]^+$) 871.5196.

[0147] **Compound A-38.** A similar method as that for compound A-35 was used, but with 1-iodo-2-methylpropane as the alkylating agent. m/z : 856.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 855.5186, calcd for $C_{41}H_{79}N_2O_{14}S$ ($[M + H]^+$) 855.5247.

[0148] **Compound A-39.** To a solution of intermediate 13 (240 mg, 0.30 mmol.), $NaCNBH_3$ (43.4 mg, 0.69 mmol, 2.3 eq) and acetic acid (69 μ L, 1.2 mmol, 4.0 eq) in MeOH (2.0 mL) was added cyclobutanone (45 μ L, 0.6 mmol, 2.0 eq). The reaction mixture was stirred at RT overnight and diluted with EtOAc (30 mL), Na_2CO_3 (10%, 5 mL) and saturated $NaHCO_3$ (10 mL), brine (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2×10 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (5% to 50% acetone in hexanes, 1% triethylamine) to yield compound A-39 as a white solid (106 mg, 42%). m/z : 854.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 853.5090, calcd for $C_{41}H_{77}N_2O_{14}S$ ($[M + H]^+$) 853.5090.

Example 13 — Synthesis of Intermediate 19

[0149] Intermediate 19, the 4"-deoxy counterpart of intermediate 9, was synthesized from 4"-deoxyerythromycin A (16), using procedures analogous to those used for the preparation of intermediate 9: m/z : 779 ($[M + H]^+$), 621; ESI TOF MS m/z 778.5345, calcd for $C_{40}H_{76}NO_{13}$ ($[M + H]^+$) 778.5311.



16 (4"-Deoxyerythromycin A)

17 $R^c = Me$
 18 $R^c = H$
 19 $R^c = i-Pr$

Example 14 — Synthesis of Compounds from Intermediate 19

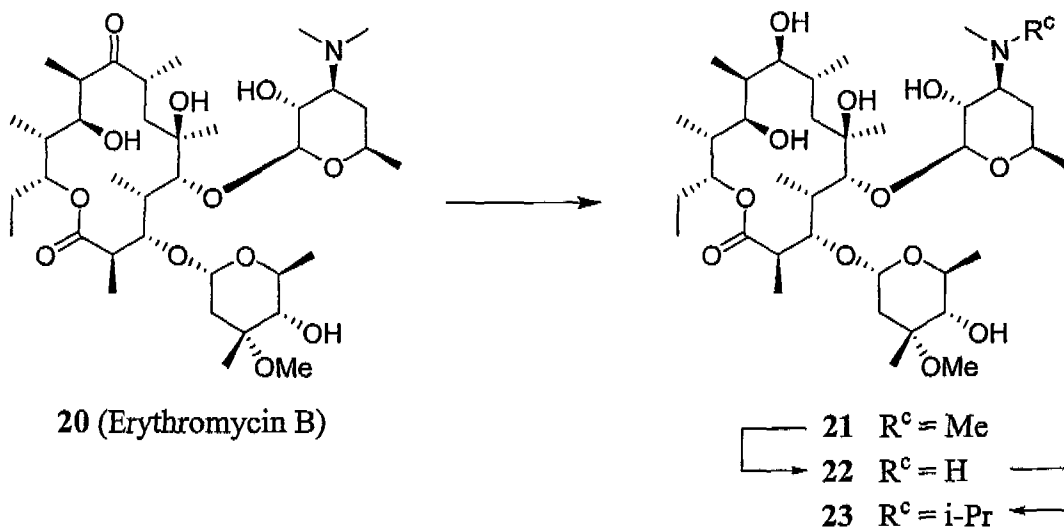
[0150] **Compound A-60.** A similar method as that for compound A-12 was used, but with intermediate 19 as starting material, and with N,N-dimethyl bromoacetamide as alkylating agent instead of bromoacetamide. m/z : 833.6 ($[M + H]^+$).

5 [0151] **Compound A-61.** A similar method as that for compound A-12 was used, but with intermediate 19 as starting material and with N-methyl bromoacetamide as the alkylating agent instead of bromoacetamide. m/z : 819.6 ($[M + H]^+$).

[0152] **Compound A-68.** A similar method as that for compound A-12 was used, but with intermediate 19 as starting material. m/z : 806.0 ($[M + H]^+$), ESI TOF MS m/z 805.5410, 10 calcd for $C_{41}H_{77}N_2O_{13}$ ($[M + H]^+$) 805.5420.

Example 15 — Synthesis of Intermediate 23

[0153] Intermediate 23, the erythromycin B counterpart of intermediate 9, was synthesized from erythromycin B (20), using procedures analogous to those used for the preparation of intermediate 9: m/z : 748.5 ($[M + H]^+$). ESI TOF MS m/z 748.5225, calcd for 15 $C_{39}H_{74}NO_{12}$ ($[M + H]^+$) 748.5206.

**Example 16 — Synthesis of Compounds from Intermediate 23**

[0154] **Compound A-71.** A solution of potassium tert-butoxide (1 M in THF, 0.98 mL, 0.98 mmol) was added to solution of intermediate 23 (490 mg, 0.66 mmol) in anhydrous 20 dimethoxyethane (6 mL) under an inert atmosphere and stirred at room temperature for 10 min. N-Methylbromoacetamide (120 mg, 0.79 mmol) was added and the reaction mixture

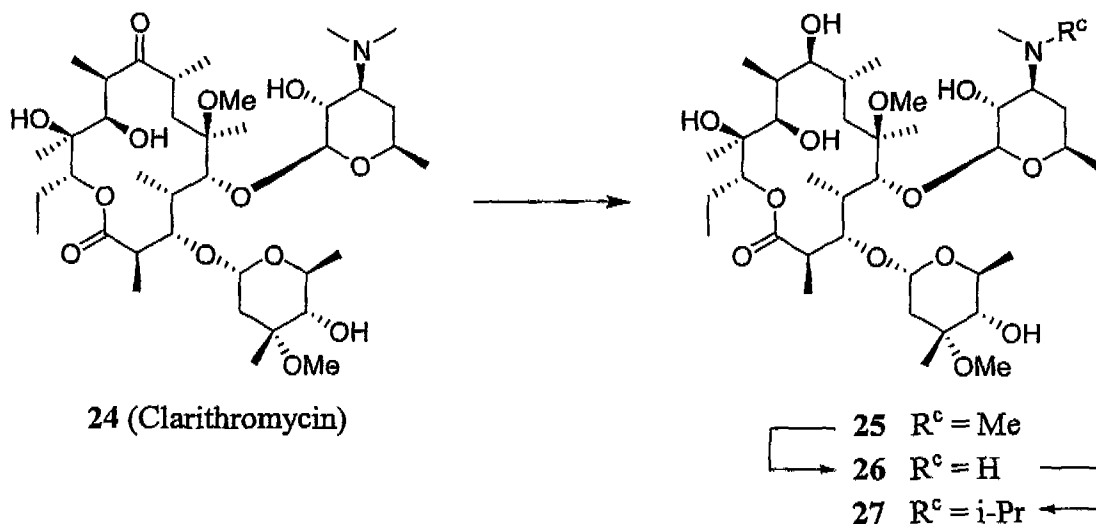
stirred for 30 min. TLC analysis indicated complete consumption of the starting material and the excess reagents were quenched by addition of saturated NaHCO₃ solution and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with Mg₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography using hexane and acetone with 2% Et₃N gave the desired product. ESI TOF MS *m/z* 819.5572, calcd for C₄₂H₇₉N₂O₁₃ ([M + H]⁺) 819.5577. ¹³C NMR (CDCl₃). 177.6, 170.7, 102.2, 94.8, 93.4, 84.8, 77.7, 77.4, 75.7, 74.6, 72.8(2), 70.7, 70.0, 69.4, 65.6, 62.2, 52.6, 49.3, 43.7, 43.1, 38.8, 34.7, 32.8(2), 31.0, 25.5, 24.4, 21.5, 21.2, 21.1, 20.4, 19.9, 17.6, 12.7, 11.7, 9.8, 9.7, 9.2.

[0155] Compound A-72. A similar method as that for compound A-12 was used, but with intermediate 23 as the starting material and with N,N-dimethylbromoacetamide as the alkylating agent instead of bromoacetamide. ESI TOF MS *m/z* 833.5699, calcd for C₄₃H₈₁N₂O₁₃ ([M + H]⁺) 833.5733.

[0156] Compound A-75. A similar method as that for compound A-12 was used, but with intermediate 23 as starting material and with N,N-dimethylcarbamoyl chloride as the alkylating agent instead of bromoacetamide. ESI TOF MS *m/z* 819.5548, calcd for C₄₂H₇₉N₂O₁₃ ([M + H]⁺) 819.5577.

Example 17 — Compounds with R^F Equals Methyl

[0157] Intermediate 27, the 6-*O*-methyl analog of intermediate 9, was prepared from compound 24 (6-*O*-methyl erythromycin A, also known as clarithromycin) using procedures analogous to those for making intermediate 9: *m/z*: 779 ([M + H]⁺), 621; ESI TOF MS *m/z* 778.5345, calcd for C₄₀H₇₆NO₁₃ ([M + H]⁺) 778.5311.



59
69

[0158] Compound A-66. A similar method as that for compound A-12 was used, but with intermediate 27 as the starting material and with N-methyl bromoacetamide as alkylating agent instead of bromoacetamide. m/z : 850.0 ($[M + H]^+$, J^+); ESI TOF MS m/z 849.5710, calcd for $C_{43}H_{81}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 849.5682.

5 Example 18 — Synthesis of Other Compounds

[0159] Compound A-40. A similar method as that for making intermediate 15 was used to make the ethanesulfonamide, which was then demethylated and realkylated with isopropyl iodide as described above in connection with compound A-38 to give compound A-40. m/z : 856.0($[M + H]^+$).

10 [0160] Compound A-41. A similar method as that for intermediate 15 was used to make the cyclopropanesulfonamide, which was then demethylated and realkylated with isopropyl iodide as described above to give compound A-41. m/z : 868.0($[M + H]^+$).

[0161] Compound A-42. Same method as that for compound A-41 was used, but the desmethyl intermediate was reacted with cyclobutanone under reductive amination
15 conditions as described above to give compound A-42. m/z : 880.0($[M + H]^+$).

[0162] Compound A-43. Similar method as that for compound A-39 was used to make the trifluoromethanesulfonamide, which was then demethylated and realkylated with isopropyl iodide as described above to give compound A-43. m/z : 896.0($[M + H]^+$)

[0163] Compound A-44. Similar method as that for compound A-40 was used, but with
20 dimethylsulfamoyl chloride. m/z : 872.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 871.5218, calcd for $C_{41}H_{79}N_2O_{15}S$ ($[M + H]^+$) 871.5196.

[0164] Compound A-56. To a solution of compound A-22 (62 mg, 0.074 mmol, 1.0 eq) in CH_3OH (1 mL) was added NaOH (1.0 N, 0.078 mL, 1.05 eq). The reaction mixture was stirred at RT for 2 days, then was concentrated and the residue was lyophilized with
25 $tBuOH/H_2O$ (93:7) to provide compound A-56 (60 mg, 0.071 mmol, 96%) as the sodium salt. m/z : 823.0 ($[M + H]^+$); ESI TOF MS m/z 822.5214, calcd for $C_{41}H_{75}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 822.5223.

[0165] Those skilled in the art will appreciate that the foregoing synthetic techniques can be applied, *mutatis mutandis*, to make other compounds of this invention, including those
30 wherein R^C , R^D , R^E , and R^F are other than OH, Me, OH, and H, respectively, using alter-

63
60

native known and/or commercially available precursor materials. Compounds in which R^F is Me can be made from clarithromycin (6-O-methylerythromycin A, Biaxin™; Watanabe *et al.*, US 4,331,803 (1982)). Compounds wherein R^C and R^D are other than OH and Me, respectively, can be made using as precursors erythromycins B, C, or D. Compounds in which R^E is H can be made by removing the 4"-OH group from an erythromycin, for example as taught in Lartey *et al.*, US 5,578,579 (1996).

Example 19 — Tissue Based Assay for Motilin Agonist Potency

[0166] The motilin agonist potencies of compounds of this invention were evaluated using a tissue based assay, using rabbit duodenum tissue-based contractility assay, generally following the procedure of Depoortere *et al.*, *J. Gastrointestinal Motility*, 1, 150-159 (1989), the disclosure of which is incorporated herein by reference. Briefly, this method measures the ability of a compound to induce contractions in rabbit duodenal tissue, a motilin receptor-bearing tissue contractilely responsive to motilin.

[0167] Strips of rabbit duodenum were tested and qualified for use in the assay by as follows. Segments of rabbit duodenum, 20-30 cm distal to the pylorus were split longitudinally. The mucosa was removed and 2x2x15 mm strips of longitudinal smooth muscle were sliced from the segments. The strips were bathed in oxygenated Krebs solution at 37°C, with 1.5 g of tension, and contractions measured auxotonically. Strips exhibiting strong, regular phasic activity (amplitude 0.3 g, FFT peak at 0.3-0.4 Hz, > 3-fold stronger than other peaks), and prompt, reproducible responses to 1 uM carbachol ("CCH") (peak contraction in <30s, >3x phasic amplitude) were qualified for use in the assay; strips not meeting the foregoing criteria were discarded.

[0168] The carbachol was then washed away by changing the organ bath buffer twice. The strips were washed again 20±5 minutes following the carbachol contraction. Following this last wash a dose response study was initiated within 10±5 min. Each compound tested was dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) to a final concentration of 10 mM. A series of seven 10X serial dilutions in water was prepared, so that the concentration of the seventh serial dilution was 1.0 x 10⁻⁶ mM. The first through fifth serial dilutions of the compound were applied, starting with 200 µL of the most dilute solution. After each application, there was a wait of 2±0.5 min, until the response was stable, before the application of the next dose (the next higher concentration serial dilution). The dose was increased in 10-fold

increments until a small response was observed. Subsequent doses were increased in 2- to 5-fold increments, until the maximum response was obtained. At 2 ± 0.5 min after the last drug addition, the strips were dosed with 1 μ M carbachol.

[0169] The EC_{50} (concentration producing a half-maximal effect) was calculated as follows. The basal tension was subtracted from the compound-induced tension for each reading. The data points were normalized against the response obtained from 1 μ M carbachol at the end of the experiment. The concentration of compound was plotted against the response and fitted to the following equation:

$$R = (R_{\max} \cdot C) / (EC_{50} + C)$$

10 where R is the contraction response, $R_{\max}$ is the maximal contraction response, and C is the concentration of compound. Both R and $R_{\max}$ are expressed as a fraction of the 1 μ M carbachol contraction and range from 0 to 1. Results are reported in Table B, below.

[0170] Optionally an EC_{90} (concentration producing 90% of the maximal effect) could be estimated and verified as follows: EC_{90} was initially approximated as ten times EC_{50} .
15 The accuracy of this approximation was then verified by a dose response curve. Qualified duodenum strips were dosed at $0.25 \cdot EC_{90}$. After a maximal response was obtained (2 ± 0.5 min), the dose was increased four-fold. After 2 ± 0.5 min, the strips were dosed with 1 μ M carbachol. The difference between the two doses should be in the range of 10-20%. A second set of qualified duodenum strips was dosed at EC_{90} . After a maximal response was
20 obtained (2 ± 0.5 min), the dose was increased two-fold. After 2 ± 0.5 min, the strips were dosed with 1 μ M carbachol. There should be less than 10% difference between the two doses.

[0171] Thus, compounds of this invention can be used to induce the contraction of motilin receptor bearing tissue that is contractilely responsive to motilin. The induction of
25 such contractions can have beneficial effects in stimulating GI motility. The tissue can be mammalian tissue such as rabbit or human tissue, especially GI tissue.

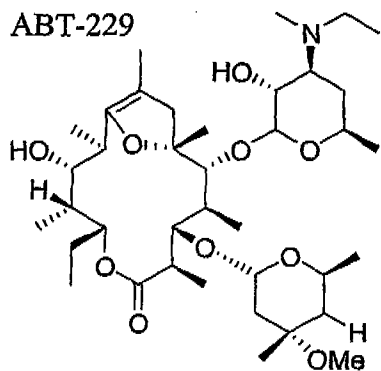
Example 20 — Evaluation of Antibacterial Activity

[0172] The antibacterial activities of compounds of this invention were evaluated by measuring their minimum inhibitory concentrations (MICs) against *Streptococcus*
30 *pneumoniae* ATCC 6301 (an erythromycin A sensitive strain), using serial dilutions on 96-

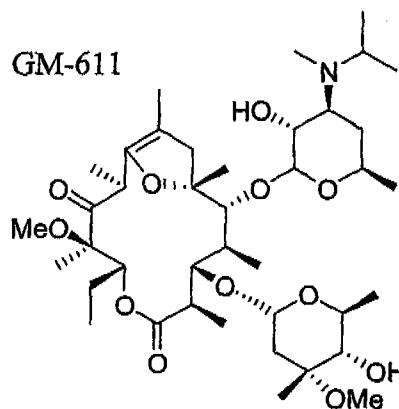
well microtiter plates. Desirably, the compounds have low antibacterial activity. Results are reported in Table B, below.

[0173] Table B below summarizes data for compounds of this invention. Comparative data for erythromycin A, ABT-229, GM-611, and KC-11458 are also presented. The last three compounds are developmental motilides from Abbott Laboratories, Chugai, and Solvay, respectively.

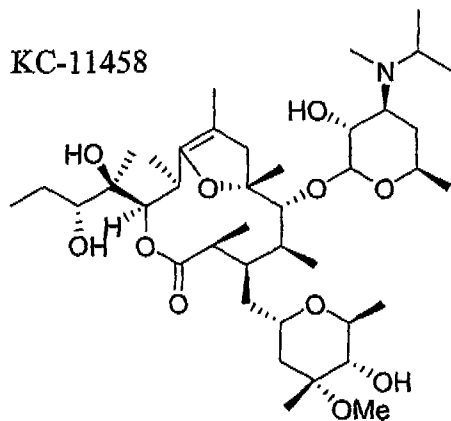
ABT-229



GM-611



KC-11458



65
63

Table B		
Compound	Motilin Receptor Agonist Activity (EC ₅₀ , nM)	Antibacterial Activity (MIC, µg/mL)
Erythromycin A	1,200	0.0025
ABT-229	7	64
GM-611	11	128
KC-11458	45	>128
A-1	66	—
A-2	140	64
A-3	54	64
A-4	—	128
A-5	320	64
A-6	1,100	128
A-7	210	>128
A-8	88	128
A-9	430	>128
A-10	680	>128
A-11	740	>128
A-12	52	64
A-13	220	>128
A-14	104	>128
A-15	660	64
A-16	2,900	>128
A-17	650	64
A-18	310	128
A-19	91	128
A-20	490	128
A-21	58	64

54
64

Table B (continued)		
Compound	Motilin Receptor Agonist Activity (EC ₅₀ , nM)	Antibacterial Activity (MIC, µg/mL)
A-22	140	128
A-23	560	>128
A-24	860	>128
A-25	1,200	>128
A-26	480	128
A-27	110	128
A-28	>420	128
A-29	290	128
A-30	48	>128
A-31	67	>128
A-32	240	>128
A-33	120	>128
A-34	120	128
A-35	190	64
A-36	66	32
A-37	52	64
A-38	140	128
A-39	280	>128
A-40	350	128
A-41	170	128
A-42	340	>128
A-43	330	64
A-44	91	128
A-45	28	128
A-46	31	128

Table B (continued)		
Compound	Motilin Receptor Agonist Activity (EC ₅₀ , nM)	Antibacterial Activity (MIC, µg/mL)
A-47	220	—
A-48	140	64
A-49	140	128
A-50	170	>128
A-51	510	>128
A-52	160	128
A-53	140	128
A-54	100	>128
A-55	54	>128
A-56	150	128
A-57	210	128
A-58	37	128
A-59	79	128
A-60	190	128
A-61	17	128
A-62	63	128
A-63	50	128
A-64	100	64
A-65	130	128
A-66	400	—
A-67	220	>128
A-68	36	>129
A-69	92	—
A-70	60	128
A-71	90	>128

66
66

Table B (continued)		
Compound	Motilin Receptor Agonist Activity (EC ₅₀ , nM)	Antibacterial Activity (MIC, µg/mL)
A-72	270	>128
A-73	84	128
A-74	270	128
A-75	290	>128
A-76	150	128
A-77	25	>128
A-78	31	—
A-79	400	—

Example 21 — Chronic Dosing Model for Evaluating Tachyphylaxis

[0174] This example describes how tachyphylaxis (decrement in response after an initial administration; in effect a desensitization to the agonist effect of the compound) of compounds of this invention can be evaluated.

[0175] Rabbit duodenum strips are qualified as described above and dosed with test compound at its EC₉₀ concentration. The contraction is recorded. When peak contractile force is reached, carbachol (1 µM) is added, and any further contraction is recorded. The resulting contraction are expressed as a fraction of the 1 µM carbachol contraction. The test compound and carbachol are washed away by changing the bath solution twice. The procedure is repeated at 30, 60, and 90 min following the initial dosing. Tachyphylaxis is quantitated as the percentage of the initial contraction retained after the fourth dose of the compound being tested. A compound exhibiting low tachyphylaxis will have a high value.

$$\text{Tachyphylaxis} = 100\% \times (\text{Contraction after 4th dose}) / (\text{Contraction after initial dose})$$

Example 22 — hERG Channel Inhibition

[0176] The pro-arrhythmic effects of erythromycin and related compounds have been attributed to their inhibition of the hERG (human *ether-a-go-go related gene*) potassium channel. The hERG channel inhibitory effects of compounds of this invention can be evaluated using the technique reported in Stanat *et al.*, *Mol. Cellular Biochem.*, 2003, 254, 1-

7, "Characterization of the Inhibitory Effects of Erythromycin and Clarithromycin on the HERG Potassium Channel". Inhibition may be expressed as % inhibition at 30 μ M concentration of the compound being tested. Desirably, compounds have a low % inhibition.

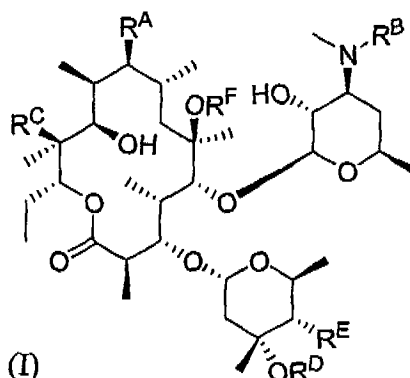
5 [0177] The foregoing detailed description of the invention includes passages that are chiefly or exclusively concerned with particular parts or aspects of the invention. It is to be understood that this is for clarity and convenience, that a particular feature may be relevant in more than just the passage in which it is disclosed, and that the disclosure herein includes all the appropriate combinations of information found in the different passages. Similarly,
10 although the various descriptions herein relate to specific embodiments of the invention, it is to be understood that where a specific feature is disclosed in the context of a particular embodiment, such feature can also be used, to the extent appropriate, in the context of another embodiment, in combination with another feature, or in the invention in general.

[0178] Further, while the present invention has been particularly described in terms of
15 certain preferred embodiments, the invention is not limited to such preferred embodiments. Rather, the scope of the invention is defined by the appended claims.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound having a structure represented by formula (I)



- 5 and the pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof,
wherein

(A) R^A is

- (i) OR^1 ;
 (ii) $O(CH_2)_mC(=O)R^2$;
 10 (iii) $OC(=O)R^4$;
 (iv) $OS(O_2)N(R^3R^{3A})$;
 (v) $O(CH_2)_nNHR^5$;
 (vi) $N(H)S(O_2)R^6$;
 (vii) $OCH_2CH_2OCH_2CH_2C(=O)R^2$; or
 15 (viii) $OCH_2CH_2OCH_2CH_2NHR^5$;

(B) R^B is selected from the group consisting of C_2 - C_4 alkyl, C_3 - C_4 alkenyl, or C_3 - C_4 alkynyl, 3- or 4-membered cycloaliphatic, and 3- or 4-membered heterocycloaliphatic, each member of the group being optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of OH, CN, and halogen;

20 (C) R^C is H or OH;

(D) R^D is H or Me;

(E) R^E is H or OH;

and

(F) R^F is H or Me;

25 wherein

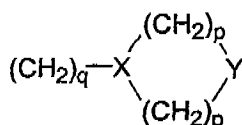
69
69

R^1 is C_1 - C_4 alkyl, which C_1 - C_4 alkyl is optionally substituted with OH, CN, $O(C_1$ - C_3 alkyl), halogen, aryl, cycloaliphatic, heteroaryl, or heterocycloaliphatic, said aryl, cycloaliphatic, heteroaryl and heterocycloaliphatic moieties being optionally substituted with C_1 - C_4 alkyl;

5 R^2 is OR^3 , $N(R^3R^{3A})$, C_1 - C_4 alkyl, $(CH_2)_nOH$, or C_2 - C_4 haloalkyl;

R^3 is H, C_1 - C_4 alkyl, or $(CH_2)_nOH$;

R^{3A} is H, C_1 - C_4 alkyl, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nO(C_1$ - C_2 alkyl), C_2 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkyl(aryl), C_1 - C_4 alkyl(heteroaryl), $O(C_1$ - C_4 alkyl), heteroaryl, or



10 wherein

X is N or CH;

Y is O, S, NH, $N(C_1$ - C_3 alkyl), CH_2 , or a bond;

each p is (i) independently 1 or 2 when X is CH_2 ; (ii) 2 when X is N and Y is other than CH_2 or a bond; and (iii) independently 1 or 2 when X is N and Y is CH_2

15 or a bond; and

q is (i) 0, 1, 2, or 3 when X is CH and (ii) 2 or 3 when X is N;

R^4 is $N(R^3R^{3A})$ or C_1 - C_4 alkyl;

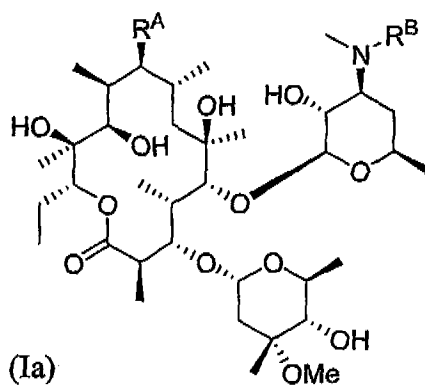
R^5 is $S(O_2)(C_1$ - C_4 alkyl), $C(=O)(C_1$ - C_4 alkyl), $C(=O)$ aryl, $C(=O)$ (heteroaryl), $C(=O)H$, or $C(=W)NH(C_1$ - C_4 alkyl), where W is O or S;

20 R^6 is C_1 - C_4 alkyl, cyclobutyl, cyclopropyl, CF_3 , or $N(R^3R^{3A})$;

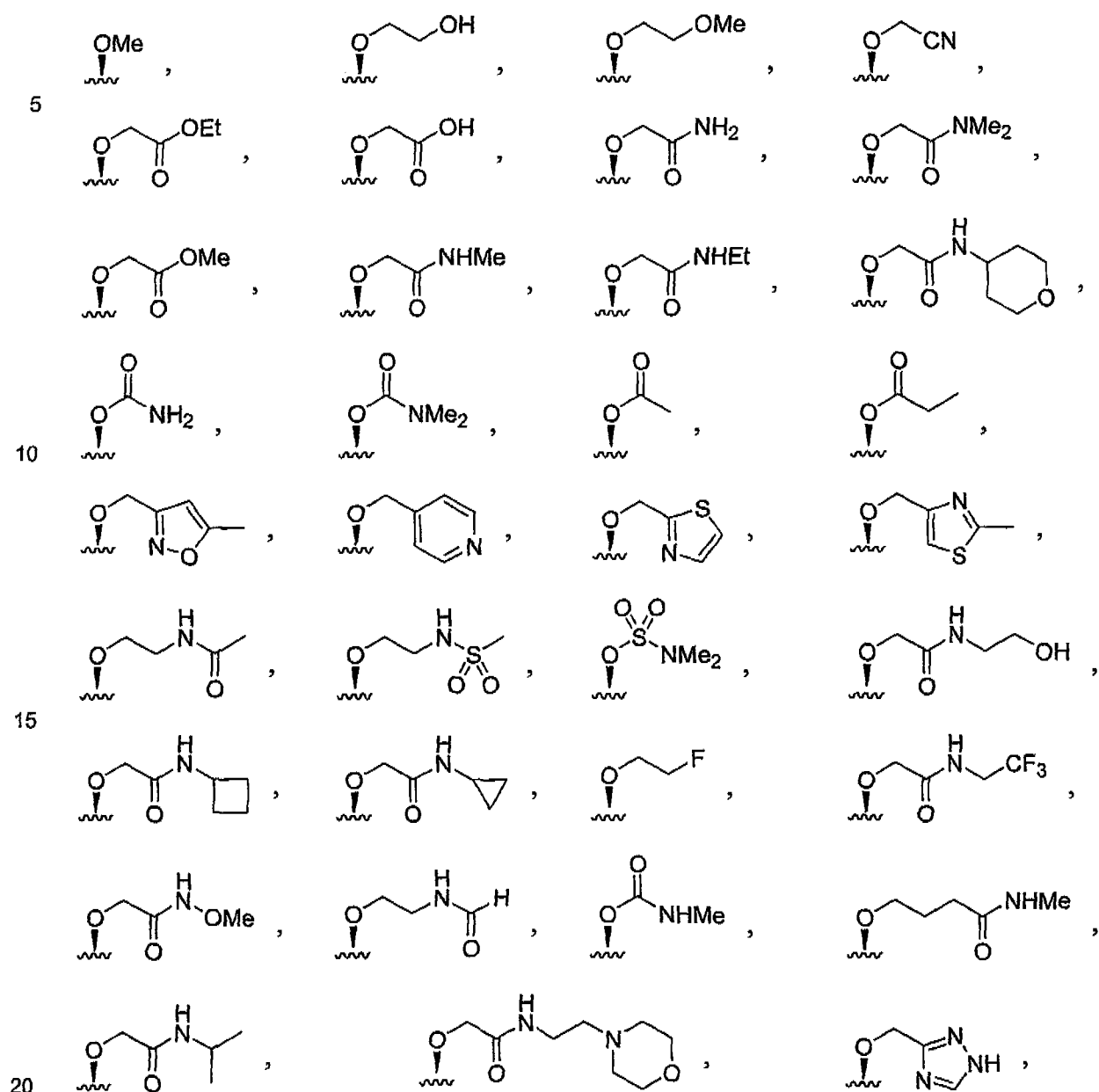
m is 1, 2, 3, 4, 5, or 6; and

n is, independently for each occurrence thereof, 2, 3 or 4.

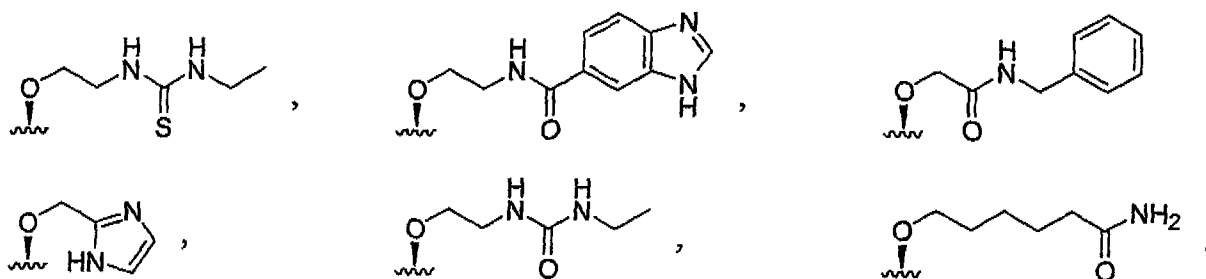
2. A compound according to claim 1, having a structure represented by formula (Ia):



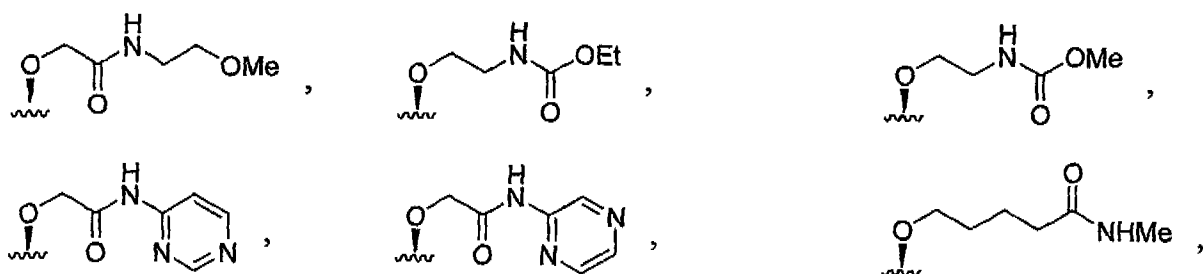
3. A compound according to claim 1, wherein R^A is selected from the group consisting of



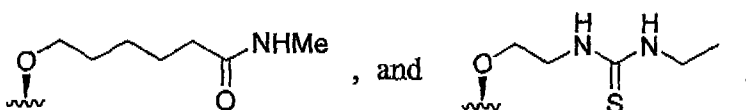
71
21



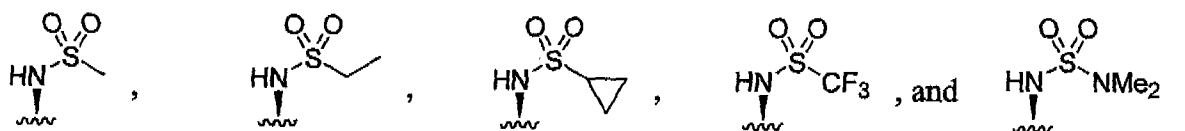
5



10

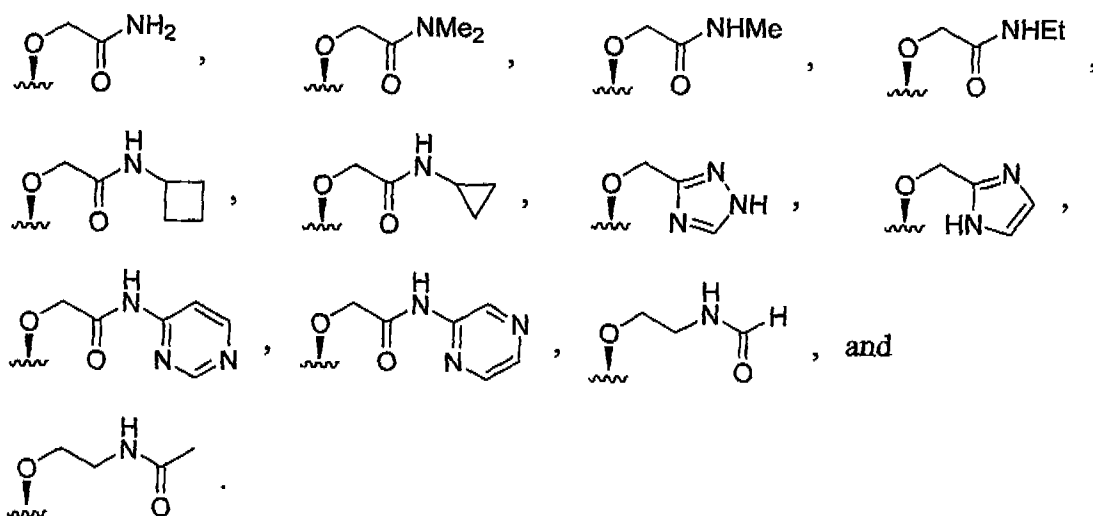


4. A compound according to claim 1, wherein R^A is selected from the group consisting of:



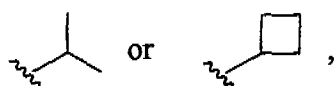
5. A compound according to claim 1, wherein R^A is selected from the group consisting of:

15



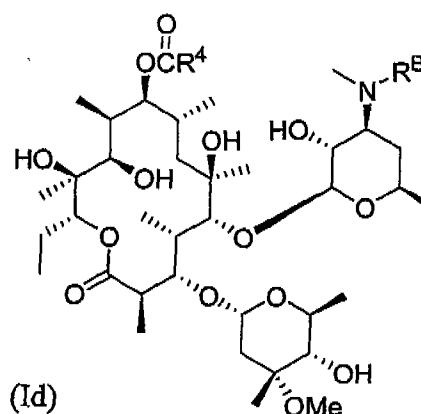
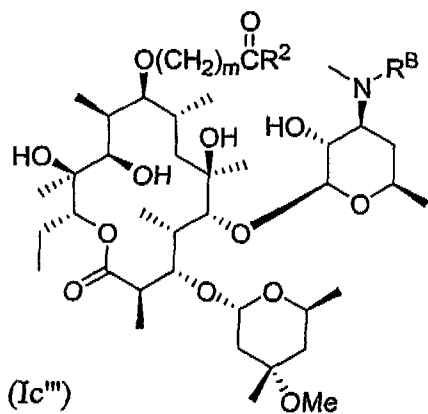
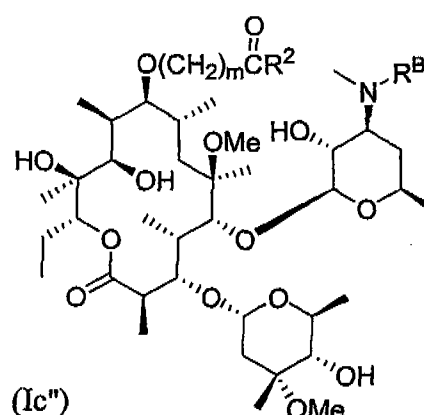
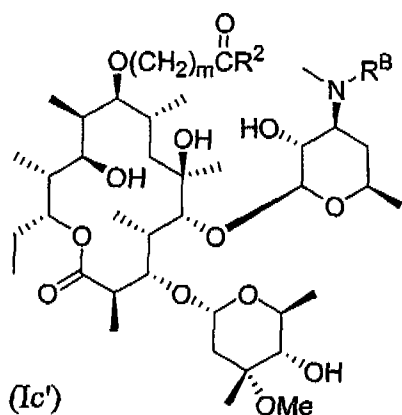
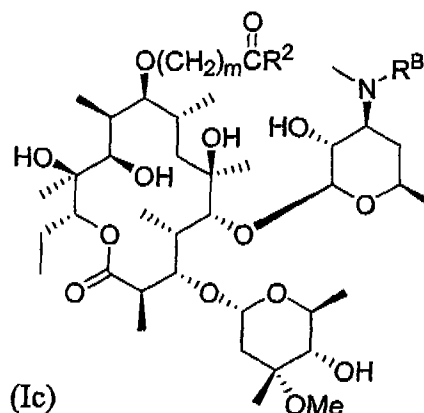
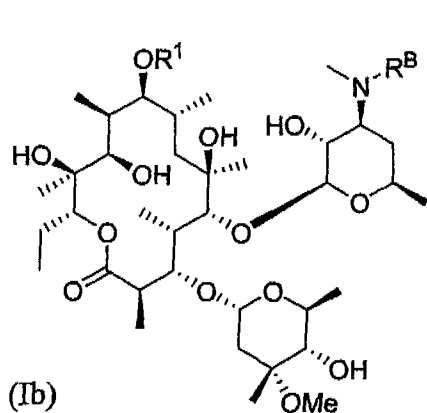
20

6. A compound according to claim 5, wherein R^B equals

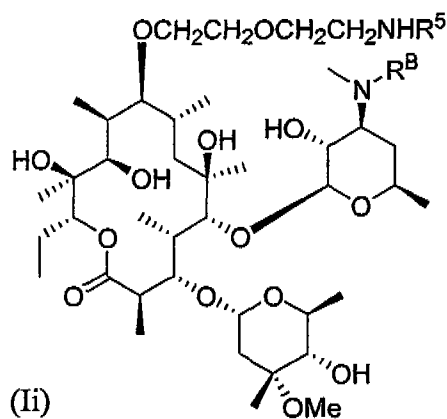
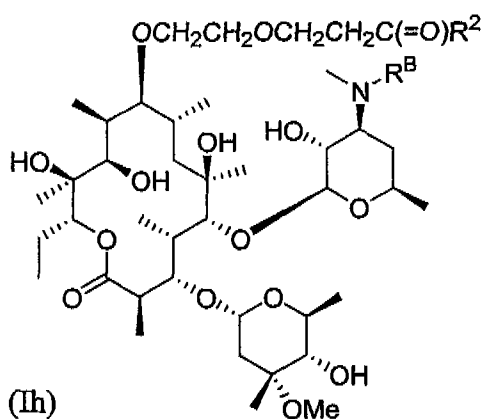
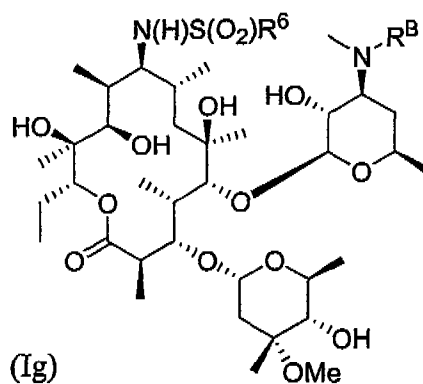
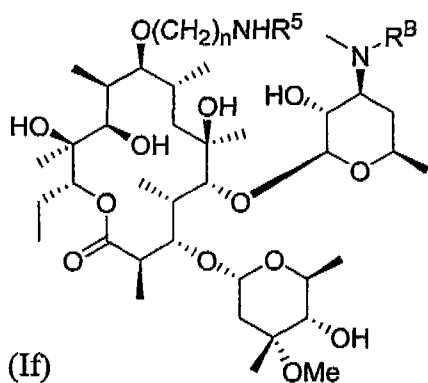
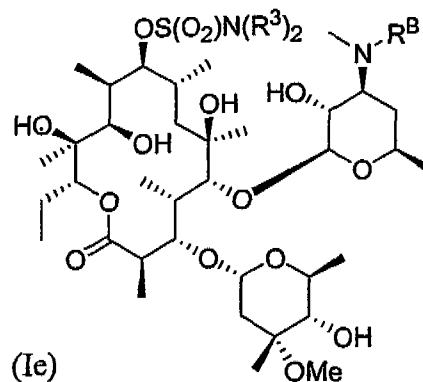
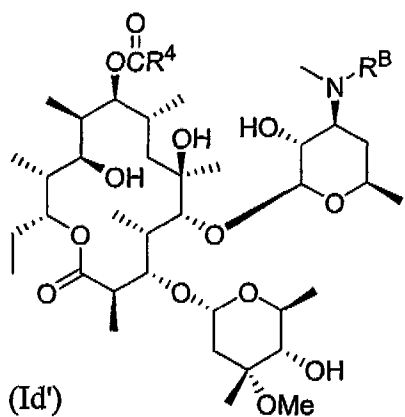


R^C equals H or OH, R^D equals Me, R^E equals H or OH, and R^F equals H or Me.

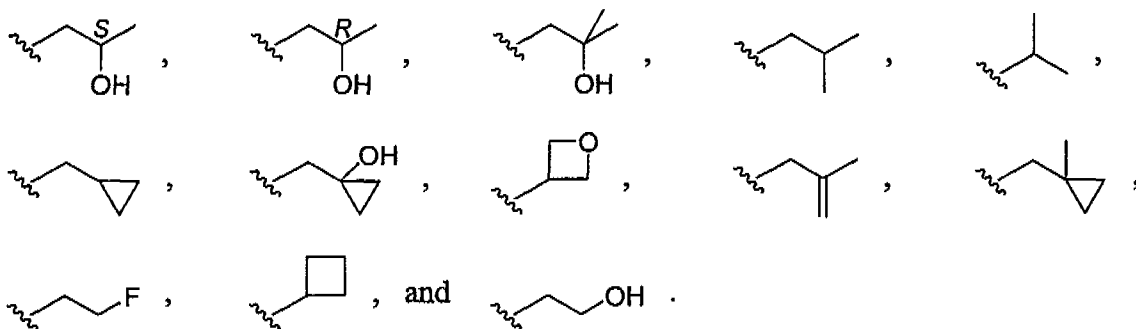
7. A compound according to claim 2, having a structure represented by formula Ib, Ic,
5 Ic', Ic'', Ic''', Id, Id', Ie, If, Ig, Ih or Ii:



73
23

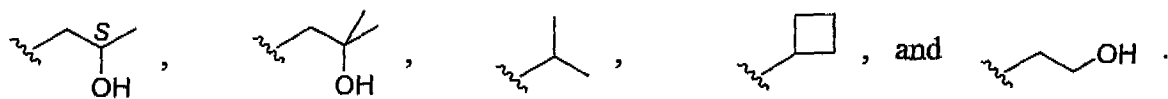


8. A compound according to claim 1, wherein R^B is selected from the group consisting of ethyl, n-propyl, n-butyl, 2-butyl,

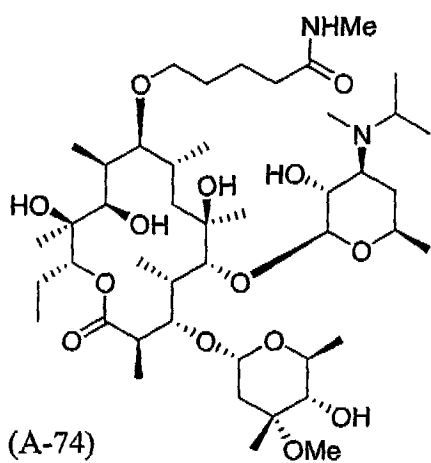
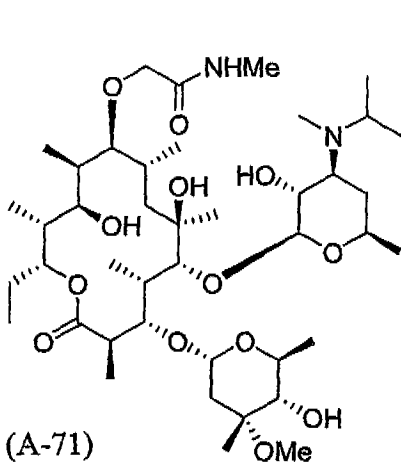
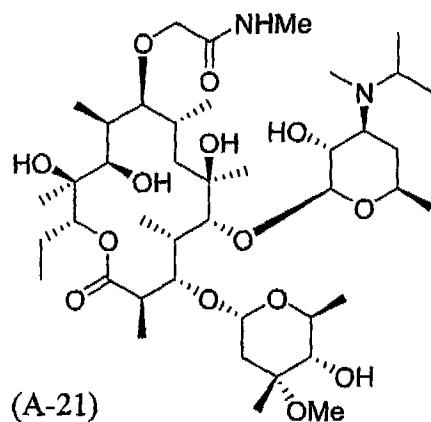
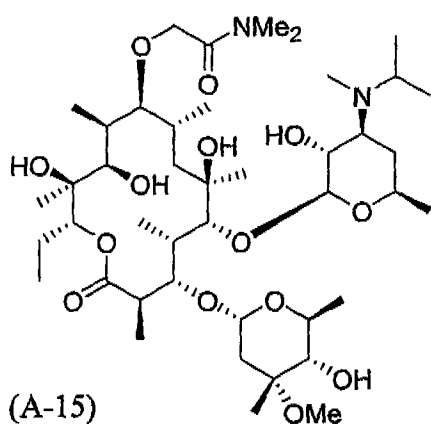
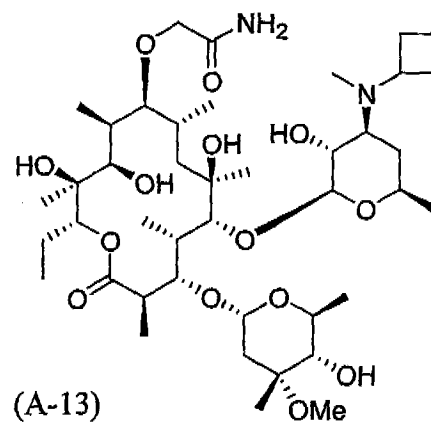
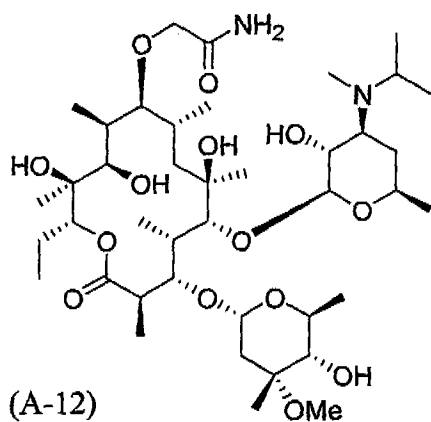


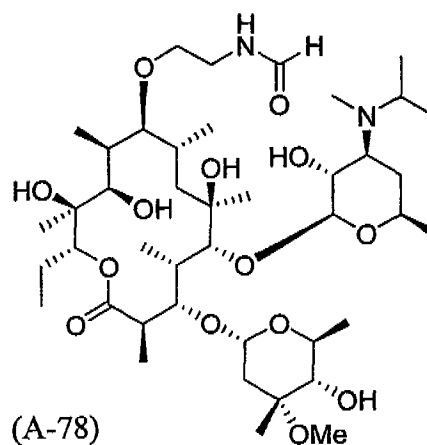
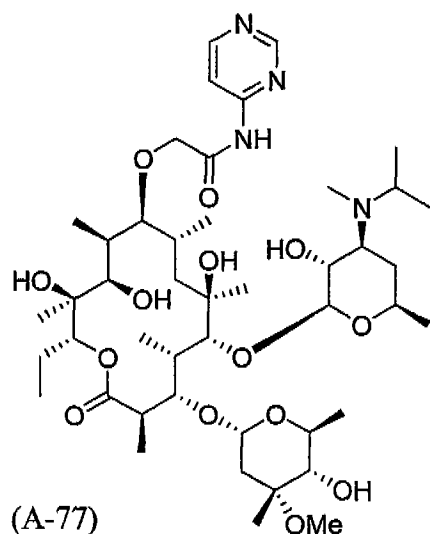
74
74

9. A compound according to claim 1, wherein R^B is selected from the group consisting of



10. A compound according to claim 1, having a structure represented by formula A-12,
5 A-13, A-15, A-21, A-71, A-74, A-77, or A-78:





11. A method of treating a disease of impaired gastric motility, comprising administering to a subject in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1.

5 12. A method according to claim 11, wherein the disease is selected from the group consisting of gastroparesis, gastroesophageal reflux disease, anorexia, gall bladder stasis, postoperative paralytic ileus, scleroderma, intestinal pseudo-obstruction, gastritis, emesis, and chronic constipation (colonic inertia).

10 13. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 and an excipient.

14. A method of inducing the contraction of a tissue contractilely responsive to motilin, which method comprises contacting such tissue with a compound according to claim 1, in an amount effective to induce such contraction.

15. A method according to claim 14, wherein the tissue is human tissue.

15 16. The use of a compound according to claim 1 for the preparation of a medicament for treating a disease of impaired gastric motility.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CON ARREGLO AL TRATADO DE COLABORACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización mundial de la Propiedad Intelectual

Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
30 de Noviembre de 2006 (30/11/2006)

PCT (10) Número de publicación internacional
WO 2006/127252 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 31/70 (2006.01) C07H 17/08 (2006/01)

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/US2006/017672

(22) Fecha de presentación internacional:

8 de Mayo de 2006 (08/05/2006)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:

60/684.612 24 de Mayo de 2005 (24.05.2005) US

60/715.406 8 de Septiembre de 2005 (08.09.2005) US

60/748.898 8 de Diciembre de 2005 (08.12.2005) US

11/416.519 2 de Mayo de 2006 (02.05.2006) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados

con excepción de Estados Unidos): KOSAN

BIOSCIENCES INCORPORATED [US/US]; 3832

Bay Center Place, Hayward, CA, 94545 (US)

(72) Inventor; e

(75) Inventores/Solicitantes (sólo para Estados Unidos): LIU, Yaoquan [CN/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). CARRERAS, Christopher [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). MYLES, David, C. [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). LI, Yong [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). SHAW, Simon, James [GB/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). FU, Hong [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). CHEN, Yue [CN/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). ZHENG, Hao [CN/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). LI, Yandong [CN/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US). BURLINGAME, Mark, A. [US/US]; 3832 Bay Center Place, Hayward, CA 94545 (US).

(74) Agente: CHAO, Yuan; Kosan Biosciences Incorporated, 3832 Bay Center Place, Hayward CA 94545 (US)

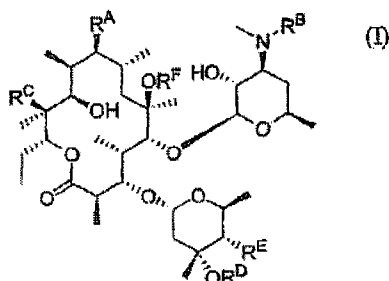
(81) Estados designados (mientras no se indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (mientras no se indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurásico (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europeo (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).

Publicado:

- Con informe de búsqueda de tipo internacional
Para la aclaración de los códigos de dos letras y las otras abreviaturas se remite a las declaraciones ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") que aparecen al comienzo de cada edición regular de la gaceta PCT.

(54) Título: COMPUESTOS DE MOTILIDA



(57) Resumen: Compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I), donde R^A , R^B , R^C , R^D , R^E y R^F son como se definen en esta invención, son útiles como agentes procinéticos

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número de solicitud internacional
PCT/US06/17672

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO

CIP: A61K 31/70 (2006.01); C07H 17/08 (2006/01)

USPC: 514/29; 536/7,2, 7,3, 7,4

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

US: 514/29; 536/7,2, 7,3, 7,4

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 6.562.795 B2 (ASHLEY y col.) 13 de Mayo de 2003 (13/05/2003), columna 4, líneas 45-65	1 - 16

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☐ Véase anexo de familia de patentes

*categorías especiales de documentos citados.

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una(s) reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referenciar al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda de tipo internacional

17 de Agosto de 2006 (17/08/2006)

Fecha de expedición del informe de búsqueda de tipo internacional

31/08/2006

Nombre y dirección postal ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Nº fax: (571) 273-3201

Funcionario autorizado
Elli Peselev

Nº teléfono 703-308-1235

78
98

COMPUESTOS DE MOTILIDA

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a agentes para el tratamiento de trastornos de la motilidad gastrointestinal y procedimientos para su preparación y uso.

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La motilidad gastrointestinal ("GI") regula el movimiento ordenado de material ingerido a través del intestino para asegurar la absorción adecuada de nutrientes, electrolitos y fluidos. El tránsito apropiado de los contenidos GI a través del esófago, estómago, intestino delgado y colon depende del control
10 regional de la presión intraluminal y distintos esfínteres, que regulan su movimiento de avance y evitan el contraflujo. El modelo de motilidad GI normal puede verse alterado por una variedad de circunstancias, incluyendo enfermedad y cirugía.

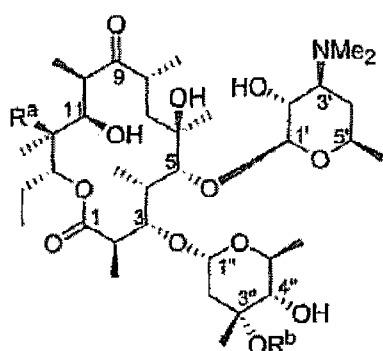
Los trastornos de motilidad GI incluyen gastroparesis y enfermedad de
15 reflujo gastroesofageal ("GERD"). La gastroparesis, cuyos síntomas incluyen malestar estomacal, ardor de estómago, náuseas y vómitos, es el vaciado retardado de los contenidos del estómago. GERD se refiere a las variadas manifestaciones clínicas del reflujo de contenidos del estómago y duodenales al esófago. Los síntomas más comunes son ardor de estómago y disfasia,
20 sabiendo que también sucede la pérdida de sangre por erosión esofágica. Otros ejemplos de trastornos GI en los que se ve implicada la motilidad GI alterada incluyen anorexia, estasis de vesícula biliar, íleo paralítico postoperatorio, escleroderma, pseudoobstrucción intestinal, síndrome del intestino irritable, gastritis, emesis y estreñimiento crónico (inercia de colon).

25 La motilina es una hormona peptídica de 22 aminoácidos secretada por

79
79

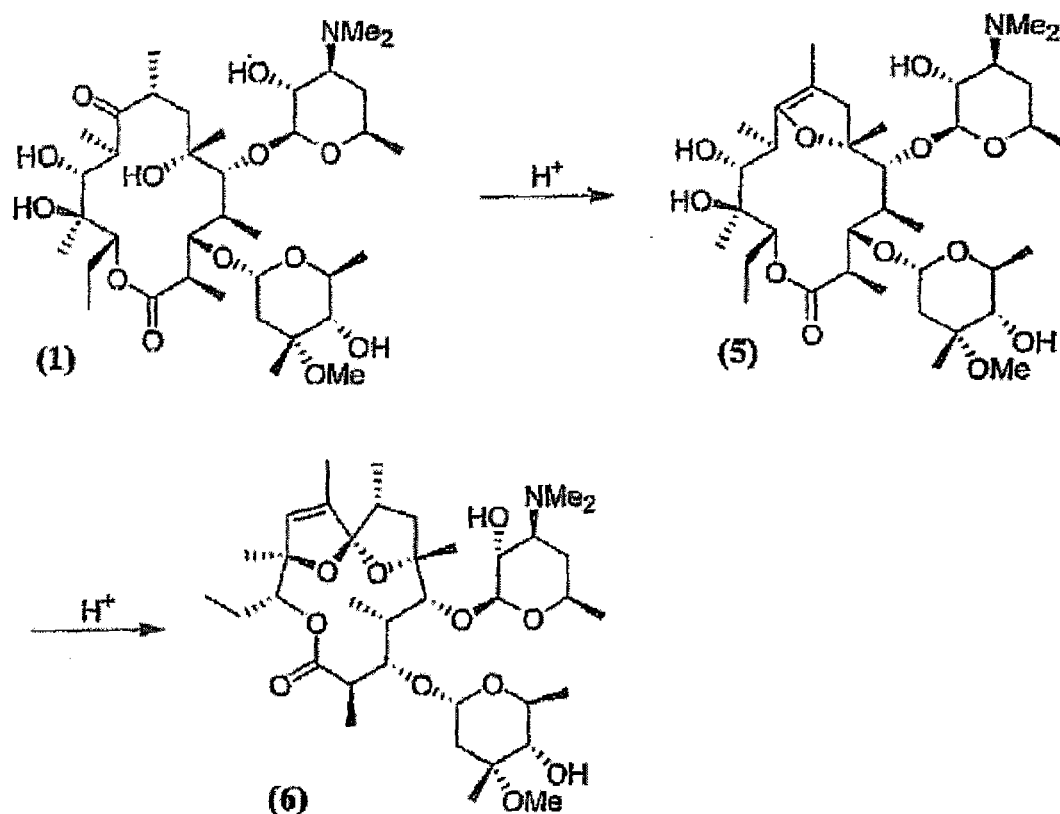
células endocrinas en la mucosa intestinal. Su unión con el receptor de la motilina en el tracto GI estimula la motilidad GI. La administración de agentes terapéuticos que actúan como agonistas de motilina ("agentes procinéticos") se ha propuesto como un tratamiento para trastornos GI.

- 5 Las eritromicinas son una familia de antibióticos macrólidos preparados mediante la fermentación de los actinomicetos *Saccharopolyspora erythraea*. La eritromicina A, un antibiótico usado habitualmente, es el miembro más abundante e importante de la familia (en las eritromicinas, el anillo de lactona de 16 miembros se designa como la parte macrolactona o aglicona de la
- 10 molécula y los restos glicosídicos que penden del carbono en posiciones 3 y 5 se designan como los restos cladinosa y desosamina respectivamente).



- | | | |
|--------------------|-------------------|-------------------|
| (1) Eritromicina A | $R^a = \text{OH}$ | $R^b = \text{Me}$ |
| (2) Eritromicina B | $R^a = \text{H}$ | $R^b = \text{Me}$ |
| (3) Eritromicina C | $R^a = \text{OH}$ | $R^b = \text{H}$ |
| (4) Eritromicina D | $R^a = \text{H}$ | $R^b = \text{H}$ |

- Los efectos secundarios de eritromicina A incluyen náuseas, vómitos, y malestar abdominal. Estos efectos se han atribuido a la actividad agonista de motilina en eritromicina A (1) y, más aún, su producto de degradación inicial (5)
- 15 catalizado con ácido (el producto de degradación secundario, espirocetal (6), es inactivo).



Animados por el descubrimiento de la actividad agonista de la motilina en eritromicina A y el producto de degradación 5, los investigadores han intentado descubrir nuevas motilidas, a las que se denomina macrólidos con actividad procinética. Una gran parte de la investigación se ha centrado en la generación de nuevos análogos de eritromicina, bien vía transformación química por post-fermentación de una eritromicina producida de forma natural o bien vía modificación (incluyendo ingeniería genética) del proceso de fermentación. Descripciones ilustrativas relativas a motilidas incluyen: Omura y col., documentos US 5.008.249 (1991) y US 5.175.150 (1992); Harada y col., documento US 5.470.961 (1995); Freiberg y col., documentos US 5.523.401 (1996); US 5.523.418 (1996); US 5.538.961 (1996); y US 5.554.605 (1996); Larrey y col, documentos US 5.578.579 (1996); US 5.654.411 (1997); US

81
601

- 5.712.253 (1998); y US 5.834.438 (1998); Koga y col., documento US 5.658.888 (1997); Miura y col., documento US 5.959.088 (1998); Premchandran y col., documento US 5.922.849 (1999); Keyes y col., documento US 6.084.079 (2000); Ashley y col., documento US 2002/0025936 A1 (2002); Ashley y col., documento US 2002/0094962 A1 (2002); Carreras y col., documento US 2002/0192709 A1 (2002); Ito y col., documento JP 60-218321 (1985) (que corresponde al resumen de Chemical Abstracts número 104:82047; Santi y col., documento US 2004/138150 A1 (2004); Carreras y col., documento US 2005/0113319 A1 (2005); Carreras y col., documento US 2005/0119195 A1 (2005); Liu y col., documento US 2005/0256064 A1 (2005); Omura y col., *J. Antibiotics* 1985, **38**, 1631-2; Faghih y col., *Biorg. & Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 805-810; Faghih y col., *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 3402-3408; Faghih y col., *Synlett.*, Jul. 1998, 751; y Larrey y col., *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 1793-1798.
- 15 También son potencialmente pertinentes para la presente invención compuestos con esqueleto de eritromicina que tienen un nitrógeno u oxígeno éter derivatizado en la posición 9, incluso cuando tales compuestos no son agonistas de motilina, siendo descripciones ilustrativas: Krowicki y col., documento US 3.855.200 (1974); Radobolja y col., documento US 3.939.144 (1976); Kobrehel y col., documento US 3.983.103 (1976); Toscano, documento US 4.588.712 (1986); Agouridas y col., documento US 5.444.051 (1995); Agouridas y col., documento US 5.561.118 (1996); Agouridas y col., documento US 5.770.579 (1998); Asaka y col., documento US 6.169.168 B1 (2001); Kobrehel y col., documento DE 2.402.200 (1974); Pliva Pharmaceuticals, documento GB 1.416.281 (1975); Pliva Pharmaceuticals, documento GB
- 25

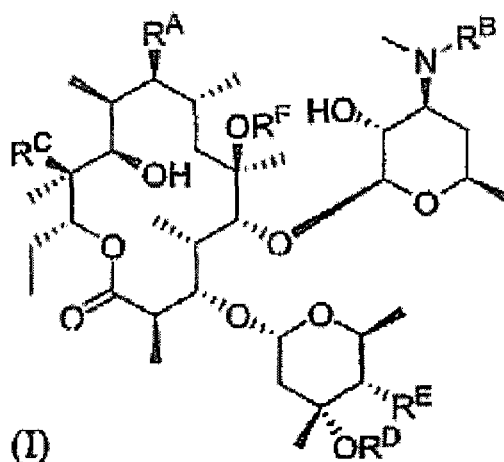
1.461.032 (1977); Asaga y col., documento JP 2002/241391 (2002); Ryden y col., *J. Med. Chemistry*, 1973, **16** (9), 1059-1060; Naperty y col., *Roczniki Chemii*, 1977, **51** (6), 1207-10; Kobrehel y col., *Eur. J. Med. Chemistry*, 1978, **13** (1), 83-7; Egan y col., *J. Antibiotics*, 1978, **31** (1), 55-62; Matijasevic y col.,
 5 *Croatica Chemica Acta*, 1980, **53** (3), 519-24; Radobolja y col., *Croatica Chemica Acta*, 1985, **58** (2), 219-25; Hunt y col., *J. Antibiotics*, 1989, **42** (2), 293-298; Myles y col., *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 1636-1648.

Las descripciones de todos los documentos anteriores se incorporan a esta invención como referencia.

10

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

En un primer aspecto esta invención proporciona un compuesto, útil como un agente procinético, que tiene una estructura representada por la fórmula (I)



15 y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

(A) R^A es

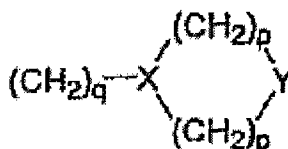
(i) OR^1 ;

(ii) $O(CH_2)_mC(=O)R^2$;

83
83

- (iii) OC(=O)R^4 ;
- (iv) $\text{OS(O}_2\text{)N(R}^3\text{R}^{3A}\text{)}$;
- (v) $\text{O(CH}_2\text{)}_n\text{NHR}^5$;
- (vi) $\text{N(H)S(O}_2\text{)R}^6$;
- 5 (vii) $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)R}^2$; o
- (viii) $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHR}^5$;
- (B) R^B se selecciona del grupo constituido por alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, alquenilo $\text{C}_3\text{-C}_4$,
o alquinilo $\text{C}_3\text{-C}_4$, restos cicloalifáticos de 3 ó 4 miembros y
heterocicloalifáticos de 3 ó 4 miembros, estando sustituidos
10 opcionalmente cada miembro del grupo con uno o más sustituyentes
seleccionados del grupo constituido por OH, CN y halógeno;
- (C) R^C es H u OH;
- (D) R^D es H o Me;
- (E) R^E es H u OH;
- 15 y
- (F) R^F es H o Me;
- en los que
- R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, en el que alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ está opcionalmente sustituido con
OH, CN, O(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$), halógeno, arilo, restos cicloalifáticos,
20 heteroarilo, o heterocicloalifáticos, estando dicho arilo, restos
cicloalifáticos, heteroarilo y heterocicloalifáticos opcionalmente
sustituidos con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- R^2 es OR^3 , $\text{N(R}^3\text{R}^{3A}\text{)}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ o haloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$;
- R^3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$;
- 25 R^{3A} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O(alquilo C}_1\text{-C}_2\text{)}$, haloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$,

alquil C₁-C₄(arilo), alquil C₁-C₄(heteroarilo), O(alquilo C₁-C₄), heteroarilo, o



en la que

X es N o CH;

5 Y es O, S, NH, N(alquilo C₁-C₃), CH₂ o un enlace;

cada p es (i) independientemente 1 ó 2 cuando X es CH₂; (ii) 2 cuando X es N e Y es distinto de CH₂ o un enlace; e (iii) independientemente 1 ó 2 cuando X es N e Y es CH₂ o un enlace; y

q es (i) 0, 1, 2 ó 3 cuando X es CH e (ii) 2 ó 3 cuando X es N;

10 R⁴ es N(R³R^{3A}) o alquilo C₁-C₄;

R⁵ es S(O₂)(alquilo C₁-C₄), C(=O)(alquilo C₁-C₄), C(=O)arilo, C(=O)(heteroarilo), C(=O)H, o C(=W)NH(alquilo C₁-C₄), donde W es O o S;

R⁶ es alquilo C₁-C₄, ciclobutilo, ciclopropilo, CF₃, o N(R³R^{3A});

m es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

15 n es, independientemente para cada caso del mismo, 2, 3, ó 4.

En otro aspecto de esta invención se proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad de motilidad gástrica alterada, que comprende la administración a un sujeto en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

20 Aún en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención y un excipiente.

Aún en otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento de inducción de la contracción de un tejido que responde contractivamente a la

8
ES

motilina, tal procedimiento comprende poner en contacto tal tejido con un compuesto de acuerdo con esta invención, en una cantidad efectiva para inducir tales contracciones.

Aún en otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de esta invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de motilidad gástrica alterada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

“Alifático” significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, no aromático que tiene el número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, como en “alifático C₃”, “alifático C₁-C₅”, o “alifático C₁ a C₅”, siendo las últimas dos frases sinónimas para un resto alifático que tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o, cuando el número de átomos de carbono no esté especificado, de 1 a 4 átomos de carbono (2 a 4 carbonos en el ejemplo de restos alifáticos insaturados).

“Alquilo” significa un resto alifático saturado, siendo aplicable la misma convención para designar el número de átomos de carbono. A título ilustrativo, restos alquilo C₁-C₄ incluyen, pero sin limitarse a estos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1-butilo, 2-butilo, y similares.

“Alquenilo” significa un resto alifático que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, siendo aplicable la misma convención para designar el número de átomos de carbono. A título ilustrativo, restos alquenilo C₂-C₄ incluyen, pero sin limitarse a estos, etenilo (vinilo), 2-propenilo (alilo o prop-2-enilo), *cis*-1-propenilo, *trans*-1-propenilo, E- (o Z-) 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo (but-1,3-dienilo) y similares.

36
of

“Alquinilo” significa un resto alifático que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, siendo aplicable la misma convención para designar el número de átomos de carbono. A título ilustrativo, grupos alquinilo C₂-C₄ incluyen etinilo (acetilenilo), propargilo (prop-2-inilo), 1-propinilo, but-2-inilo, y
5 similares.

“Cicloalifático” significa un resto hidrocarburo no aromático, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 3 anillos y que cada anillo tiene de 3 a 8 (preferiblemente de 3 a 6) átomos de carbono. “Cicloalquilo” significa un resto cicloalifático en el que cada anillo está saturado. “Cicloalquenilo” significa un
10 resto cicloalifático en el que al menos un anillo tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. “Cicloalquinilo” significa un resto cicloalifático en el que al menos un anillo tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. A título ilustrativo, restos cicloalifáticos incluyen, pero sin limitarse a estos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo,
15 ciclooctilo y adamantilo. Son restos cicloalifáticos preferidos los cicloalquilos, especialmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

“Heterocicloalifático” significa un resto cicloalifático en el que, en al menos un anillo del mismo, se han reemplazado hasta tres (preferiblemente 1 ó 2) carbonos por un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O ó
20 S, donde el N y S pueden estar opcionalmente oxidados y el N puede estar opcionalmente cuaternizado. De forma similar, “heterocicloalquilo”, “heterocicloalquenilo” y “heterocicloalquinilo” significa un resto cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo, respectivamente, en los que al menos un anillo de los mismos ha sido modificado de este modo. Restos heterocicloalifáticos
25 ejemplares incluyen aziridinilo, azetidino, 1,3-dioxanilo, oxetanilo,

37
67

tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopiranosulfona, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinilosulfona, 1,3-dioxolanilo, tetrahydro-1,1-dioxotienilo, 1,4-dioxanilo, tietanilo y similares.

- 5 "Alcoxi", "ariloxi", "alquiltio" y "ariltio" significan -O(alquilo), -O(arilo), -S(alquilo) y -S(arilo), respectivamente. Son ejemplos metoxi, fenoxi, metiltio y feniltio, respectivamente.

"Halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 "Arilo" significa un resto hidrocarburo que tiene un sistema de anillo mono-, bi- o tricíclico en el que cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un anillo es aromático. Los anillos en el sistema de anillo pueden estar condensados entre ellos (como en naftilo) o unidos entre ellos (como en bifenilo) y pueden estar condensados o unidos a anillos no aromáticos (como en indanilo o ciclohexilfenilo). A título ilustrativo adicional, restos arilo incluyen,
- 15 pero sin limitarse a estos, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antracenilo y acenaftilo.

- "Heteroarilo" significa un resto que tiene un sistema de anillo mono-, bi- o tricíclico en el que cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un anillo es un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados
- 20 independientemente de N, O ó S, donde el N y S pueden estar opcionalmente oxidados y el N puede estar opcionalmente cuaternizado. Tal anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo puede estar condensado con otros tipos de anillos (como en benzofuranilo o tetrahidroisoquinolilo) o unido directamente a otros tipos de anillos (como en fenilpiridilo o 2-ciclopentilpiridilo). A título
- 25 ilustrativo adicional, restos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo

58

60

(tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, N-oxopiridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, quinozalinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiofenilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, dibenzotiofenilo, acridinilo y similares.

Cuando se indique que un resto puede estar sustituido, tal como con uso de la frase "sustituido o no sustituido" u "opcionalmente sustituido" como en "alquilo C₁-C₅ sustituido o no sustituido" o "heteroarilo opcionalmente sustituido", tal resto puede tener uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, preferiblemente uno a cinco en número, más preferiblemente uno o dos en número. Los sustituyentes y modelos de sustitución se pueden seleccionar por parte de un especialista en la técnica, considerando el resto al que el sustituyente está unido, para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar mediante técnicas conocidas en la técnica así como también los procedimientos descritos en esta invención.

"Arilalquilo", "resto (heterocicloalifático) alquilo", "arilalquenilo", "arilalquinilo", "biarilalquilo", y similares significan un resto alquilo, alquenilo, o alquinilo, según sea el caso, sustituido con un resto arilo, heterocicloalifático, biarilo, etc., según sea el caso, con la valencia abierta (no satisfecha) en el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, por ejemplo como en bencilo, fenetilo, N-imidazoiletilo, N-morfolinoetilo y similares. Inversamente, "alquilarilo", "alquenilcicloalquilo", y similares significa un resto arilo, cicloalquilo, etc., como según sea el caso, sustituido con un resto alquilo, alquenilo, etc., según sea el

89
89

caso, por ejemplo como en metilfenilo (tolilo) o alilciclohexilo. "Hidroxialquilo", "haloalquilo", "alquilarilo", "cianoarilo", y similares significan un resto alquilo, arilo, etc., según sea el caso, sustituido con uno o más de los sustituyentes identificados (hidroxilo, halo, etc., según sea el caso).

- 5 A título ilustrativo, posibles sustituyentes incluyen, pero sin limitarse a estos, alquilo (especialmente metilo o etilo), alquenilo (especialmente alilo), alquinilo, arilo, heteroarilo, restos cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, halo (especialmente fluoro), haloalquilo (especialmente trifluorometilo), hidroxilo, hidroxialquilo (especialmente hidroxietilo), ciano, nitro, alcoxi, -O(hidroxialquilo),
- 10 -O(haloalquilo) (especialmente $-OCF_3$), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), alquiltio, ariltio, $=O$, $=NH$, $=N$ (alquilo), $=NOH$, $=NO$ (alquilo), $-C(=O)$ (alquilo), $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-C(=O)NHOH$, $-C(=O)O$ (alquilo), $-C(=O)O$ (hidroxialquilo), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo), $-C(=O)N$ (alquilo) $_2$, $-OC(=O)$ (alquilo), $-OC(=O)$ (hidroxialquilo), $-OC(=O)O$ (alquilo),
- 15 $OC(=O)O$ (hidroxialquilo); $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NH$ (alquilo), $OC(=O)N$ (alquilo) $_2$, azido, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo), $-N$ (alquilo) $_2$, $-NH$ (arilo), NH (hidroxialquilo), $-NHC(=O)$ (alquilo), $-NHC(=O)H$, $-NHC(=O)NH_2$, $NHC(=O)NH$ (alquilo), $-NHC(=O)N$ (alquilo) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-OSO_2$ (alquilo), $-SH$, $-S$ (alquilo), $-S$ (arilo), $-S$ (cicloalquilo), $-S(=O)$ alquilo, $-SO_2$ (alquilo),
- 20 $S(O)_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo), $-SO_2N$ (alquilo) $_2$, y similares.

Cuando el resto que se sustituye es un resto alifático, son sustituyentes preferidos arilo, heteroarilo, restos cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, -O(hidroxialquilo), -O(haloalquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), alquiltio, ariltio, $=O$, $=NH$, $=N$ (alquilo), $=NOH$, $=NO$ (alquilo), $-CO_2H$, $-C(=O)NHOH$, $-C(=O)O$ (alquilo), $-C(=O)O$ (hidroxialquilo),

25

90
90

- C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)(hidroxialquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxialquilo), -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)₂, azido, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(arilo), -NH(hidroxialquilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)₂, -NHC(=NH)NH₂, -OSO₂(alquilo), -SH, -S(alquilo), -S(arilo), -S(cicloalquilo), -S(=O)alquilo, -SO₂(alquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo) y -SO₂N(alquilo)₂.
- Sustituyentes más preferidos son halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, -O(arilo), =O, =NOH, =NO(alquilo), -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)₂, azido, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(arilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)₂, y -NHC(=NH)NH₂.

- Cuando el resto que se sustituye es un resto cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, son sustituyentes preferidos alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, nitro, alcoxi, -O(hidroxialquilo), -O(haloalquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), alquiltio, ariltio, -C(=O)(alquilo), -C(=O)H, -CO₂H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)O(hidroxialquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)(hidroxialquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxialquilo), -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)₂, azido, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(arilo), -NH(hidroxialquilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)₂, -NHC(=NH)NH₂, -OSO₂(alquilo), -SH, -S(alquilo), -S(arilo), -S(cicloalquilo), -S(=O)alquilo, -SO₂(alquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo) y -SO₂N(alquilo)₂. Sustituyentes más preferidos son alquilo,

91
-91

alquenilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, nitro, alcoxi, -
 O(hidroxialquilo), $-C(=O)(\text{alquilo})$, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-C(=O)NHOH$, -
 $C(=O)O(\text{alquilo})$, $-C(=O)O(\text{hidroxialquilo})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{alquilo})$, -
 $C(=O)N(\text{alquilo})_2$, $-OC(=O)(\text{alquilo})$, $-OC(=O)(\text{hidroxialquilo})$, $-OC(=O)O(\text{alquilo})$,
 5 $-OC(=O)O(\text{hidroxialquilo})$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NH(\text{alquilo})$, -
 $OC(=O)N(\text{alquilo})_2$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-NH(\text{arilo})$, -
 $NHC(=O)(\text{alquilo})$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH(\text{alquilo})$, -
 $NHC(=O)N(\text{alquilo})_2$, y $-NHC(=NH)NH_2$.

Cuando se establece un intervalo, como en "alquilo C_1 a C_5 " o "5 a 10%",
 10 tal intervalo incluye los puntos finales o límites del intervalo.

A menos que se indiquen de forma específica estereoisómeros
 determinados (por ejemplo, con un enlace con trazo en negrita o intermitente
 en un estereocentro relevante en una fórmula estructural, mediante dibujo de
 un enlace doble que tenga configuración E ó Z en una fórmula estructural, o
 15 con uso de nomenclatura de designación estereoquímica), todos los
 estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la invención como
 compuestos puros así como también como mezclas de los mismos. A menos
 que se indique de otra forma, están comprendidos en la presente invención
 todos los enantiómeros individuales, diastereómeros, isómeros geométricos, y
 20 combinaciones y mezclas de los mismos.

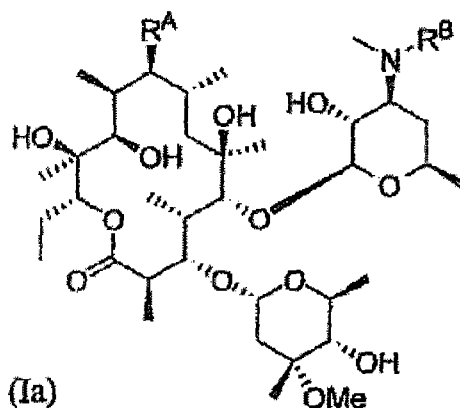
"Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un compuesto
 adecuado para formulación farmacéutica. Cuando un compuesto tiene una o
 más funcionalidades básicas, la sal puede ser una sal de adición de ácido, tal
 como un sulfato, bromhidrato, tartrato, mesilato, maleato, citrato, fosfato,
 25 acetato, pamoato (embonato), yodhidrato, nitrato, clorhidrato, lactato,

92
AB

metilsulfato, fumarato, benzoato, succinato, mesilato, lactobionato, suberato, tosilato, y similares. Cuando un compuesto tiene uno o más restos ácidos, la sal puede ser una sal tal como una sal de calcio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de meglumina, sal de amonio, sal de cinc, sal de piperazina, sal de trometamina, sal de litio, sal de colina, sal de dietilamina, sal de 4-fenilciclohexilamina, sal de benzatina, sal de sodio, sal de tetrametilamonio, y similares. Dentro del alcance de esta invención están comprendidas también formas cristalinas polimórficas y solvatos.

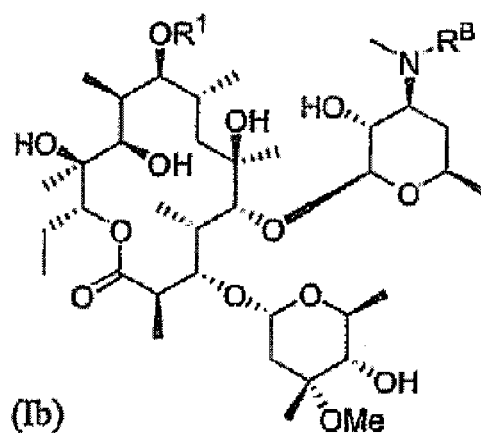
Composiciones y procedimientos

10 En una realización preferida de la invención, R^C es OH, R^D es Me, R^E es OH, y R^F es H, que corresponden a un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula Ia. Se puede preparar un compuesto de este tipo a partir de eritromicina A, un material fácilmente disponible, como se describe a continuación.

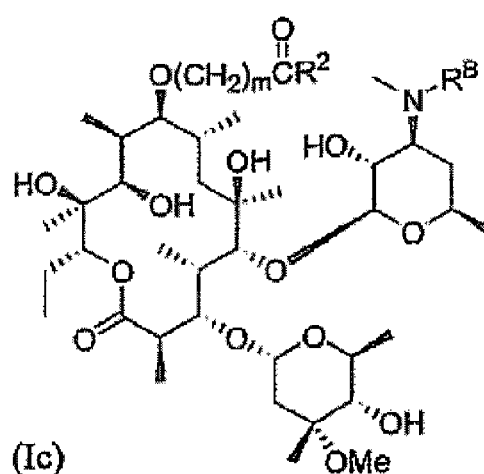


15

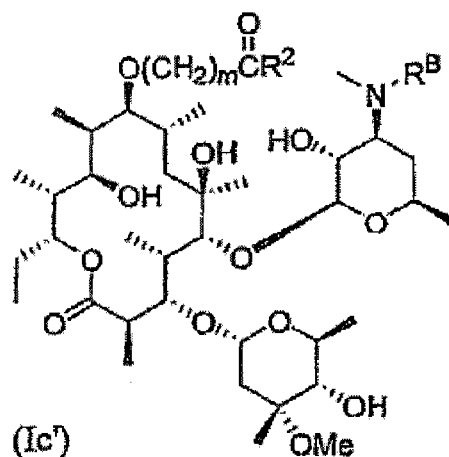
En una realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula Ia tienen una estructura representada por la fórmula Ib:

93
94

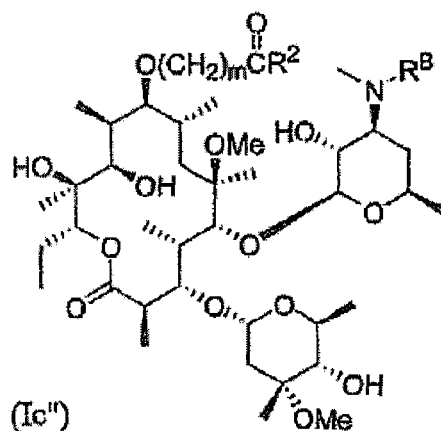
En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula la tienen una estructura de acuerdo con la fórmula Ic:



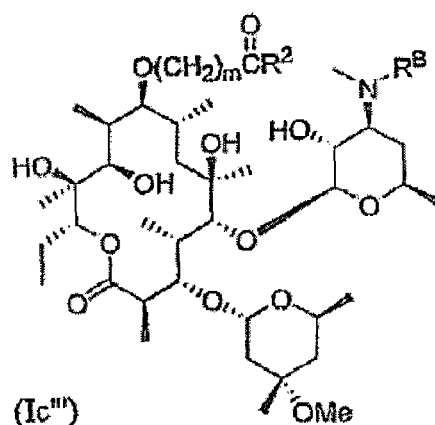
5 En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula la tienen una estructura de acuerdo con la fórmula Ic':

98
700

En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula la tienen una estructura de acuerdo con la fórmula Ic'':

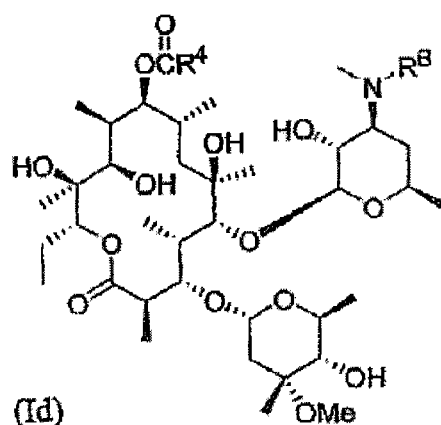


5 En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula la tienen una estructura de acuerdo con la fórmula Ic''':

95
401

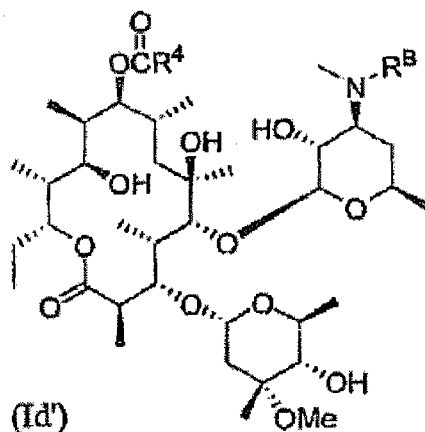
(Ic'')

En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula Id:



(Id)

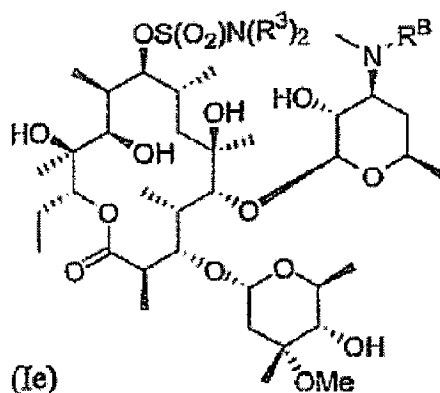
5 En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula Id':



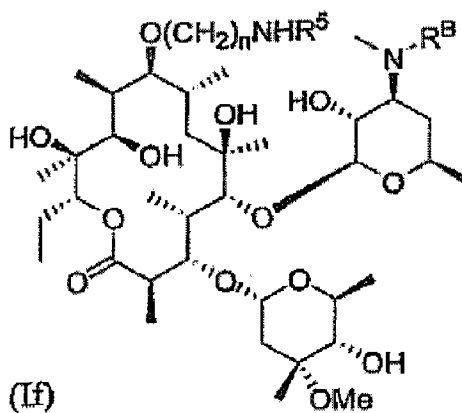
(Id')

96
102

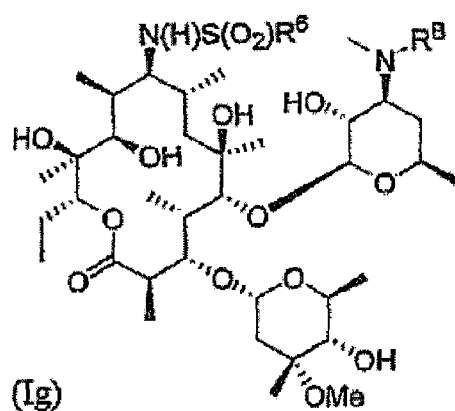
En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula le:



En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula 5 la tienen una estructura representada por la fórmula If:

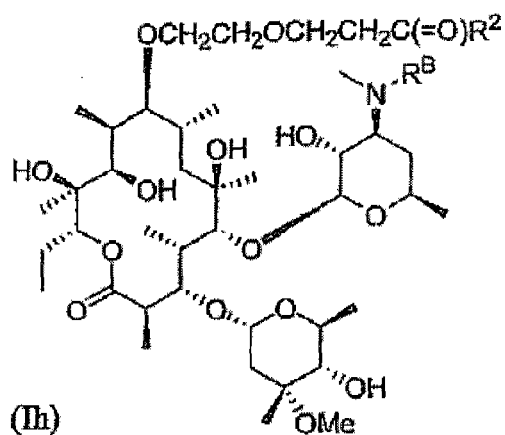


En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula Ig:

94
103

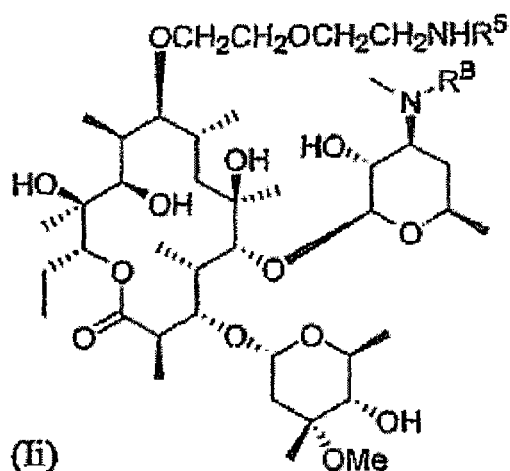
(Ig)

En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula lh:



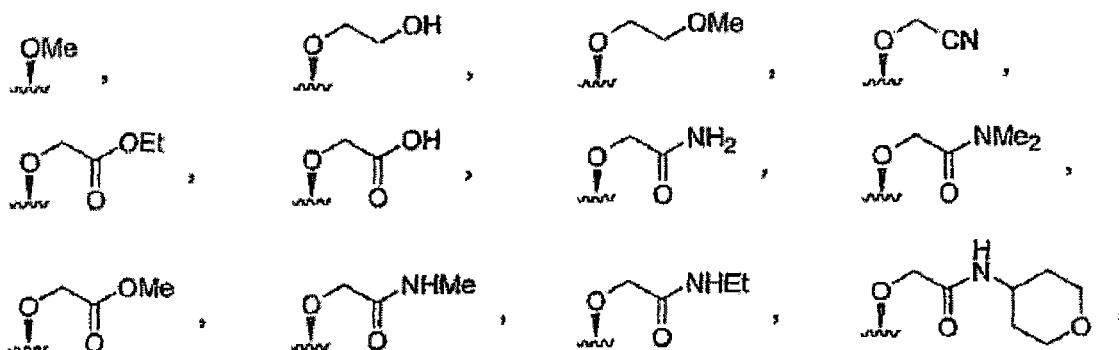
(Ih)

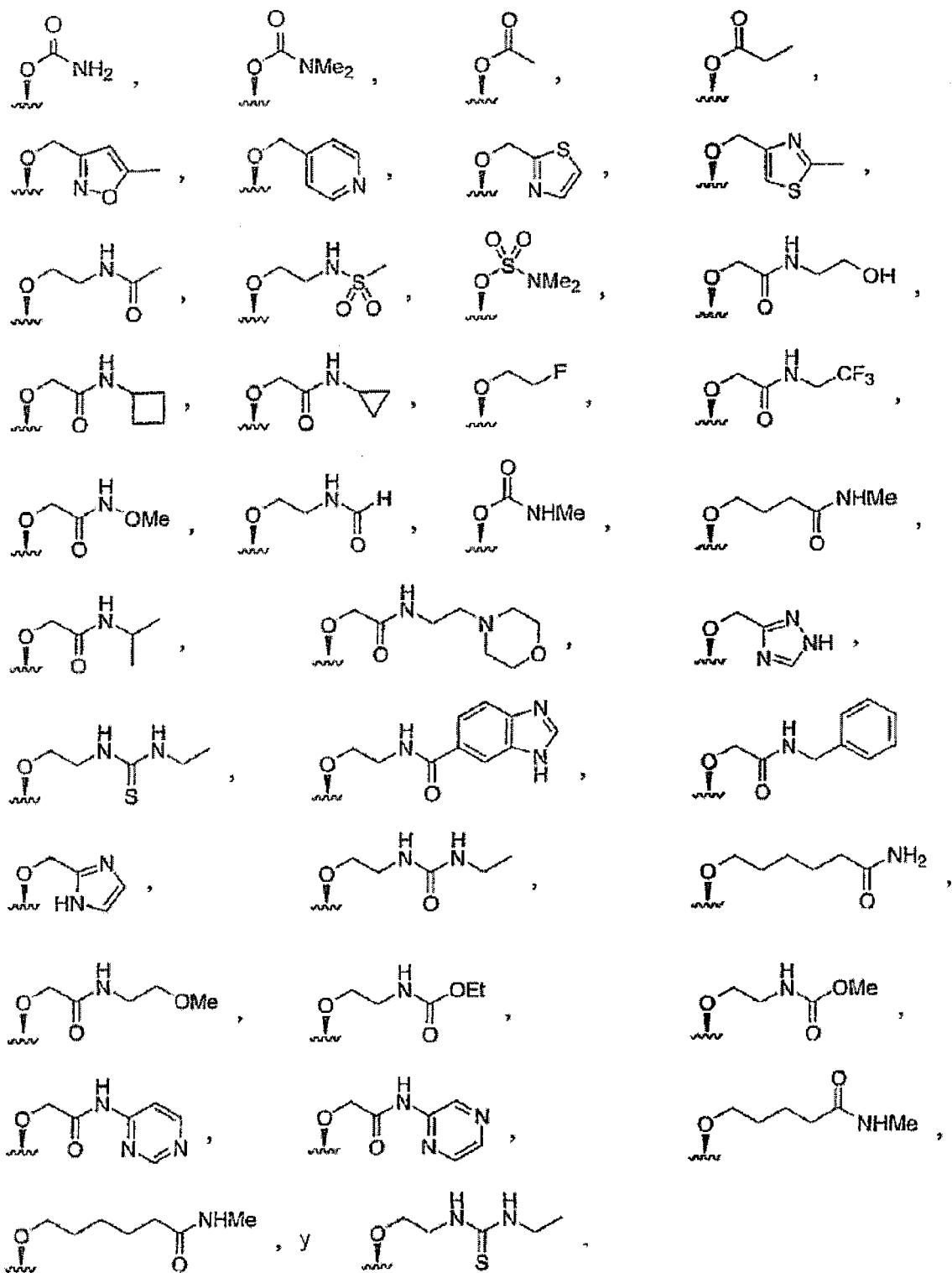
5 En otra realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula li:

98
100

En las fórmulas anteriores la a li, los distintos grupos R^A , R^B , R^1 , R^2 , etc., cuando están presentes, tienen los significados que se definen en relación con la fórmula I en la sección BREVE SUMARIO DE LA INVENCION anterior, excepto cuando se indique otra cosa.

Se pueden seleccionar grupos R^A que tienen un oxígeno éter en la posición 9 del grupo constituido por:

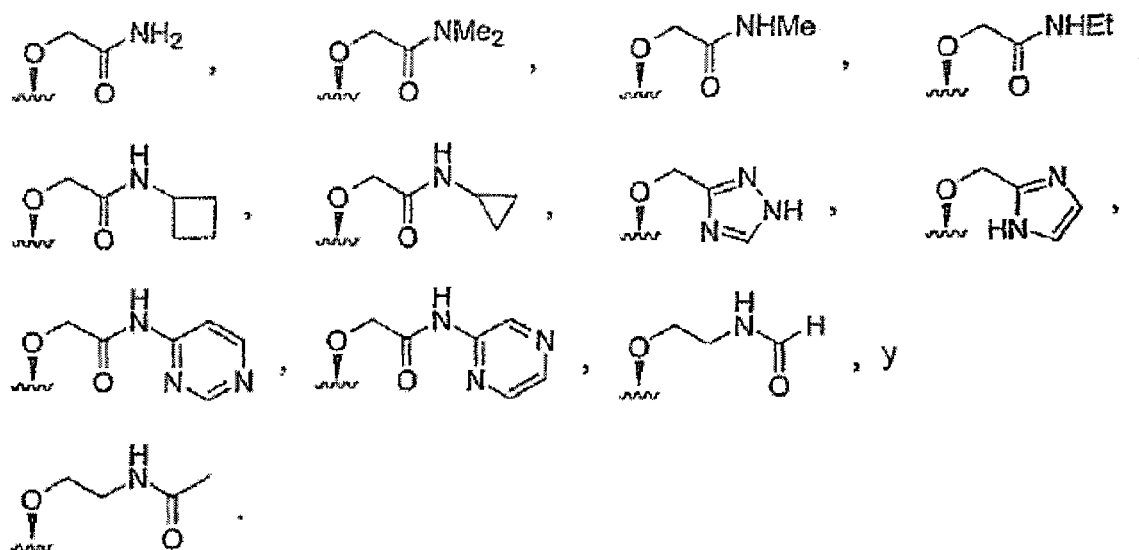




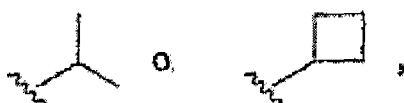
Preferiblemente, se seleccionan aquellos grupos R^A del grupo

100
100

constituido por



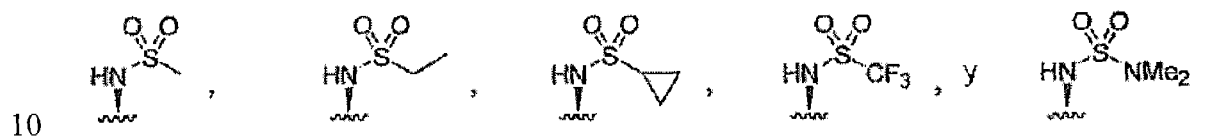
Es especialmente preferido que tales grupos R^A preferidos estén combinados con una selección de R^B igual a



5

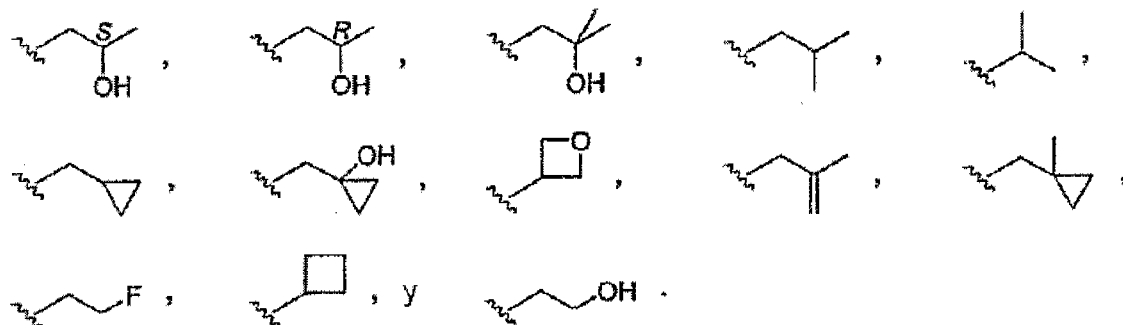
R^C es igual a H u OH, R^D es igual a Me, R^E es igual a H u OH, y R^F es igual a H o Me.

Grupos R^A preferidos que tienen un nitrógeno en la posición 9 se seleccionan del grupo constituido por:

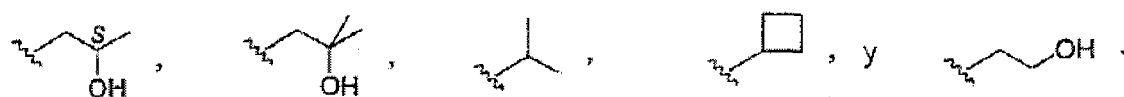


10

Grupos R^B preferidos se seleccionan del grupo constituido por etilo, n-propilo, n-butilo, 2-butilo,



Más preferiblemente, los grupos R^B se seleccionan del grupo constituido por

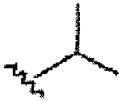
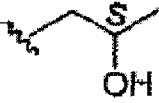
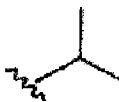
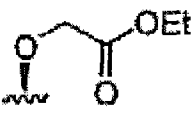
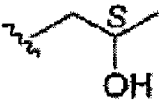


- 5 En una realización preferida, R^3 es H o Me en OR^3 y R^3 es H en R^3R^{3A} .

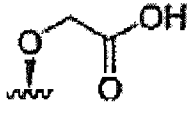
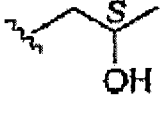
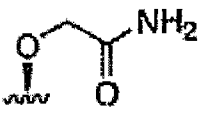
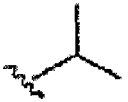
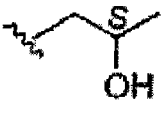
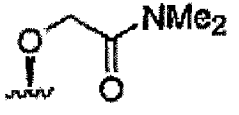
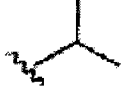
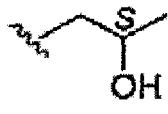
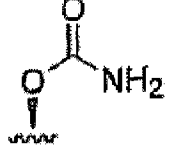
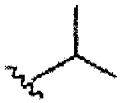
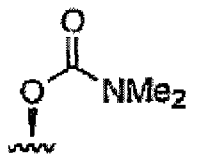
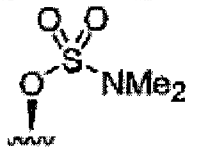
Se describen técnicas para modificación del grupo desosamina dimetilamino en compuestos de eritromicina para reemplazar uno de los grupos metilo de origen natural por un grupo R^B diferente, por ejemplo, por parte de Ashley y col., documento US 6.750.205 B2 (2004); Ashley y col., documento US 2002/0094962 A1 (2002); Santi y col., documento US 2004/0138150 A1 (2004); Carreras y col., documento US 2005/0113319 A1 (2005); Carreras y col., documento US 2005/0119195 A1 (2005); y Liu y col., documento US 2005/0256064 A1 (2005); cuyas descripciones se incorporan a esta invención como referencia.

- 15 Cuando un grupo alquilo está sustituido, está sustituido preferiblemente en el carbono β , γ o δ , en contraposición al carbono α .

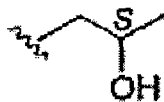
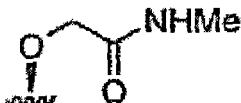
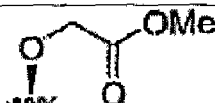
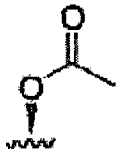
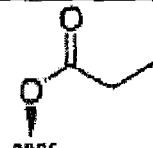
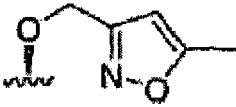
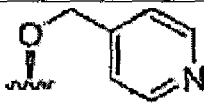
Se dan en la tabla A ejemplos específicos de compuestos de esta invención de acuerdo con la fórmula I (a menos que se indique de otra forma en la columna "Otro", R^C es OH, R^D es Me, R^B es OH y R^F es H).

Tabla A			
Compuesto	R ^A	R ^B	Otro
A-1			—
A-2	Igual		—
A-3			—
A-4	Igual		—
A-5			—
A-6	Igual		—
A-7			—
A-8		Igual	—
A-9	Igual		—
A-10	Igual		—

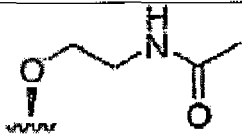
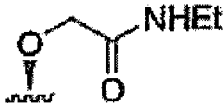
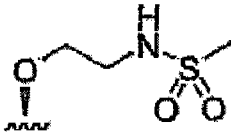
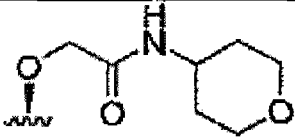
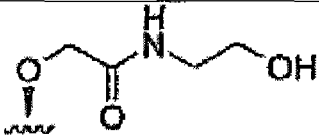
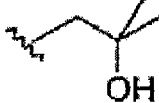
203
109

A-11			—
A-12			—
A-13	Igual		—
A-14	Igual		—
A-15			—
A-16	Igual		—
A-17			—
A-18		Igual	—
A-19		Igual	—

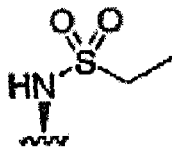
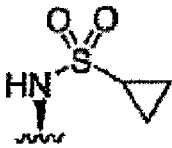
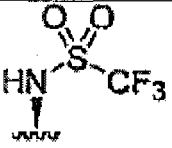
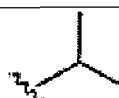
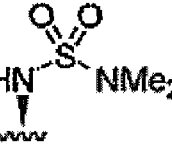
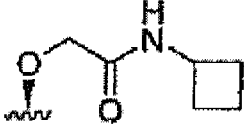
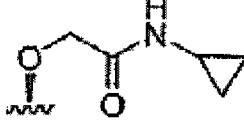
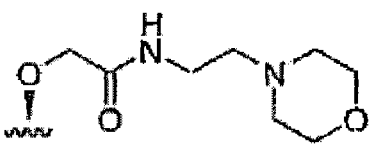
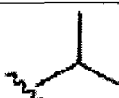
104
120

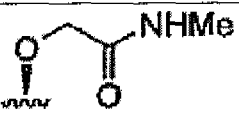
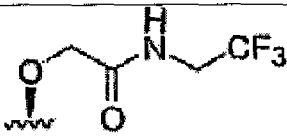
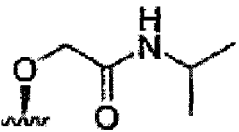
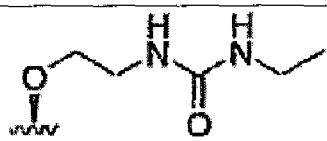
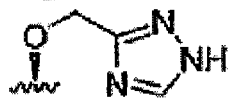
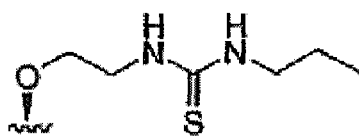
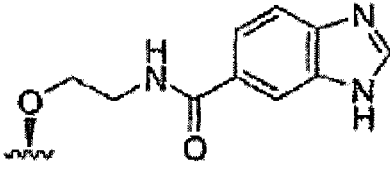
A-20	Igual		—
A-21			—
A-22		Igual	—
A-23	Igual		—
A-24		Igual	—
A-25		Igual	—
A-26			—
A-27		Igual	—
A-28		Igual	—
A-29		Igual	—

105
141

A-30			—
A-31		Igual	—
A-32		Igual	—
A-33		Igual	—
A-34		Igual	—
A-35		Igual	—
A-36	Igual		—
A-37	Igual		—
A-38	Igual		—
A-39	Igual		—

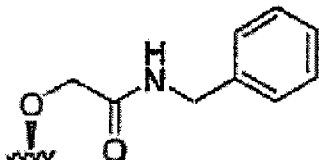
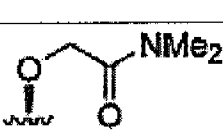
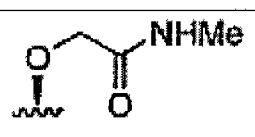
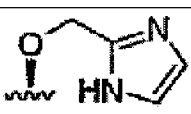
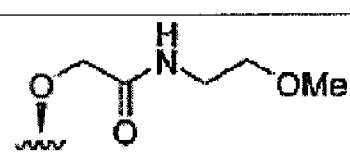
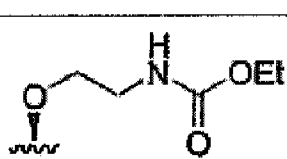
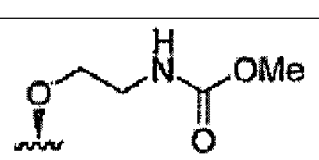
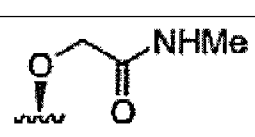
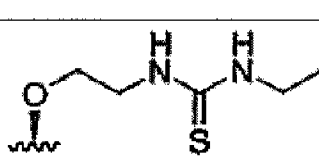
106
112

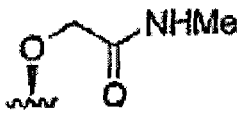
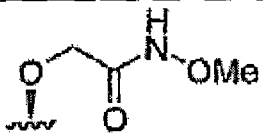
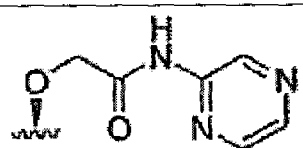
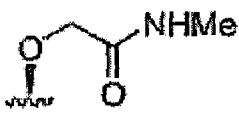
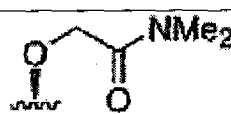
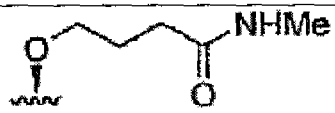
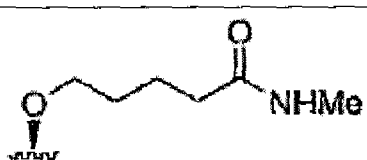
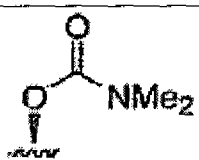
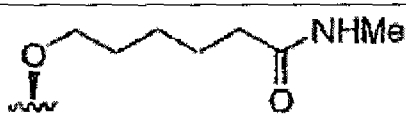
A-40			—
A-41		Igual	—
A-42	Igual		—
A-43			—
A-44		Igual	—
A-45		Igual	—
A-46		Igual	—
A-47			—
A-48			—

A-49		Igual	—
A-50		Igual	—
A-51			—
A-52			—
A-53		Igual	—
A-54		Igual	—
A-55		Igual	—
A-56			—
A-57		Igual	—
A-58		Igual	—

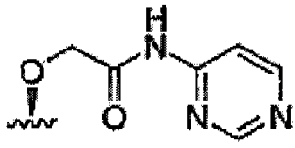
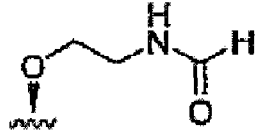
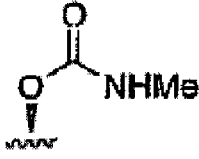
108

114

A-59		Igual	—
A-60		Igual	$R^E = H$
A-61		Igual	$R^E = H$
A-62		Igual	—
A-63		Igual	—
A-64		Igual	—
A-65		Igual	—
A-66		Igual	$R^F = Me$
A-67		Igual	—

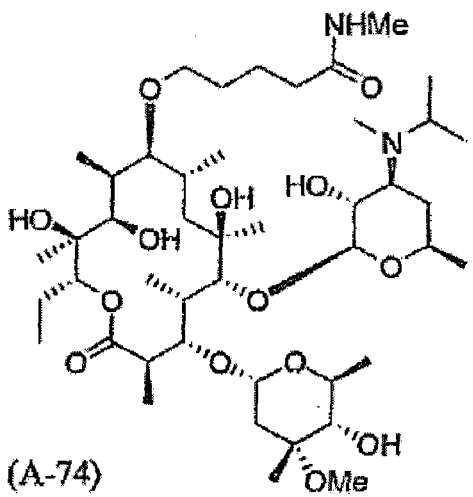
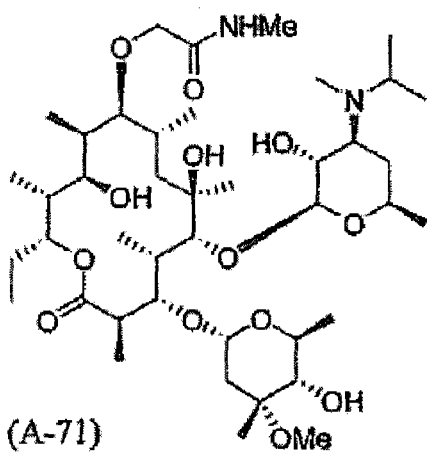
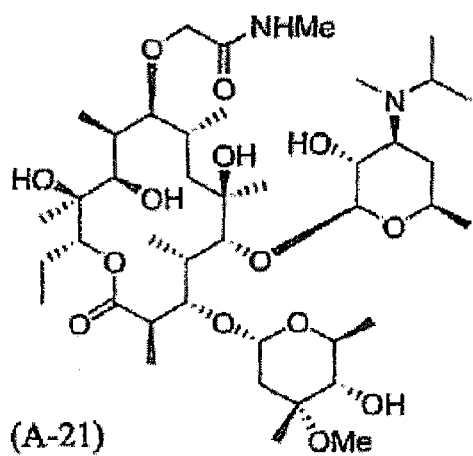
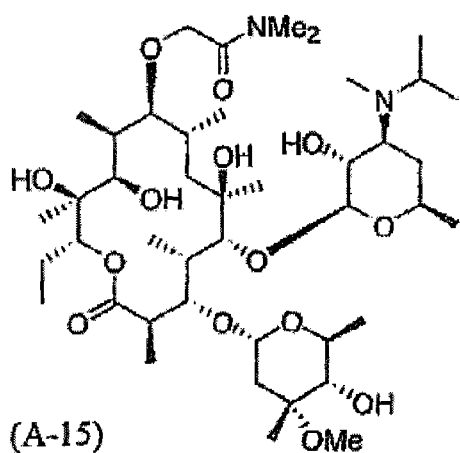
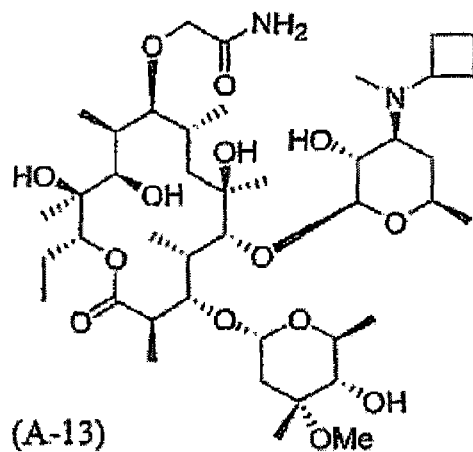
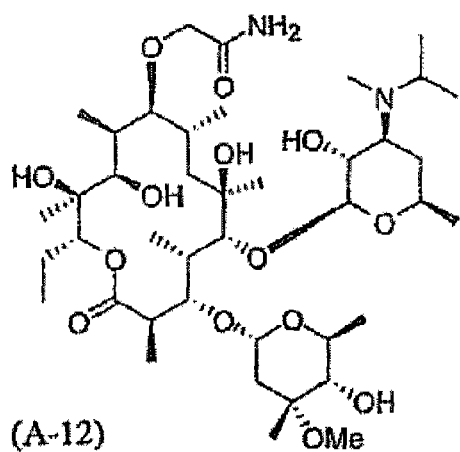
A-68		Igual	$R^E = H$
A-69			—
A-70		Igual	—
A-71		Igual	$R^C = H$
A-72		Igual	$R^C = H$
A-73		Igual	—
A-74		Igual	—
A-75		Igual	$R^C = H$
A-76		Igual	—

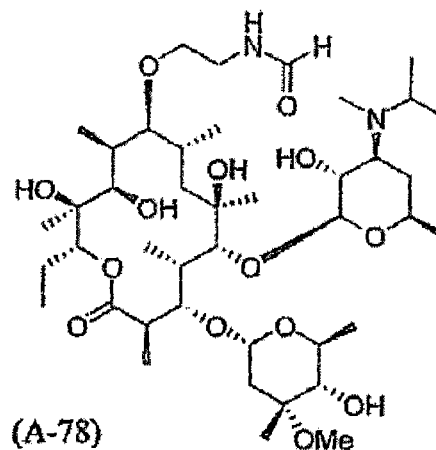
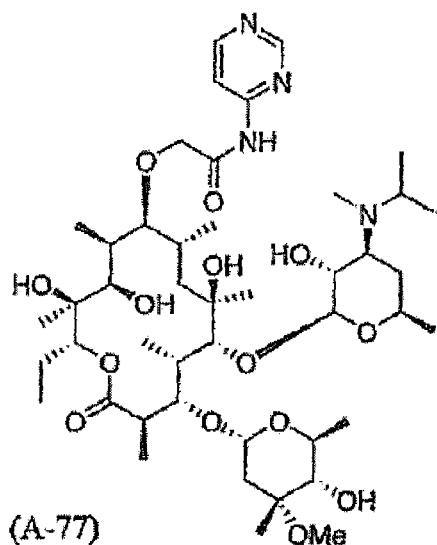
110
146

A-77		Igual	—
A-78		Igual	—
A-79		Igual	—

Preferiblemente, los compuestos de esta invención de acuerdo con las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Ic', Ic'', Ic''', Id, Id', Ie, If, Ig, Ih y Ii tienen la estereoquímica de la eritromicina A en los centros estereoquímicos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12 y 13 en el anillo de macrolactona; en los centros estereoquímicos en las posiciones 1', 2', 3' y 5' en el resto de desosamina, y en los centros estereoquímicos en las posiciones 1'', 3'', 4'' y 5'' en el resto cladinosa.

Compuestos particularmente preferidos de esta invención son los compuestos A-12, A-13, A-15, A-21, A-71, A-74, A-77 y A-78, cuyas estructuras completamente detalladas son:





Los especialistas en la técnica entenderán que son relevantes un número de parámetros para el desarrollo de motilidas. En primer lugar, la evolución del esqueleto de eritromicina en los organismos de origen natural se ha conducido por eficacia antibacteriana y no por eficacia procinética. Por tanto, queda un campo considerable para optimización de la interrelación estructura-actividad para actividad agonista de motilina. En segundo lugar, es indeseable de hecho para una motilida poseer actividad antibacteriana. El tracto GI es huésped de una gran población de bacterias, cuya exposición a una motilida que tenga actividad antibacteriana puede inducir el desarrollo en ellas de resistencia a antibióticos de eritromicina. O bien, una motilida que tenga actividad antibacteriana puede asesinar bacterias del intestino beneficiosas. Por tanto, una motilida se diseña de forma deseable con una actividad procinética potenciada intrínseca y sin actividad antibacteriana. En tercer lugar, una desventaja que se encuentra habitualmente en las motilidas evaluadas hasta la fecha es su propensión a desensibilizar el receptor de motilida, lo que significa que tras la dosis inicial, las dosis subsiguientes de una

113
719

motilida dan lugar a una respuesta más débil o a ninguna respuesta (taquifilaxis). En cuarto lugar, son de gran importancia la estabilidad y biodisponibilidad – dada la fácil degradación de eritromicina A en el estómago y la falta de actividad de su producto de degradación secundario. En quinto lugar, se ha descrito que algunos compuestos en la familia de eritromicina tienen efectos pro-arritmicos no deseables, incluyendo la prolongación del intervalo QT y la inducción de arritmias ventriculares. Es deseable la limitación de estos efectos hasta un nivel aceptable. Así pues, existe una necesidad continua para desarrollar nuevas motilidas que equilibran los distintos requerimientos de rendimiento.

Además de los factores anteriores la biodisponibilidad es un factor que se debe considerar. De forma deseable, un agente procinético tiene rápida biodisponibilidad, lo que permite que sea tomado por un paciente poco antes de una comida, en oposición a horas antes – una ventaja en cuanto a inducción de la complacencia del paciente. Además el agente procinético no debería persistir, sino más bien eliminarse rápidamente del sistema una vez haya desempeñado su función, es decir, deberían tener una semivida corta.

Otro aspecto de la presente invención proporciona procedimientos para el uso de compuestos de esta invención en el tratamiento de motilidad gástrica alterada. En general los procedimientos de uso de los compuestos de la presente invención comprenden la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Ejemplos ilustrativos de trastornos que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitarse a estos, gastroparesis, enfermedad de reflujo gastroesofageal, anorexia, estasis de

114
120

vesícula biliar, íleo paralítico postoperatorio, escleroderma, pseudo-obstrucción intestinal, gastritis, emesis, y estreñimiento crónico (inercia colónica), de forma particular gastroparesis y enfermedad de reflujo gastroesofageal. El sujeto puede ser un humano u otro mamífero.

- 5 La cantidad terapéuticamente efectiva se puede expresar como una dosis diaria total del compuesto o compuestos de esta invención y se puede administrar a un sujeto en una dosis única o en dosis divididas. La dosis diaria total puede ser en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o más habitualmente, de
- 10 aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal. Composiciones de dosis única pueden contener cantidades tales o submúltiplos de las mismas hasta completar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un sujeto en necesidad de tal tratamiento de
- 15 aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del (de los) compuesto(s) de la presente invención por día en dosis única o múltiples.

- De forma típica, el compuesto de la invención será parte de una composición o preparación farmacéutica que puede estar en cualquier forma adecuada tal como forma sólida, semisólida, o líquida. En general la
- 20 preparación farmacéutica contendrá uno o más de los compuestos de la invención como un principio activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. De forma típica el principio activo está en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicación por vía externa, entérica o parenteral. El principio activo puede estar
- 25 compuesto, por ejemplo, con los vehículos habituales no tóxicos,

115
121

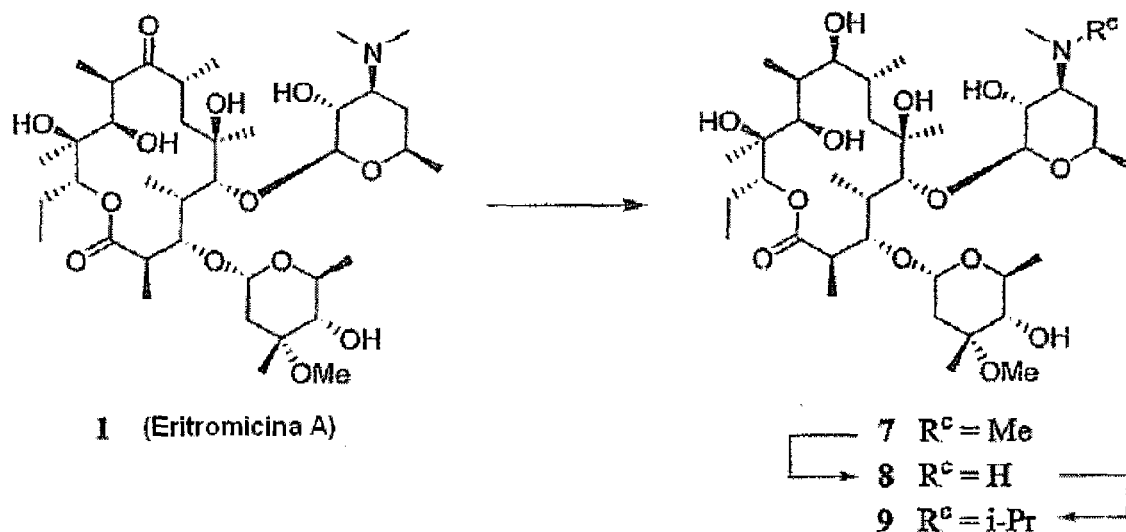
farmacéuticamente aceptables para comprimidos, agregados, cápsulas, supositorios, pesarios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para uso.

Excipientes que se pueden usar incluyen vehículos, agentes
5 tensioactivos, agentes espesantes o emulsionantes, aglutinantes sólidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, solubilizadores, colorantes, agentes aromatizantes, recubrimientos, agentes disgregantes, lubricantes, edulcorantes, conservantes, agentes isotónicos, y combinaciones de los mismos. La selección y uso de excipientes adecuados es descrita por Gennaro,
10 ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición (Lippincott Williams & Wilkins 2003), cuya descripción se incorpora a esta invención como referencia.

La práctica de esta invención se puede entender adicionalmente en referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a título ilustrativo y
15 no limitativo.

Ejemplo 1 – Síntesis de intermedio 9

Se sintetizó como sigue el intermedio 9 (N-desmetil-N-isopropil-(9S)-dihidroeritromicina A), usado en la síntesis de varios compuestos de esta invención. El intermedio 9 ha sido descrito también por Santi y col., documento
20 US 2004/0138150 A1 (2004), cuya descripción se incorpora a esta invención como referencia.

116
122

(9S)-Dihydroeritromicina A (7). Se disolvió eritromicina A (1) (20,0 g, 27,3 mmol) en 2-propanol-éter (1:1 v/v, 400 ml), y se enfrió a 0° C, se añadió borohidruro de sodio (2,1 g, 54,5 mmol) en dos alícuotas. Se calentó luego la mezcla hasta temperatura ambiente ("RT") y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se destruyó el borohidruro en exceso con adición de tampón fosfato pH 6,0; luego se añadió trietanolamina (80 ml). Después de 2 horas de agitación se extrajo la mezcla con EtOAc (300 ml x 4), se secó sobre MgSO₄. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice usando 2:1 hexano:acetona con trietilamina al 1%, se obtuvo el producto puro 7 (17,2 g, rendimiento del 86%).

De forma alternativa se puede usar el siguiente procedimiento: se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 10 litros equipado con un agitador mecánico y sonda de termopar interna con metil-*t*-butil-éter (2400 ml) y eritromicina A (400 g, 545 mmol, 1,0 eq.). Se añadió a esta suspensión MeOH (800 ml). Se agitó la solución hasta que se volvió transparente (aproximadamente de 5 a 15 minutos). Se enfrió la solución con un baño de

113
123

hielo hasta una temperatura interna de 2° C. Se añadió luego NaBH₄ sólido (30,9 g, 816 mmol, 1,5 eq.) en una porción. Se agitó la suspensión resultante a 0° C durante 1 hora, durante este tiempo la solución permaneció transparente. Después de 1 hora a 0° C se retiró el baño de hielo. Se dejó calentar la mezcla hasta 22° C y se agitó durante otras 3 horas. La mezcla se volvió gradualmente opaca. Se completó la reacción según se controló por TLC (MeOH al 10% en CH₂Cl₂, placas de gel de sílice 60F pre-tratadas con amoníaco para neutralizar cualquier acidez en el gel de sílice). Se destruyó el NaBH₄ en exceso mediante adición cuidadosa de acetona (120 ml; reacción exotérmica: acetona añadida a una velocidad que mantenga una temperatura interna inferior a 30° C) y tampón fosfato (5%, pH 6,0, 120 ml). La reacción tornó a una solución transparente con algo de precipitado blanco. Se añadió trietanolamina (400 ml) para ayudar a descomponer el complejo de eritromicina-boro y se agitó la solución durante 1 hora. Después de añadir solución de NaHCO₃ saturada (3.200 ml) se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 2.000 ml). Se lavaron los extractos combinados una vez con agua y una vez con salmuera (2.000 ml cada uno), se secaron sobre Na₂SO₄ sólido. Después de eliminar el disolvente se secó el producto bruto en una estufa a vacío (16 horas, 50° C). Se obtuvo un sólido blanco (416 g, p.f. 182-185° C), que era adecuado para uso en la siguiente etapa sin más purificación.

N-desmetil-(9S)-dihidroeritromicina A (8). Se agitó una mezcla de (9S)-dihidroeritromicina A 7 (17,2 g, 23,4 mmol) y acetato de sodio (9,75 g, 119 mmol) en metanol-agua (8:2, v/v, 400 ml) a 50° C. Se añadió luego yodo (7,25 g, 28,6 mmol) en dos alícuotas en un intervalo de 30 minutos. Durante la reacción se añadió NaOH 3 N (7,9 ml) en pequeñas porciones. Se determinó

118
124

que la reacción estaba completada por análisis cromatográfico en capa fina. Después de la eliminación de la mayor parte del disolvente se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 . Se obtuvo el producto bruto 8 (15,6 g) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin más
5 purificación.

Se puede usar el siguiente procedimiento alternativo: se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de seis litros equipado con un agitador mecánico y sonda de termopar interna con MeOH (2.000 ml), compuesto 7 del ejemplo previo (150 g, teóricamente 197 mmol, 1,0 eq.) y
10 tris(hidroximetil)aminometano (119 g, 5 eq.). Se calentó la mezcla hasta temperatura interna de 55° C, durante lo cual se disolvieron todos los materiales. Se añadió yodo (75 g, 1,5 eq.) cuidadosamente a una velocidad que evite que la reacción ligeramente exotérmica aumente la temperatura interna por encima de 60° C. Se agitó la mezcla a 55° C durante 5 horas. TLC
15 (MeOH al 15% en CH_2Cl_2 , placa de gel de sílice como se describió anteriormente) indicó que la reacción se completó. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se usó tiosulfato de sodio saturado para destruir cualquier yodo en exceso hasta que el color del yodo desapareció por completo. Se concentró la mezcla por eliminación de aproximadamente la
20 mitad del MeOH, teniendo cuidado de no retirar demasiado del mismo – esto provoca precipitación del producto cuando se añade subsiguientemente solución acuosa, siendo el precipitado difícil de disolver en las siguientes extracciones. Se diluyó el concentrado con NaHCO_3 acuoso (1.500 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 1.000 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas
25 una vez con agua (1.500 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 . Se obtuvo el

119
125

producto bruto 8 (113 g, p.f. 118-123° C) tras la eliminación del disolvente y secado en una estufa a vacío (16 horas, 50° C). Este material era adecuado para uso en procedimientos de síntesis subsiguientes sin más purificación.

Intermedio 9. Se calentó una mezcla del producto 8 bruto anterior (2,50 g, 3,41 mmol), diisopropiletilamina (6,1 ml, 10 equivalentes), 2-yodopropano (10,2 ml, 30 equivalentes) en CH₃CN (50 ml) en un baño a 70° C durante 24 horas. Se añadieron H₂O y NaHCO₃ saturado, se extrajo la solución tres veces con EtOAc, se secó sobre MgSO₄. Se purificó el producto bruto con columna de SiO₂ (hexano-acetona 3:1, TEA al 1%) dando el producto 9 puro (1,80 g, 10 rendimiento del 75% para 2 etapas). m/z: 765,0 ([M+H]⁺).

Se puede usar el siguiente procedimiento alternativo para la preparación del intermedio 9: en un matraz de fondo redondo de tres bocas de un litro se agitó una solución de producto 8 (30 g, 41,5 mmol, 1,0 eq) en MeOH (150 ml) y acetona (30 ml) con un agitador magnético. Se añadieron ácido acético (3,5 ml, 15 62,2 mmol, 1,5 eq), seguido de NACNBH₃ (5,25 g, 83,3 mmol, 2 eq). Se calentó la solución con un baño de aceite y se agitó a temperatura del baño de 50° C durante 4 horas. Se observó que la reacción estaba completada por control con TLC (hexano-acetona 1:1). Una vez se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente se añadió tampón fosfato (5%, pH 6,0, 60 ml) cuidadosamente 20 (desprendimiento rápido de H₂) para desactivar el borohidruro en exceso. Se añadió luego trietanolamina (100 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la solución en solución de NaHCO₃ saturada (500 ml) y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 x 800 ml). Se lavaron los extractos combinados una vez con salmuera (600 ml), se secaron 25 sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se obtuvo el producto bruto (31,8

120
+26

g) como un sólido blanco tras secado a alto vacío durante 16 horas. Dependiendo de la pureza del producto 8 precursor, fue o no fue necesaria la purificación antes del uso subsiguiente. Si fuera necesaria la purificación se disolvió el intermedio 9 bruto en acetonitrilo (100 ml) con calentamiento, seguido de adición de agua (100 ml) gota a gota, con calentamiento continuado, hasta que se vuelve turbia. Se dejó enfriar la mezcla turbia hasta temperatura ambiente, se filtró y se secó a vacío a 50° C durante 16 horas. Esto proporcionó el intermedio 9 puro (19 g, 24,9 mmol, rendimiento del 47% a partir de eritromicina A, p.f. 127-130° C) como un sólido blanco.

10 **Ejemplo 2 – Síntesis de compuestos a partir del intermedio 9**

Compuesto A-1. Se dispuso hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 12,5 mg) en un matraz seco, se lavó una vez con pentano (5 ml) y se suspendió en dimetoxietano (2 ml). Se añadió a esta suspensión una solución del intermedio 9 (200 mg, 0,262 mmol) en dimetoxietano (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos se añadió yoduro de metilo (2 M en *t*-butil-metiléter, 0,16 ml) en dimetoxietano (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se desactivó la reacción mediante adición de solución de NaHCO₃ acuosa saturada, se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, y se secó sobre MgSO₄. Se purificó el producto bruto con una columna de gel de sílice (hexanos-acetona 4:1, trietilamina al 1%) dando el compuesto A-1 (130 mg) como un sólido blanco. m/z 779,0 ([M + H]⁺); ESI TOF EM m/z 778,5311, calculado para C₄₀H₇₆NO₁₃ ([M + H]⁺) 778,5340.

Compuesto A-3. Se agitó una mezcla de intermedio 9 (80 mg, 0,105 mmol) y KOtBu (17,6 mg, 1,5 eq) en tetrahidrofurano ("THF", 4 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada de

121
127

óxido de etileno en THF (1 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. CL-EM mostró una mezcla de material de partida y producto. Se obtuvo compuesto A-3 puro (17,5 mg) tras un procesamiento y purificación similares a los descritos anteriormente. m/z : 808,6 ($[M + H]^+$).

- 5 Compuesto A-5. Se preparó el compuesto A-5 mediante un procedimiento similar al compuesto A-3, pero con 2-bromoetil metil éter como el agente alquilante. m/z : 823,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 822,5533, calculado para $C_{42}H_{80}NO_{14}$ ($[M + H]^+$) 822,5573.

- 10 Compuesto A-7. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-3, pero con 2-cloroacetonitrilo como el agente alquilante. m/z : 804,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 803,5278, calculado para $C_{41}H_{75}N_2O_{13}$ ($[M + H]^+$) 803,5264.

- 15 Compuesto A-8. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-3, pero con bromoacetato de etilo como el agente alquilante. m/z : 851,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 850,5499, calculado para $C_{43}H_{80}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 850,5523.

- 20 Compuesto A-12. Se añadió a una solución de intermedio 9 (276 mg, 0,362 mmol) y bromoacetamida (60 mg, 0,435 mmol, 1,2 eq) en 1,2-dimetoxietano (4 ml), KOtBu (1,0 M en THF, 0,54 ml, 1,5 eq). Se agitó la mezcla turbia resultante a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se diluyó con EtOAc (50 ml) y solución de $NaHCO_3$ (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% a 95% de acetona en hexanos, con trietilamina al 1%) dando el
- 25 compuesto A-12 (220 mg, 73%) como un sólido blanco. m/z : 822,0 ($[M + H]^+$);

127
128

ESI TOF EM m/z 821,5385, calculado para $C_{41}H_{77}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 821,5369.

Compuesto A-15. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, excepto que se reemplazó bromoacetamida por 2-cloro-N,N-dimetilacetamida: m/z 850,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 849,5673, calculado para $C_{43}H_{81}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 849,5682.

Compuesto A-17. Se usó una versión modificada del procedimiento para la preparación del compuesto A-12. Se añadió a una solución de intermedio 9 (256 mg, 0,335 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml), KOtBu (1,0 M en THF, 1,06 ml, 3,0 eq.). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que se enfriase hasta -78° C. Se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,096 ml, 2,4 eq). Se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente en 3 horas. Se hidrolizó el grupo tricloroacetilo durante el mismo procesamiento acuoso que se describió para el compuesto A-12, dando el compuesto A-17. m/z : 808,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 807,5212, calculado para $C_{40}H_{75}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 807,5213.

Compuesto A-18. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con cloruro de dimetilcarbamoilo reemplazando a bromoacetamida: m/z 836,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 835,5533, calculado para $C_{42}H_{79}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 835,5526.

Compuesto A-19. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con cloruro de dimetilsulfamoilo en lugar de bromoacetamida: m/z 872,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 871,5218, calculado para $C_{41}H_{78}N_2O_{15}S$ ($[M + H]^+$) 871,5196.

Compuesto A-21. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con 2-bromo-N-metilacetamida en lugar de bromoacetamida: m/z 836

123
129

5 ([M + H]⁺), 678; ESI TOF EM m/z 835,5498, calculado para C₄₂H₇₈N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 835,5526. RMN ¹³C (CDCl₃) δ 177,3, 170,3, 101,8, 94,4, 94,2, 83,7, 77,6, 77,4, 77,1, 75,5, 74,2, 72,7, 72,6, 69,9, 69,7, 69,3, 65,6, 61,8, 52,5, 49,2, 44,0, 43,6, 38,1, 34,3, 32,7, 32,6, 32,2, 30,9, 25,5, 22,1, 22,0, 21,5, 21,1, 21,0, 20,2, 19,1, 17,4, 16,6, 14,3, 12,9, 11,2, 9,0 ppm.

Se puede usar el siguiente procedimiento alternativo: en un matraz de fondo redondo de tres bocas de cinco litros equipado con agitador mecánico y sonda de temperatura de termopar interna se enfrió una solución de intermedio 9 (156,7 g, 205 mmol), N-metilbromoacetamida (37,4 g, 246 mmol, 1,2 eq) en 10 THF seco (1800 ml) con un baño de hielo. Con agitación a 0° C de temperatura interna se añadió como un lote bajo atmósfera de nitrógeno, *tert*-butóxido de potasio sólido (25,3 g, 226 mmol, 1,1 eq). Se agitó la mezcla a 0° C durante 1 hora. Se controló que se completaba la reacción por TLC (hexano-acetona 1:2, gel de sílice 60 F, pretratado con amoníaco). Se desactivó la mezcla de 15 reacción mediante adición de solución de NaHCO₃ saturada (300 ml). Se repartió la mezcla entre solución de NaHCO₃ diluida (2.500 ml) y EtOAc (1.500 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 1500 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Se obtuvo el producto bruto (178,1 g) como sólido ligeramente amarillo, que se purificó luego con columna de gel 20 de sílice (2.800 g de gel de sílice 60 F, acetona al 20-40% en hexano, trietilamina al 1%) dando el compuesto A-21 (135 g, rendimiento del 79%). Se disolvió el producto en diclorometano repetidamente para eliminar trazas de disolventes y trietilamina y se secó en un rotavapor (4 ciclos) y se secó en una estufa a vacío (16 h, 50° C) dando el producto final (p.f. 106-108° C).

25 De forma opcional se puede preparar el reactivo N-metilbromoacetamida

124
130

conocido como sigue: se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 10 litros equipado con agitador mecánico y sonda de temperatura de termopar interna con THF (3.200 ml), metilamina (solución 2 M en THF, 692 ml, 1,38 mol, 1,5 eq), NaHCO_3 (155 g, 1,845 mol, 2 eq) y trietilamina (128,2 ml, 922 mmol, 1,0 eq). Se enfrió la suspensión con un baño de hielo seco -acetona hasta una temperatura interna de -70°C . Se añadió gota a gota bromuro de 2-bromoacetilo (79,8 ml, 922 mmol, 1 eq) con agitación. Después de la adición se retiró el baño de hielo seco. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Se desactivó la suspensión amarilla resultante con NaHCO_3 saturada (3.200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3.200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de amonio saturado (2.000 ml), y salmuera (2.000 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 . Tras la concentración a vacío se disolvió el producto bruto de color rojo (82 g) en CH_2Cl_2 (100 ml) y se pasó a través de un lecho de sílice (1.600 g), eluyendo con acetato de etilo al 50% /hexano. Se combinaron las fracciones que contienen producto (TLC con acetato de etilo al 30%, /hexano visualizado con yodo) y se concentraron a vacío (nota 1) dando el producto puro como un sólido de bajo punto de fusión (77,5 g, rendimiento del 55%).

Compuesto A-22. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con bromoacetato de metilo como el agente alquilante. m/z 836,5 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); ESI TOF EM m/z 836,5343, calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{NO}_8$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 836,5366.

Compuesto A-26. Se usó un procedimiento similar que para el compuesto A-12, pero con 4-(yodometil)-2-metiltiazol como el agente alquilante. m/z 876,0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); ESI TOF EM m/z 875,5310, calculado para

28
137

$C_{44}H_{79}N_2O_{13}S$ ($[M + H]^+$) 875,5297.

Compuesto A-27. Se usó un procedimiento similar que para el compuesto A-12, pero con 3-(bromometil)-5-metilisoxazol como el agente alquilante. m/z 860,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 859,5494, calculado para

5 $C_{44}H_{79}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 859,5526.

Compuesto A-28. Se usó un procedimiento similar que para el compuesto A-12, pero con 4-(bromometil)piridina como el agente alquilante. m/z 856,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 855,5613, calculado para $C_{45}H_{79}N_2O_{13}$ ($[M + H]^+$) 855,5577.

10 Compuesto A-29. Se usó un procedimiento similar que para el compuesto A-12, pero con 2-(yodometil)tiazol como el agente alquilante. m/z 862,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 861,5181, calculado para $C_{43}H_{77}N_2O_{13}S$ ($[M + H]^+$) 861,5141.

Compuesto A-31. Se usó un procedimiento similar que el usado para el
15 compuesto A-12, pero con 2-bromo-N-etilacetamida como el agente alquilante. m/z 850 ($[M + H]^+$).

Compuesto A-33. Se usó un procedimiento similar que para el compuesto A-12, pero con 2-bromo-N-(4-tetrahidropiranyl)acetamida como el agente alquilante. m/z 906,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 905,5957, calculado
20 para $C_{46}H_{84}N_2O_{15}$ ($[M + H]^+$) 905,5946.

Compuesto A-34. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con 2-bromo-N-[2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil]acetamida como el agente alquilante. Se disolvió el producto alquilado en la posición 9 (0,101 g, 0,104 mmol) en THF (1,0 ml) y se enfrió hasta 0° C. Se añadió fluoruro de
25 tetrabutilamonio (0,020 g, 0,114 mmol, 1,1 eq) y se agitó la solución a 0° C

126
132

durante 2,5 horas antes de añadir NaHCO_3 (15 ml). Se extrajo la fase orgánica con EtOAc (3 x 15 ml), se combinó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona al 55%, -hexano trietilamina al 1%) dio el compuesto A-34 (0,063 g) como un sólido blanco; m/z : 866 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); ESI TOF EM m/z 865,5655, calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{15}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 865,5632.

Compuesto A-45. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con 2-bromo-N-ciclobutilacetamida como el agente alquilante. m/z 876 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), 718; ESI TOF EM m/z 874,5833, calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{83}\text{N}_2\text{O}_{14}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 874,5839.

Compuesto A-46. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con 2-bromo-N-ciclopropilacetamida como el agente alquilante. m/z 862 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), 703; ESI TOF EM m/z 861,5695, calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{81}\text{N}_2\text{O}_{14}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 861,5682.

Compuesto A-48 Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con 2-bromo-N-(2-morfolino)etilacetamida como el agente alquilante. m/z : 934,6 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Compuesto A-49. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con 1-yodo-2-fluoroetano como el agente alquilante. m/z 811,0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); ESI TOF EM m/z 810,5374, calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{NO}_{14}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 810,5385.

Compuesto A-50. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con 6-bromohexanoamida como el agente alquilante. m/z 877,6 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); ESI TOF EM m/z 877,5995, calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{80}\text{NO}_{15}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 877,5999.

Compuesto A-52. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con 2-bromo-N-(trifluoroetil)acetamida como el agente alquilante. m/z 904

127
133

5 ([M + H]⁺); ESI TOF EM m/z 903,5385, calculado para C₄₃H₇₇N₂O₁₄F₃ ([M + H]⁺) 903,5400.

Compuesto A-53. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con 2-bromo-N-isopropilacetamida como el agente alquilante. m/z 864 ([M + H]⁺); ESI TOF EM m/z 863,5818, calculado para C₄₄H₈₂N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 863,5839.

Compuesto A-55: Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con 3-clorometil-2-tritil-1,2,4-triazol como el agente alquilante. Se mantuvo una solución en metanol (6 ml) que contiene el producto alquilado inicial (170 mg), clorhidrato de piridina (7 mg) y *para*-toluenosulfonato de piridinio (10 mg) a 50° C durante la noche con agitación. Se desactivó la reacción con solución de NaHCO₃ acuosa saturada (20 ml) y se extrajo con cloroformo/metanol (5/1) (20 ml, 3x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 100:10:0,5 dio el compuesto A-55 como un sólido blanco (35 mg), m/z 846,0 ([M + H]⁺).

Compuesto A-59. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con N-bencilbromoacetamida como agente alquilante en lugar de bromoacetamida. m/z 912 ([M + H]⁺), 754; ESI TOF EM m/z 911,5813, calculado para C₄₈H₈₂N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 911,5839.

Compuesto A-62. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con clorhidrato de 2-clorometilimidazol como agente alquilante en lugar de bromoacetamida. m/z 845,0 ([M + H]⁺).

Compuesto A-63. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con N-(2-metoxi)etilbromoacetamida como agente alquilante en lugar de

128
134

bromoacetamida. m/z 879,6 ($[M + H]^+$).

Compuesto A-69. Se usó un procedimiento similar al descrito para el compuesto A-12, la reacción en una escala de 0,085 mmoles con 2-(trimetilsilílico) etil éter de ácido bromoacético dio el 2-(trimetilsilílico) eter éster de ácido 9-O-acético (0,045 g, 57%), que se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF, 1,0 ml) y se enfrió a 0° C antes de la adición de fluoruro de tetrabutilamonio (0,015 g, 0,059 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución a 0° C durante 5 horas antes de la adición de etil-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida (0,014 g, 0,074 mmol, 1,5 eq), hidroxibenzotriazol (0,013 g, 0,098 mmol, 2,0 eq) y clorhidrato de metoxilamina (0,008 g, 0,098 mmol, 2,0 eq). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas antes de diluir con EtOAc (15 ml) y lavar con NaHCO_3 (15 ml) y salmuera (15 ml). Se secaron las fases orgánicas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona30 $\rightarrow$ 50%, -hexano, trietilamina al 1%) dio el compuesto A-69 (0,009 gramos, 22%) como un sólido blanco. m/z : 852 ($[M + H]^+$), 754; ESI TOF EM m/z 851,5490, calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{15}$ ($[M + H]^+$) 851,5475.

Compuesto A-70. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con N-pirazilbromoacetamida como agente alquilante en lugar de bromoacetamida. m/z 900 ($[M + H]^+$), 742; ESI TOF EM m/z 899,5563, calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_{14}$ ($[M + H]^+$) 899,5587.

Compuesto A-73. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con N-metil-3-bromopropionamida como agente alquilante en lugar de bromoacetamida. m/z 864 ($[M + H]^+$), 706; ESI TOF EM m/z 863,5814, calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_{14}$ ($[M + H]^+$) 863,5839.

127
125

Compuesto A-74. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con N-metil-5-bromovalerilamida como agente alquilante en lugar de bromoacetamida. m/z 878 ($[M + H]^+$), 720; ESI TOF EM m/z 877,5978, calculado para $C_{45}H_{84}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 877,5995.

- 5 Compuesto A-76. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con N-metil-6-bromohexanoilamida como agente alquilante en lugar de bromoacetamida. m/z 892 ($[M + H]^+$), 734; ESI TOF EM m/z 891,6127, calculado para $C_{46}H_{86}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 891,6152.

- 10 Compuesto A-77. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con N-piramidinil-bromoacetamida como agente alquilante en lugar de bromoacetamida. m/z 922 ($[M + Na]^+$), 900 ($[M + H]^+$) 742; ESI TOF EM m/z 899,5552, calculado para $C_{45}H_{78}N_4O_{14}$ ($[M + H]^+$) 899,5587.

- 15 Compuesto A-79. Se añadió *terc*-butóxido de potasio (0,17 ml de una solución 1 M en THF, 0,167 mmol, 1,5 eq) a una solución de intermedio 9 (0,085 g, 0,111 mmol, 1,0 eq) en dimetoxietano (1,0 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos, antes de añadir carbonildiimidazol (0,022 g, 0,134 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir metilamina (0,024 ml de una solución al 33% en EtOH, 0,134 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución resultante a temperatura
20 ambiente durante 1,5 horas antes de verter en $NaHCO_3$ (25 ml) y se extrae con EtOAc (4 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona al 30%-hexano, Et_3N al 0,5%) dio el compuesto A-79 (0,010 g, 11%) como un sólido blanco. m/z 822 ($[M + H]^+$), 664; ESI TOF EM m/z 821,5339,
25 calculado para $C_{41}H_{76}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 821,5369.

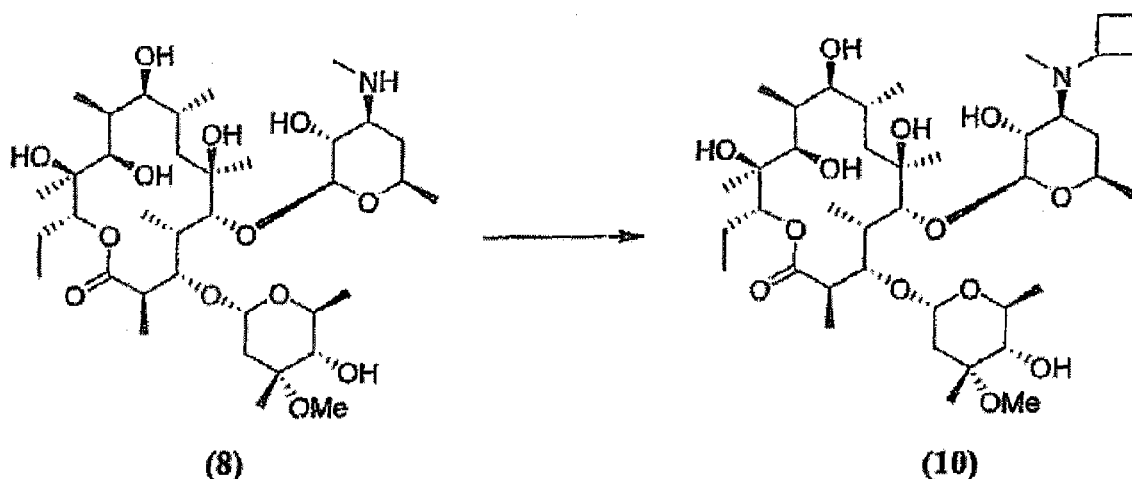
30
126

Ejemplo 3 – compuesto A-2

Compuesto A-2. Se metiló 9S-dihidroeritromicina A 7 como se describió anteriormente en relación con el compuesto A-1, usando 2-yodoetanol. El resto desosamina del producto 9-metoxi resultante se desmetiló y alquiló dando el
5 compuesto A-2. m/z: 780,5 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 780,5104, calculado para $C_{39}H_{74}NO_{14}$ ($[M + H]^+$) 780,5113.

Ejemplo 4 – intermedio 10

Se usó el intermedio 10 (N-desmetil-N-ciclobutil-(9S)-dihidroeritromicina A) en la síntesis de compuestos de esta invención.



10

Se agitó una mezcla de N-desmetil-(9S)-dihidroeritromicina A 8 (4,96 g, 6,87 mmol), ciclobutanona (1,03 ml, 2 eq), cianoborohidruro de sodio (863 mg, 2 eq) y HOAc (1,57 ml, 4 eq) en metanol (40 ml) a 50° C durante 4 horas. Se añadió agua, seguido de trietanolamina (20 ml). Después de 2 horas de
15 agitación se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$. Se purificó el producto bruto usando una columna de SiO_2 (hexano-acetona 3:1 a 2:1, TEA al 1%) dando el intermedio puro 10 (3,70 g). m/z: 777,0 ($[M + H]^+$).

Ejemplo 5 – Síntesis de compuestos a partir del intermedio 10

137

Compuesto A-4. Se usó un procedimiento similar al de la preparación del compuesto A-3, con intermedio 10 como material de partida. m/z 820,6 ($[M + H]^+$).

5 Compuesto A-10. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-3, con intermedio 10 como material de partida y bromoacetato de etilo como el agente alquilante. m/z : 863,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 862,5523, calculado para $C_{44}H_{80}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 862,5515.

10 Compuesto A-13. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con intermedio 10 como material de partida. m/z : 834,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 833,5348, calculado para $C_{42}H_{77}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 833,5369.

Compuesto A-23. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-22, con intermedio 10 como material de partida. m/z : 849,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 848,5366, calculado para $C_{43}H_{78}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 848,5367.

15 Compuesto A-24. Se añadió a una solución del intermedio 10 (100 mg, 0,127 mmol) en acetato de etilo (10 ml) anhídrido acético (61 μ l, 0,65 mmol, 5 eq) y K_2CO_3 . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la reacción con EtOAc (100 ml), se lavó luego con $NaHCO_3$ acuosa saturada (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvo el producto (95 mg) tras cromatografía en columna en gel de sílice (acetona 5% a 35% en hexanos de, trietilamina al 1%). Se disolvió luego este producto en metanol (3 ml) y se calentó a 50° C durante la noche. Se eliminó el disolvente y se obtuvo el compuesto A-24 (80 mg) tras cromatografía en columna en gel de sílice (acetona 5% a 35% en hexanos de, trietilamina al 1%). m/z 819,0 ($[M + H]^+$).

25 Compuesto A-25. Se usó un protocolo similar al del compuesto A-24,

131
138

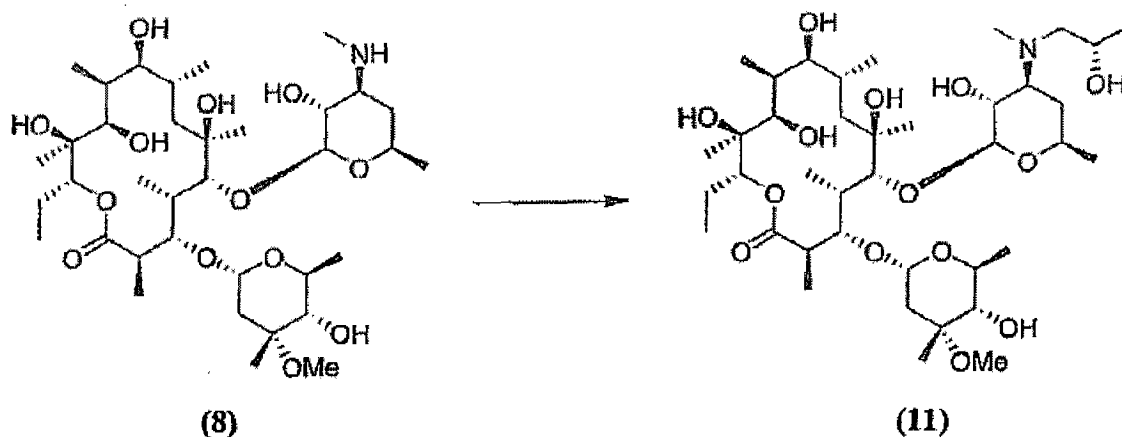
excepto en que el anhídrido acético fue reemplazado por anhídrido propiónico.
m/z 833,0 ($[M + H]^+$).

Compuesto A-47. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-1, pero con intermedio 10 en lugar de intermedio 9. m/z: 791,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 790,5311, calculado para $C_{41}H_{76}NO_{13}$ ($[M + H]^+$) 790,5301.

Compuesto A-51. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con intermedio 10 como material de partida y 2-bromo-N-metilacetamida como el agente alquilante. m/z: 848,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 847,5529, calculado para $C_{43}H_{79}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 847,5526.

10 Ejemplo 6 – Intermedio 11

Se usó el intermedio 11 (N-desmetil-N-(2-hidroxipropil)-(9S)-dihidroeritromicina A) en la síntesis de compuestos de esta invención.



15 Se agitó una solución de N-desmetil-(9S)-dihidroeritromicina A 8 (véase el ejemplo 1, 357 mg, 0,494 mmol) y óxido de (S)-propileno (0,35 ml, 10 eq) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se determinó que se completaba la reacción por TLC. Después de la evaporación del disolvente se purificó el producto bruto con columna de gel de sílice (acetona

13
139
5% a 45% en hexano de, trietilamina al 1%) dando el intermedio puro 11 (271 mg, 70%). m/z: 781,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 780,5099, calculado para $C_{39}H_{74}NO_{14}$ ($[M + H]^+$) 780,5104.

Ejemplo 7 – Síntesis de compuestos a partir del intermedio 11

5 Compuesto A-6. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-3, con intermedio 11 como el material de partida y 2-bromoetilmetiléter como el agente alquilante. m/z: 839,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 838,5489, calculado para $C_{42}H_{80}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 838,5522.

10 Compuesto A-9. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-3, con intermedio 9 como material de partida y bromoacetato de etilo como el agente alquilante. m/z: 867,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 866,5433, calculado para $C_{43}H_{80}NO_{16}$ ($[M + H]^+$) 866,5472.

15 Compuesto A-14. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con intermedio 11 como el material de partida. m/z: 838,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 875,4834, calculado para $C_{41}H_{76}N_2O_{15}K$ ($[M + K]^+$) 875,4877.

Compuesto A-16. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con intermedio 11 como material de partida y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida como el agente alquilante. m/z: 866,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 865,5630, calculado para $C_{43}H_{81}N_2O_{15}$ ($[M + H]^+$) 865,5632.

20 Compuesto A-20. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, con intermedio 11 como material de partida y cloruro de dimetilsulfamoilo en lugar de bromoacetamida. m/z: 888,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 887,5151, calculado para $C_{41}H_{79}N_2O_{16}S$ ($[M + H]^+$) 887,5145.

Ejemplo 8 – Compuesto A-11

25 Compuesto A-11. Se añadió a una solución de compuesto A-9 (80 mg,

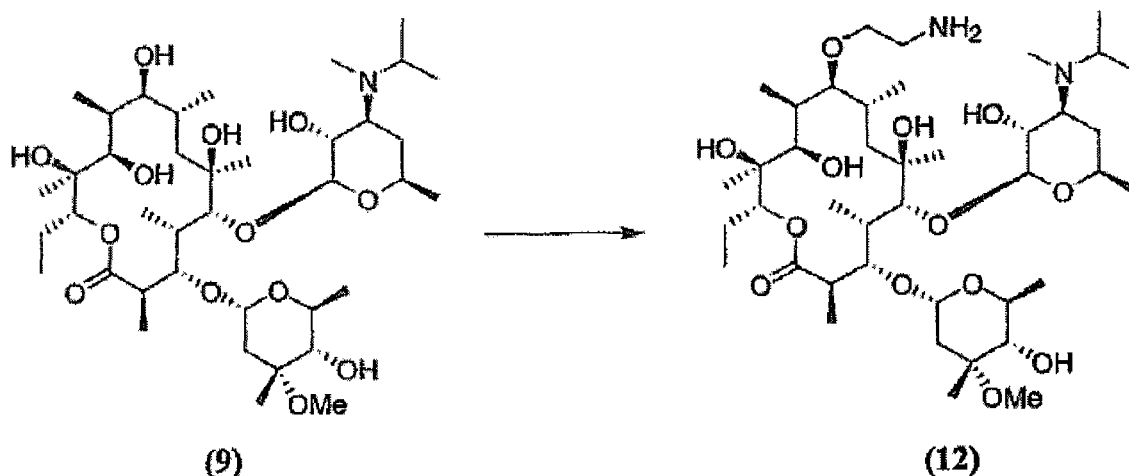
133

140

0,0923 mmol) en MeOH (3,0 ml), NaOH (1,0 M en H₂O, 0,1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, y luego a 50° C durante 4 horas. CL/EM indicó que el material de partida se consumió en su totalidad y el producto deseado era el único producto detectable. Se eliminó el
5 disolvente a presión reducida y se liofilizó el sólido resultante dando el compuesto A-11 (79 mg, 0,092 mmol, 99%) como una sal de sodio. m/z: 839,0 ([M + H]⁺); ESI TOF EM m/z 838,5176, calculado para C₄₁H₇₆NO₁₆ ([M + H]⁺) 838,5159.

Ejemplo 9 – Intermedio 12

10 Se usó el intermedio 12 (9-dihidro-9-O-(2-aminoetil)-N-desmetil-N-isopropileritromicina A) en la síntesis de varios compuestos de esta invención.



Se añadió a una solución de intermedio 9 (55 mg, 0,072 mmol) en THF (2,4 ml), bromhidrato de bromoetilamina (43 mg, 0,209 mmol, 2,9 eq) seguido de hidróxido de potasio (38 mg, 0,684 mmol, 9,5 eq). Se agitó la solución a
15 temperatura ambiente durante 20 horas antes de diluir con EtOAc (15 ml) y lavar con NaHCO₃ (15 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) antes de concentrar a

34

presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona al 35%-hexano, trietilamina al 1%) dio el intermedio 12 (23 mg, 40%) como un sólido blanco; m/z: 808 ($[M + H]^+$), 649.

Ejemplo 10 – Síntesis de compuestos a partir del intermedio 12

- 5 Compuesto A-30. Se añadió a una solución de intermedio 12 (50 mg, 0,062 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) a temperatura ambiente, piridina (0,010 ml, 0,124 mmol, 2,0 eq) seguido de anhídrido acético (0,007 ml, 0,074 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de añadir $NaHCO_3$ acuoso (15 ml). Tras la extracción con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml) se
- 10 combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona al 50%-hexano, trietilamina al 1%) dio una mezcla de los compuestos N-acetilo y 2',N-diacetilo deseados, que se disolvieron en metanol (2 ml) y se agitó a 50° C durante 3 horas. Después de enfriar se concentró el
- 15 disolvente dando el compuesto A-30 (0,030 g, 57%) como un sólido blanco; m/z: 850 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 849,5682, calculado para $C_{43}H_{81}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 849,5682.

- Compuesto A-32. Se añadió a una solución de intermedio 12 (75 mg, 0,093 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) a temperatura ambiente, piridina (0,015 ml,
- 20 0,186 mmol, 2,0 eq) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,009 ml, 0,112 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas antes de añadir $NaHCO_3$ acuoso (20 ml). Tras la extracción con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona al 30%-
- 25 hexano, trietilamina al 1%) dio el compuesto A-32 (0,045 mg, 55%) como un

sólido ;m/z:886 blanco: 886 ($[M + H]^+$), 728; ESI TOF EM m/z 885,5321, calculado para $C_{42}H_{81}N_2O_{15}S$ ($[M + H]^+$) 885,5352.

Compuesto A-54. Se añadió a una solución de intermedio 12 (0,080 g, 0,099 mmol, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) a temperatura ambiente, isocianato de etilo (0,014 g, 0,016 ml, 0,198 mmol, 2,0 eq). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas antes de añadir más isocianato de etilo (0,022 g, 0,025 ml, 0,316 mmol, 3,2 eq) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió la solución en $NaHCO_3$ ac. (15 ml). Tras la extracción con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetona de 35 a 50%-hexano, trietilamina al 1%) dio el compuesto A-54 (0,019 g) como un sólido blanco; m/z: 879 ($[M + H]^+$), ESI TOF EM m/z 878,5954, calculado para $C_{44}H_{83}N_3O_{14}$ ($[M + H]^+$) 878,5948.

Compuesto A-57. Se añadió a una solución de intermedio 12 (0,075 g, 0,094 mmol, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 (1,0 ml), isotiocianato de propilo (0,014 g, 0,015 ml, 0,141 mmol, 1,5 eq) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la solución en $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajeron las fases orgánicas con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 50%-hexano, trietilamina al 0% $\rightarrow$ 1%) dio el compuesto A-57 (0,032 g, 38%) como un sólido blanco; m/z: 909 ($[M + H]^+$), 751; ESI TOF EM m/z 908,5905, calculado para $C_{45}H_{85}N_3O_{13}S$ ($[M + H]^+$) 908,5889.

Compuesto A-58. Se añadió a una solución de etil-(3-dimetil)propilcarbodiimida (0,023 g, 0,121 mmol, 1,3 eq) e hidroxibenzotriazol

136

143

(0,025 g, 0,186 mmol, 2,0 eq) en THF (1,0 eq) a 0° C, ácido 5-bencimidazolcarboxílico (0,018 g, 0,112 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución a 0° C durante 15 minutos antes de añadir el intermedio 12 (0,075 g, 0,093 mmol, 1,0 eq). Después de 1 hora a 0° C se calentó la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió DMF (0,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de diluir con EtOAc (40 ml) se lavó la solución con NaHCO₃ (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) antes de secar (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona 70→90%-hexano, trietilamina al 1%) dio el compuesto A-58 (0,042 g, 48%) como un sólido blanco. m/z: 952 ([M + H]⁺), 794; ESI TOF EM m/z 951,5898, calculado para C₄₉H₈₂N₄O₁₄ ([M + H]⁺) 951,5900.

Compuesto A-64. Se añadió a una solución de intermedio 12 (0,080 g, 0,0099 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (1,0 ml), piridina (0,016 g, 0,016 ml, 0,198 mmol, 2,0 eq) seguida de cloroformiato de etilo (0,013 g, 0,011 ml, 0,119 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas antes de añadir más cloroformiato de etilo (0,013 g, 0,011 ml, 0,119 mmol, 1,2 eq) y agitar durante 1 hora. Se vertió la solución en NaHCO₃ (15 ml) y se extrajeron las fases orgánicas con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 50%-hexano, Et₃N al 1%) dio el compuesto A-64 (0,030 g, 34%) como un sólido blanco; m/z: 880 ([M + H]⁺); ESI TOF EM m/z 879,5796, calculado para C₄₄H₈₂N₂O₁₅ ([M + H]⁺) 879,5788.

Compuesto A-65. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-64, con cloroformiato de metilo que reemplaza a cloroformiato de etilo. m/z: 866

73

5 ([M + H]⁺); ESI TOF EM m/z 865,5630, calculado para C₄₃H₈₀N₂O₁₅ ([M + H]⁺) 856,5632.

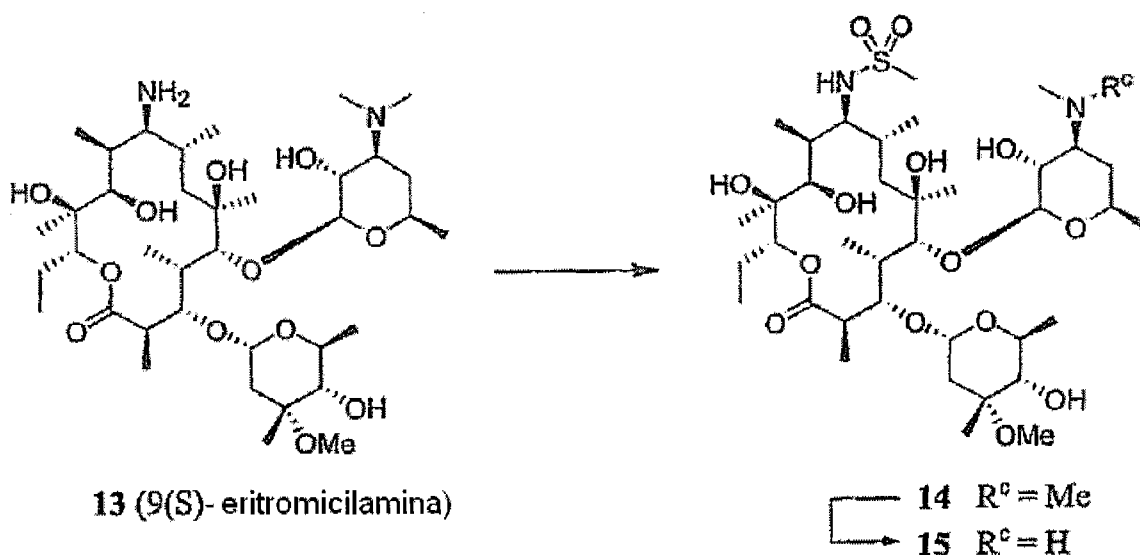
144

Compuesto A-67. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-57, con isotiocianato de etilo que reemplaza a isotiocianato de propilo. m/z: 895
5 ([M + H]⁺); ESI TOF EM m/z 894,5724, calculado para C₄₄H₈₃N₃O₁₃S ([M + H]⁺) 894,5719.

Compuesto A-78. Se añadió a una solución de intermedio 12 (0,150 g, 0,186 mmol, 1,0 eq) en DMF (2,0 ml) a 0° C, dimetilaminopropiletícarbodiimida (0,079 g, 0,409 mmol, 2,2 eq) e hidroxibenzotriazol (0,050 g, 0,372 mmol, 2,0
10 eq) seguido de ácido fórmico (0,017 g, 0,014 ml, 0,372 mmol, 2,0 eq). Se agitó la solución a 0° C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas antes de repartir entre EtOAc (25 ml), y NaHCO₃ (25 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (25 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (35 ml), NaHCO₃ (35 ml) y salmuera (40 ml) antes de
15 secar (Na₂SO₄) y concentrar a presión reducida. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 40%-hexano, trietilamina al 1%) dio el compuesto A-78 (0,072 g, 46%) como un sólido blanco. m/z: 836 ([M + H]⁺), 678; ESI TOF EM m/z 835,5501, calculado para C₄₂H₇₈N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 835,5526.

Ejemplo 11 – Intermedio 15

20 Se usó el intermedio 15 en la síntesis de varios compuestos de esta invención.



Se añadió a una solución de 9(S)-eritromicilamina 13 (15,8 g, 21,5 mmol; véase, por ejemplo, Massey y col., *J. Med. Chem.*, 1974, 17(1), 105-107) en CH_2Cl_2 (60 ml), diisopropiletilamina (14,8 ml, 85,0 mmol), seguido de anhídrido metanosulfónico (6,45 g, 37,0 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) a -10°C en 1 hora, y se continua la agitación durante otras 1,5 horas a esa temperatura. Se desactiva la mezcla de reacción mediante adición de NaHCO_3 saturada (100 ml) y Na_2CO_3 (10% en H_2O , 20 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre $\text{MgSO}_4/\text{K}_2\text{CO}_3$, se filtró a través de un lecho delgado de K_2CO_3 y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetona de 5% a 70% en hexanos, trietilamina al 1%) dando 9,9 g (12,2 mmol, 56%) del compuesto 14 puro como un sólido blanco. ESI TOF EM m/z 813,4770, calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{73}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 813,4740.

Se añadió a una solución agitada del compuesto 14 (86,8 mg, 0,107 mmol) y acetato de sodio (43,9 mg, 0,535 mmol, 5,0 eq) en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 2

ml), yodo (29,8 mg, 0,117 mmol, 1,1 eq) a 50° C. Luego se añadió gota a gota solución de NaOH 0,1 N (1,17 ml, 0,117 mmol, 1,1 eq) durante 1 hora. Se continuó agitando durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadieron NaOH (0,1 ml, 0,1 N) y I₂ (3 mg) y se agitó la mezcla de reacción durante 1
5 hora. Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente 200 µl y se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y NaHCO₃ saturada (5 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con Na₂S₂O₃ diluido (5 ml), H₂O (5 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se filtró la solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía
10 en columna (MeOH de 0% a 5% en CH₂Cl₂, trietilamina al 2%) dio el intermedio 15 como un sólido blanco (70 mg, 84%).

Ejemplo 12 – Síntesis de compuestos a partir del intermedio 15

Compuesto A-35. Se añadió a una solución de intermedio 15 (35 mg, 0,044 mmol) en CH₃CN (400 µl), diisopropiletilamina (76,3 µl, 0,44 mmol, 10,0
15 eq) y 2-yodopropano (65,7 µl, 0,66 mmol, 15,0 eq). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetona de 5% a 70% en hexanos, trietilamina al 1%) dando el compuesto A-35 (24 mg, 65%). m/z 842,0 ([M + H]⁺); ESI TOF EM m/z 841,5093, calculado para C₄₀H₇₇N₂O₁₄S ([M + H]⁺) 841,5090.

20 Compuesto A-36. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-35, pero con 2-yodoetanol como el agente alquilante. m/z: 844,0 ([M + H]⁺); ESI TOF EM m/z 843,4894, calculado para C₄₀H₇₅N₂O₁₅S ([M + H]⁺) 843,3883.

Compuesto A-37. Se añadió a una solución del intermedio 15 (120 mg, 0,15 mmol) en CH₃OH (1,2 ml), 2,2-dimetiloxirano (133 µl, 1,5 mmol, 10 eq). Se
25 agitó la mezcla de reacción a 50° C durante la noche, y luego se concentró a

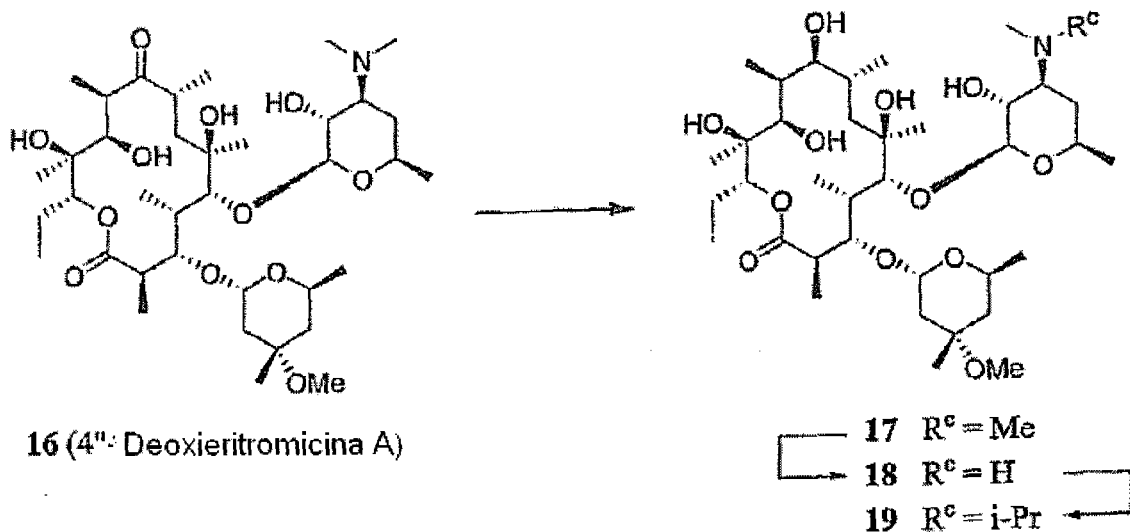
presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetona en hexanos de 5% a 50%, trietilamina al 1%) dando el compuesto A-37 (73 mg, 54%) en forma de un sólido blanco. m/z: 872,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 871,5171, calculado para $C_{41}H_{79}N_2O_{15}S$ ($[M + H]^+$) 871,5196.

- 5 Compuesto A-38. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-35, pero con 1-yodo-2-metilpropano como el agente alquilante. m/z: 856,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 855,5186, calculado para $C_{41}H_{79}N_2O_{14}S$ ($[M + H]^+$) 855,5247.

- 10 Compuesto A-39. Se añadió a una solución de intermedio 13 (240 mg, 0,30 mmol), $NaCNBH_3$ (43,4 mg, 0,69 mmol, 2,3 eq) y ácido acético (69 μ l, 1,2 mmol, 4,0 eq) en MeOH (2,0 ml), ciclobutanona (45 μ l, 0,6 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con EtOAc (30 ml), Na_2CO_3 (10%, 5 ml) y $NaHCO_3$ saturada (10 ml), salmuera (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron
- 15 las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetona de 5% a 50% en hexanos, trietilamina al 1%) dando el compuesto A-39 como un sólido blanco (106 mg, 42%). m/z: 854,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 853,5090, calculado para $C_{41}H_{77}N_2O_{14}S$ ($[M + H]^+$) 853,5090.

20 **Ejemplo 13 – Síntesis de intermedio 19**

Se sintetizó el intermedio 19, el homólogo 4''-desoxi del intermedio 9, a partir de 4''-desoxieritromicina A (16), usando procedimientos análogos a los usados para la preparación del intermedio 9: m/z: 779 ($[M + H]^+$), 621; ESI TOF EM m/z 778,5345, calculado para $C_{40}H_{76}NO_{13}$ ($[M + H]^+$) 778,5311.



Ejemplo 14 – Síntesis de compuestos a partir del intermedio 19

Compuesto A-60. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con intermedio 19 como material de partida, y con N,N-dimetilbromoacetamida como agente alquilante en lugar de bromoacetamida. m/z : 833,6 ($[M + H]^+$).

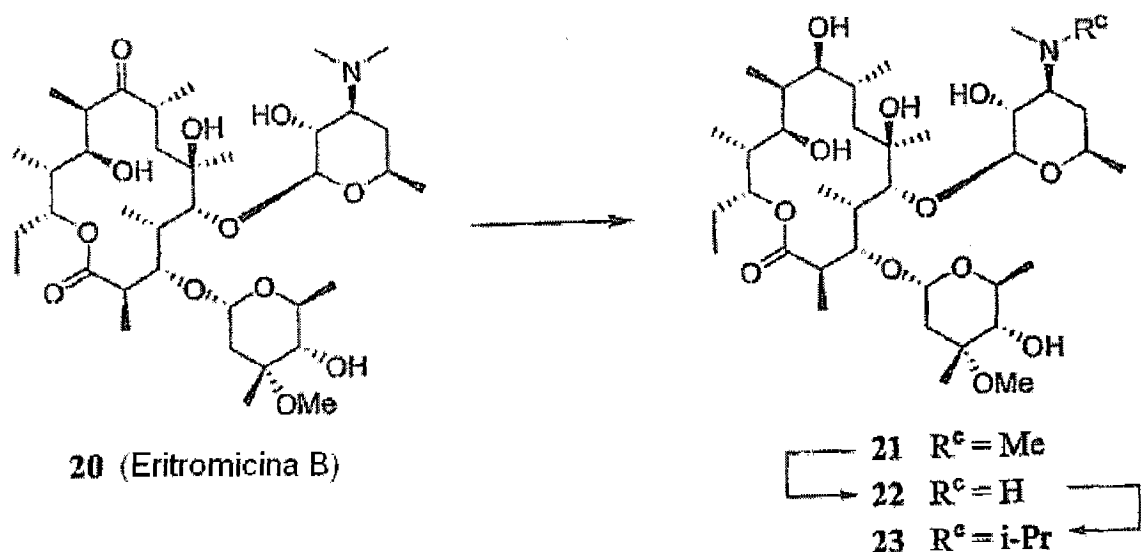
Compuesto A-61. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con intermedio 19 como material de partida y con N-metilbromoacetamida como agente alquilante en lugar de bromoacetamida. m/z : 819,6 ($[M + H]^+$).

Compuesto A-68. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con intermedio 19 como material de partida. m/z : 806,0 ($[M + H]^+$), ESI TOF EM m/z 805,5410, calculado para $C_{41}H_{77}N_2O_{13}$ ($[M + H]^+$) 805,5420.

Ejemplo 15 – Síntesis del intermedio 23

Se sintetizó el intermedio 23, el homólogo de eritromicina B del intermedio 9, a partir de eritromicina B (20), usando procedimientos análogos a los usados para la preparación del intermedio 9: m/z : 748,5 ($[M + H]^+$), ESI TOF EM m/z 748,5225, calculado para $C_{39}H_{74}NO_{12}$ ($[M + H]^+$) 748,5206.

42



Ejemplo 16 – Síntesis de compuestos a partir del intermedio 23

Compuesto A-71. Se añadió una solución de *terc*-butóxido de potasio (1 M en THF, 0,98 ml, 0,98 mmol) a la solución de intermedio 23 (490 mg, 0,66 mmol) en dimetoxietano anhidro (6 ml) en una atmósfera inerte y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió N-metilbromoacetamida (120 mg, 0,79 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. El análisis por TLC indicó consumo completo del material de partida y se desactivaron los reactivos en exceso mediante adición de solución de NaHCO_3 saturado y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas con Mg_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida usando hexano y acetona con Et_3N al 2% dio el producto deseado. ESI TOF EM m/z : 819,5572, calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{13}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 819,5577. RMN ^{13}C (CDCl_3), 177,6, 170,7, 102,2, 94,8, 93,4, 84,8, 77,7, 77,4, 75,7, 74,6, 72,8 (2), 70,7, 70,0, 69,4, 65,6, 62,2, 52,6, 49,3, 43,7, 43,1, 38,8, 34,7, 32,8 (2), 31,0, 25,5, 24,4, 21,5, 21,2, 21,1, 20,4, 19,9, 17,6, 12,7, 11,7, 9,8, 9,7, 9,2.

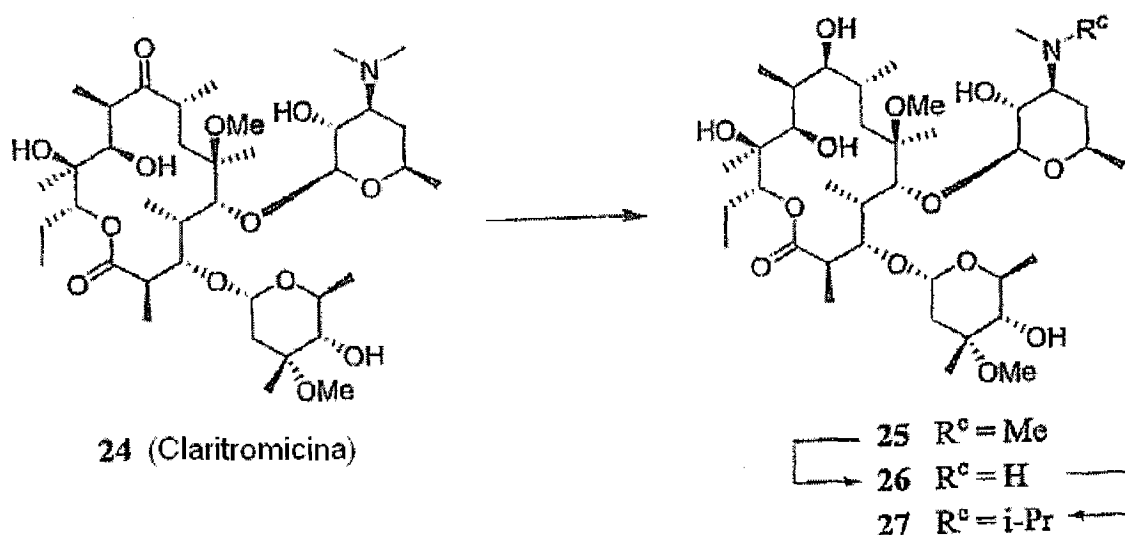
43
150

Compuesto A-72. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con intermedio 23 como material de partida y con N,N-dimetilbromoacetamida como el agente alquilante en lugar de bromoacetamida. ESI TOF EM m/z: 833,5699, calculado para $C_{43}H_{81}N_2O_{13}$ ($[M + H]^+$) 833,5733.

- 5 Compuesto A-75. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con intermedio 23 como material de partida y con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo como el agente alquilante en lugar de bromoacetamida. ESI TOF EM m/z: 819,5548, calculado para $C_{42}H_{79}N_2O_{13}$ ($[M + H]^+$) 819,5577.

Ejemplo 17 – Compuestos con R^F igual a metilo

- 10 Se preparó el intermedio 27, el análogo 6-O-metilo del intermedio 9, a partir del compuesto 24 (6-O-metil-eritromicina A, también conocida como claritromicina) usando procedimientos análogos a los usados para la preparación del intermedio 9: m/z: 779 ($[M + H]^+$), 621; ESI TOF EM m/z 778,5345, calculado para $C_{40}H_{76}NO_{13}$ ($[M + H]^+$) 778,5311.



- 15 Compuesto A-66. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-12, pero con intermedio 27 como el material de partida y con N-metilbromoacetamida como agente alquilante en lugar de bromoacetamida.

m/z: 850,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 849,5710, calculado para $C_{43}H_{81}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 849,5682.

Ejemplo 18 – Síntesis de otros compuestos

Compuesto A-40. Se usó un procedimiento similar al usado para la
5 preparación del intermedio 15 para preparar la etanosulfonamida, que se desmetiló luego y se realquiló con yoduro de isopropilo como se describió anteriormente en relación con el compuesto A-38 dando el compuesto A-40.
m/z: 856,0 ($[M + H]^+$).

Compuesto A-41. Se usó un procedimiento similar al del intermedio 15
10 para preparar la ciclopropanosulfonamida, que se desmetiló y realquiló luego con yoduro de isopropilo como se describió anteriormente dando el compuesto A-41. m/z: 868,0 ($[M + H]^+$).

Compuesto A-42. Se usó el mismo procedimiento que el del compuesto A-41, pero se hizo reaccionar el intermedio desmetilado con ciclobutanona en
15 condiciones de aminación reductora como se describió anteriormente dando el compuesto A-42. m/z: 880,0 ($[M + H]^+$).

Compuesto A-43. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-39, para preparar la trifluorometanosulfonamida, que se desmetiló y realquiló luego con yoduro de isopropilo como se describió anteriormente dando el
20 compuesto A-43. m/z: 896,0 ($[M + H]^+$).

Compuesto A-44. Se usó un procedimiento similar al del compuesto A-40, pero con cloruro de dimetilsulfamoilo. m/z: 872,0 ($[M + H]^+$); ESI TOF EM m/z 871,5218, calculado para $C_{41}H_{79}N_2O_{15}S$ ($[M + H]^+$) 871,5196.

Compuesto A-56. Se añadió a una solución del compuesto A-22 (62 mg,
25 0,074 mmol, 1,0 eq) en CH_3OH (1 ml), $NaOH$ (1,0 N, 0,078 ml, 1,05 eq). Se

1115

52

agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días, luego se concentró y se liofilizó el residuo con *t*BuOH/H₂O (93:7) proporcionando el compuesto A-56 (60 mg, 0,071 mmol, 96%) como la sal de sodio. m/z: 823,0 ([M + H]⁺); ESI TOF EM m/z 822,5214, calculado para C₄₁H₇₅NO₁₅ ([M + H]⁺)
5 822,5223.

Los especialistas en la técnica apreciarán que las anteriores técnicas de síntesis se pueden aplicar, *mutatis mutandis*, para preparar otros compuestos de esta invención, incluyendo aquellos en los que R^C, R^D, R^E y R^F son distintos de OH, Me, OH e H, respectivamente, usando materiales precursores
10 conocidos y/o disponibles comercialmente alternativos. Se pueden preparar compuestos en los que R^F es Me a partir de claritromicina (6-O-metil-eritromicina A, BiaxinTM; Watanabe y col., documento US 4.331.803 (1982)). Se pueden preparar compuestos en los que R^C y R^D son distintos de OH y Me respectivamente, usando como precursores eritromicinas B, C o D. Se pueden
15 preparar compuestos en los que R^E es H eliminando el grupo 4"-OH de una eritromicina, por ejemplo, como se indica por parte de Larrey y col., documento US 5.578.579 (1996).

Ejemplo 19 – Ensayo basado en tejido para potencia agonista de la motilina

20 Se evaluaron las potencias agonistas de la motilina de los compuestos de esta invención usando un ensayo basado en tejido, usando el ensayo de contractilidad basado en tejido de duodeno de conejo, en general siguiendo el procedimiento de Depoortere y col., *J. Gastrointestinal Motility*, 1, 150-159 (1989), cuya descripción se incorpora a esta invención como referencia.
25 Brevemente, este procedimiento mide la capacidad de un compuesto para

1416
53

inducir contracciones en tejido de duodeno de conejo, un tejido que contiene receptor de motilina que responde contractivamente a la motilina.

Se ensayaron tiras de duodeno de conejo y se cualificaron para uso en el ensayo como sigue. Se separaron longitudinalmente segmentos de duodeno de conejo, de 20 a 30 cm de distancia al píloro. Se retiró la mucosa y se rebanaron de los segmentos tiras de 2 x 2 x 15 mm de músculo liso longitudinal. Se bañaron las tiras en solución de Krebs oxigenada a 37° C, con 1,5 g de tensión, y se midieron las contracciones auxotónicamente. Las tiras que muestran actividad fásica fuerte, regular (amplitud 0,3 g, pico FFT a 0,3-0,4 Hz, > 3 veces más fuerte que otros picos), y respuestas prontas, reproducibles a carbacol 1 µM ("CCH") (contracción máxima en < 30 s, > 3 x amplitud fásica) se cualificaron para uso en el ensayo; las tiras que no cumplían los anteriores criterios fueron desechadas.

El carbacol se retiró luego por lavado cambiando el tampón del baño de órgano dos veces. Se lavaron las tiras de nuevo 20 ± 5 minutos tras la contracción con carbacol. Tras este último lavado se inició un estudio de respuesta a la dosis dentro de 10 ± 5 minutos. Se disolvió cada compuesto ensayado en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración final de 10 mM. Se preparó una serie de siete diluciones en serie 10X en agua, de modo que la concentración de la séptima dilución en serie fue de $1,0 \times 10^{-6}$ mM. Se aplicaron de la primera a la quinta dilución en serie del compuesto, partiendo de 200 µl de la solución más diluida. Después de cada aplicación hubo una espera de 2 ± 0,5 minutos, hasta que la respuesta fuese estable, antes de la aplicación de la siguiente dosis (la siguiente dilución en serie de mayor concentración). La dosis se aumentó en incrementos de 10 veces hasta que se

147
15A

observó una pequeña respuesta. Las dosis subsiguientes fueron aumentadas en incrementos de 2 a 5 veces hasta que se obtuvo la respuesta máxima. A $2 \pm 0,5$ minutos tras la última adición de fármaco se dosificaron las tiras con carbacol $1 \mu\text{M}$.

- 5 Se calculó la CE_{50} (concentración que produce un efecto semi-máximo) como sigue. Se restó la tensión basal de la tensión inducida por el compuesto para cada lectura. Se normalizaron los puntos de datos frente a la respuesta obtenida de carbacol $1 \mu\text{M}$ al final del experimento. Se representó gráficamente la concentración del compuesto frente a la respuesta y se ajustó a la siguiente
- 10 ecuación:

$$R = (R_{\text{max}} \cdot C) / (\text{CE}_{50} + C)$$

- en la que R es la respuesta de contracción, R_{max} es la respuesta de contracción máxima, y C es la concentración del compuesto. Tanto R como R_{max} se expresan como una fracción de la contracción por carbacol $1 \mu\text{M}$ y varían de 0
- 15 a 1. Los resultados se indican en la tabla B más adelante.

- De forma opcional se podría estimar y verificar una CE_{90} (concentración que produce el 90% de efecto máximo) como sigue: se aproximó inicialmente CE_{90} como diez veces CE_{50} . Se verificó luego la exactitud de esta aproximación con una curva de respuesta a la dosis. Se dosificaron tiras de duodeno
- 20 cualificadas a $0,25 \cdot \text{CE}_{90}$. Una vez obtenida una respuesta máxima ($2 \pm 0,5$ minutos), se aumentó la dosis cuatro veces. Después de $2 \pm 0,5$ minutos se dosificaron las tiras con carbacol $1 \mu\text{M}$. La diferencia entre las dos dosis debería estar en el intervalo de 10 a 20%. Se dosificó a CE_{90} un segundo conjunto de tiras de duodeno cualificadas. Una vez obtenida una respuesta
- 25 máxima ($2 \pm 0,5$ minutos) se aumentó la dosis dos veces. Después de $2 \pm 0,5$

minutos se dosificaron las tiras con carbacol 1 μ M. Debería haber una diferencia inferior al 10% entre las dos dosis.

Por tanto, se pueden usar compuestos de esta invención para inducir la contracción de tejido que contiene receptor de motilina que responde contractivamente a la motilina. La inducción de tales contracciones puede tener efectos beneficiosos en la estimulación de la motilidad GI. El tejido puede ser tejido de mamífero tal como tejido de conejo o humano, especialmente tejido GI.

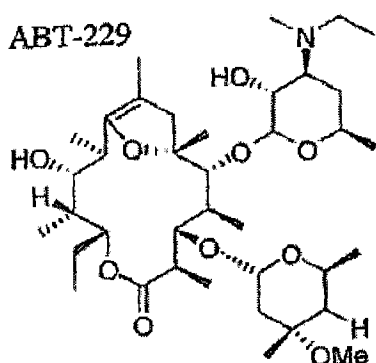
Ejemplo 20 – Evaluación de actividad antibacteriana

Se evaluaron las actividades antibacterianas de compuestos de esta invención mediante medida de sus concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) frente a *Streptococcus pneumoniae* ATCC 6301 (una cepa sensible a eritromicina A), usando diluciones en serie en placas de microensayo de 96 pocillos. De forma deseable, los compuestos tienen baja actividad antibacteriana. Los resultados se indican en la tabla B más adelante.

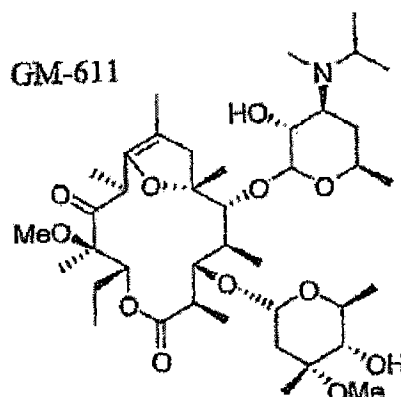
La tabla B siguiente resume los datos de compuestos de esta invención. Se presentan también datos comparativos para eritromicina A, ABT-229, GM-611 y KC-11458. Los últimos tres compuestos son motilidas de desarrollo de Abbott Laboratorios, Chugai, y Solvay respectivamente.

149
156

ABT-229



GM-611



KC-11458

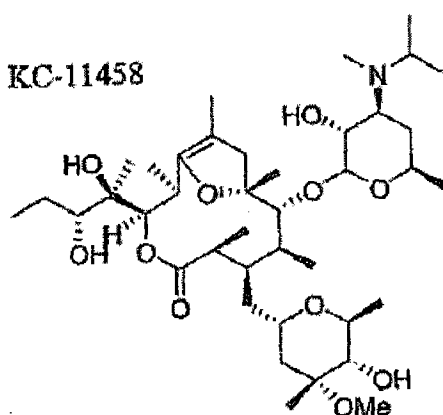


Tabla B

Compuesto	Actividad agonista del receptor de motilina (CE ₅₀ , nM)	Actividad antibacteriana (MIC, µg/ml)
Eritromicina A	1.200	0,0025
ABT-229	7	64
GM-611	11	128
KC-11458	45	> 128
A-1	66	---
A-2	140	64
A-3	54	64
A-4	---	128

A-5	320	64
A-6	1.100	128
A-7	210	> 128
A-8	88	128
A-9	430	> 128
A-10	680	> 128
A-11	740	> 128
A-12	52	64
A-13	220	> 128
A-14	104	> 128
A-15	660	64
A-16	2.900	> 128
A-17	650	64
A-18	310	128
A-19	91	128
A-20	490	128
A-21	58	64
A-22	140	128
A-23	560	> 128
A-24	860	> 128
A-25	1.200	> 128
A-26	480	128
A-27	110	128
A-28	> 420	128

151

~~158~~

A-29	290	128
A-30	48	> 128
A-31	67	> 128
A-32	240	> 128
A-33	120	> 128
A-34	120	128
A-35	190	64
A-36	66	32
A-37	52	64
A-38	140	128
A-39	280	> 128
A-40	350	128
A-41	170	128
A-42	340	> 128
A-43	330	64
A-44	91	128
A-45	28	128
A-46	31	128
A-47	220	----
A-48	140	64
A-49	140	128
A-50	170	> 128
A-51	510	> 128
A-52	160	128

A-53	140	128
A-54	100	> 128
A-55	54	> 128
A-56	150	128
A-57	210	128
A-58	37	128
A-59	79	128
A-60	190	128
A-61	17	128
A-62	63	128
A-63	50	128
A-64	100	64
A-65	130	128
A-66	400	---
A-67	220	> 128
A-68	36	> 129
A-69	92	---
A-70	60	128
A-71	90	> 128
A-72	270	> 128
A-73	84	128
A-74	270	128
A-75	290	> 128
A-76	150	128

159

A-77	25	> 128
A-78	31	---
A-79	400	---

Ejemplo 21 – Modelo de dosificación crónica para evaluación de taquifilaxis

Este ejemplo describe cómo se puede evaluar la taquifilaxis (decremento en la respuesta tras una administración inicial; en concreto una desensibilización al efecto agonista del compuesto) de los compuestos de esta invención.

Se cualifican tiras de duodeno de conejo como se describió anteriormente y se dosificaron con compuesto de ensayo a su concentración CE₉₀. Se registra la contracción. Cuando se alcanza la fuerza contráctil pico se añade carbacol (1 µM), y se registra cualquier contracción adicional. Se expresa la contracción resultante como una fracción de la contracción por carbacol 1 µM. Se retiran por lavado el compuesto de ensayo y carbacol cambiando la solución del baño dos veces. El procedimiento se repite a los 30, 60 y 90 minutos tras la dosificación inicial. Se cuantifica la taquifilaxis como el porcentaje de la contracción inicial retenido después de ensayar la cuarta dosis del compuesto. Un compuesto que presente baja taquifilaxis tendrá un gran valor.

Taquifilaxis = 100% x (contracción tras cuarta dosis)/(contracción tras dosis inicial)

Ejemplo 22 – Inhibición del canal hERG

Se han atribuido los efectos pro-arritmicos de eritromicina y compuestos

relacionados a su inhibición del canal de potasio hERG (gen humano relacionado con el gen *eter-a-go-go*). Los efectos inhibitorios sobre el canal hERG de compuestos de esta invención se pueden evaluar usando la técnica descrita por parte de Stanat y col., *Mol. Cellular Biochem.*, 2003, 254, 1-7, 5 "Characterization of the Inhibitory Effects of Erythromycin and Clarithromycin on the HERG Potassium Channel". La inhibición se puede expresar como inhibición en % a concentración de 30 μ M del compuesto que se ensaye. De forma deseable, los compuestos tienen una inhibición en % baja.

La descripción detallada anteriormente de la invención incluye pasajes 10 que están relacionados principalmente o exclusivamente con partes o aspectos determinados de la invención. Se debe entender que esto es a efectos de claridad y conveniencia, de modo que puede ser relevante una característica determinada en más pasajes aparte de aquel en el que está descrita, y que la descripción en esta invención incluye todas las combinaciones apropiadas de 15 información encontradas en los diferentes pasajes. De forma similar, si bien las distintas descripciones en esta invención se refieren a realizaciones específicas de la invención, se debe entender que cuando se describe una característica específica en el contexto de una realización determinada, tal característica se puede usar también en la extensión apropiada, en el contexto de otra 20 realización, en combinación con otra característica, o en la invención en general.

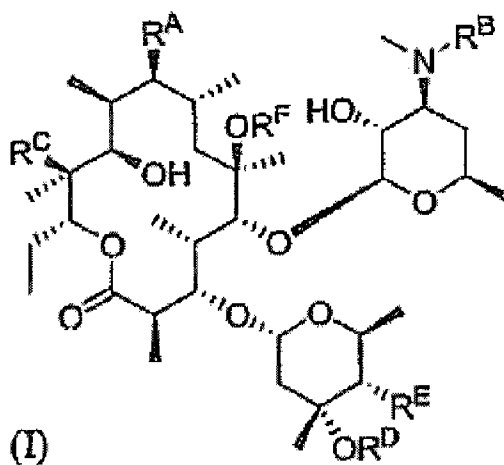
Además, aunque la presente invención se ha descrito de forma particular en términos de ciertas realizaciones preferidas, la invención no está limitada a tales realizaciones preferidas. Más bien el alcance de la invención se define 25 con las reivindicaciones adjuntas.

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

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (I)



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo,

10 en la que

(A) R^A es

- (i) OR^1 ;
- (ii) $O(CH_2)_mC(=O)R^2$;
- (iii) $OC(=O)R^4$;
- (iv) $OS(O_2)N(R^3R^{3A})$;
- (v) $O(CH_2)_nNHR^5$;
- (vi) $N(H)S(O_2)R^6$;
- (vii) $OCH_2CH_2OCH_2CH_2C(=O)R^2$; o
- (viii) $OCH_2CH_2OCH_2CH_2NHR^5$;

15

- (B) R^B se selecciona del grupo constituido por alquilo C_2-C_4 , alqueno C_3-C_4 , o alquino C_3-C_4 , restos cicloalifáticos de 3 ó 4 miembros y heterocicloalifáticos de 3 ó 4 miembros, estando sustituidos opcionalmente cada miembro del grupo con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por OH, CN y halógeno;

(C) R^C es H u OH;

(D) R^D es H o Me;

(E) R^E es H u OH;

y

- 10 (F) R^F es H o Me;

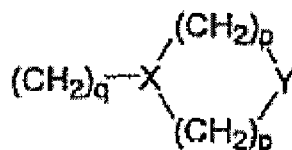
en los que

R^1 es alquilo C_1-C_4 , en el que alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con OH, CN, O(alquilo C_1-C_3), halógeno, arilo, restos cicloalifáticos, heteroarilo, o heterocicloalifáticos, estando dicho arilo, restos cicloalifáticos, heteroarilo y heterocicloalifáticos opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_4 ;

R^2 es OR^3 , $N(R^3R^{3A})$, alquilo C_1-C_4 , $(CH_2)_nOH$ o haloalquilo C_2-C_4 ;

R^3 es H, alquilo C_1-C_4 o $(CH_2)_nOH$;

- R^{3A} es H, alquilo C_1-C_4 , $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nO$ (alquilo C_1-C_2), haloalquilo C_2-C_4 , alquil C_1-C_4 (arilo), alquil C_1-C_4 (heteroarilo), O(alquilo C_1-C_4), heteroarilo, o



en la que

X es N o CH;

156
157

Y es O, S, NH, N(alquilo C₁-C₃), CH₂ o un enlace;

cada p es (i) independientemente 1 ó 2 cuando X es CH₂; (ii) 2 cuando X es N e Y es distinto de CH₂ o un enlace; e (iii) independientemente 1 ó 2 cuando X es N e Y es CH₂ o un enlace; y

5 q es (i) 0, 1, 2 ó 3 cuando X es CH e (ii) 2 ó 3 cuando X es N;

R⁴ es N(R³R^{3A}) o alquilo C₁-C₄;

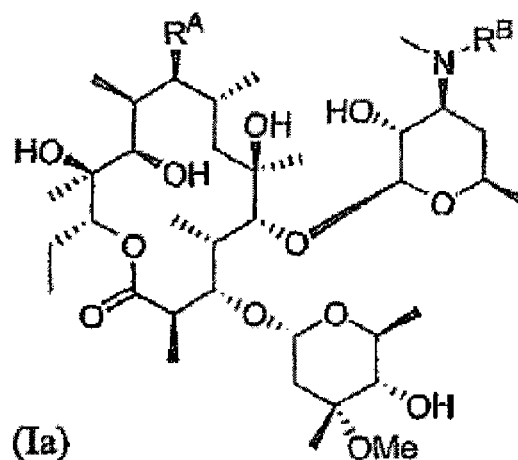
R⁵ es S(O₂)(alquilo C₁-C₄), C(=O)(alquilo C₁-C₄), C(=O)arilo, C(=O)(heteroarilo), C(=O)H, o C(=W)NH(alquilo C₁-C₄), donde W es O o S;

R⁶ es alquilo C₁-C₄, ciclobutilo, ciclopropilo, CF₃, o N(R³R^{3A});

10 m es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

n es, independientemente para cada caso del mismo, 2, 3, ó 4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula (Ia):



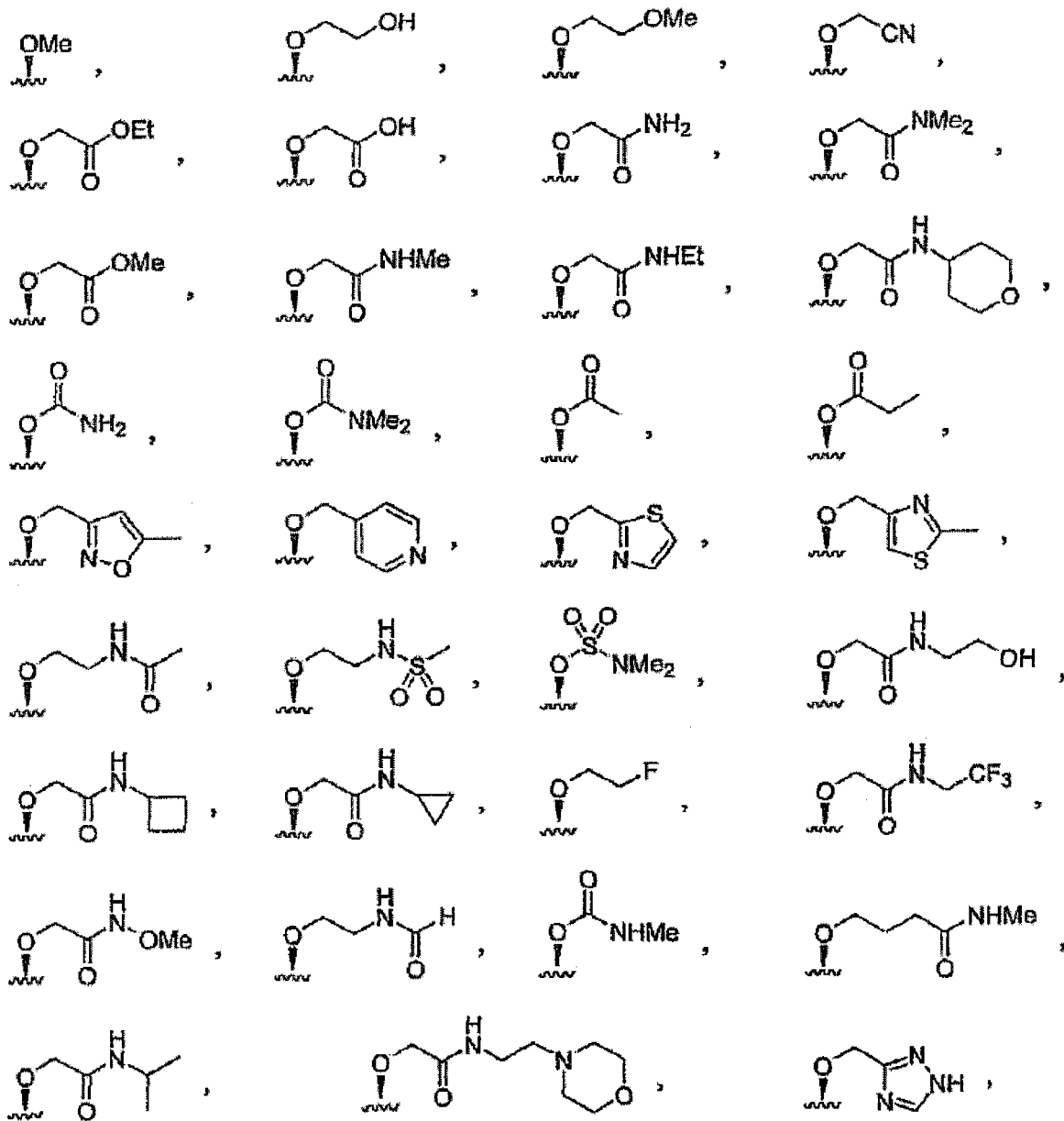
(Ia)

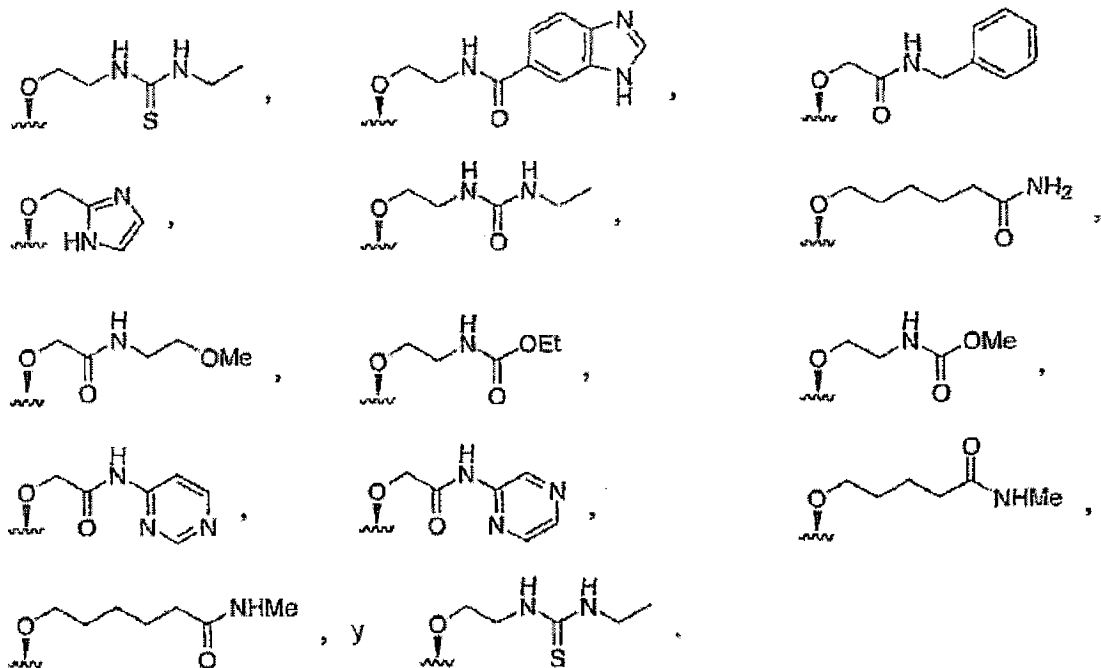
15

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^A se selecciona del grupo constituido por

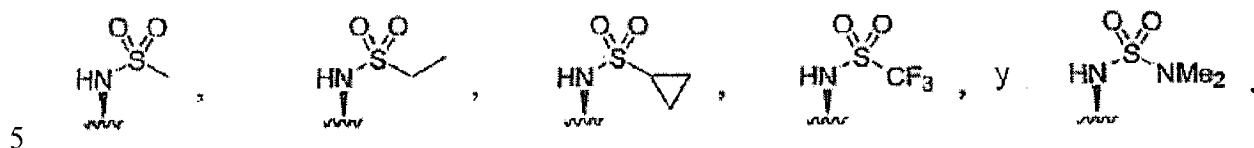
157

165



158
166

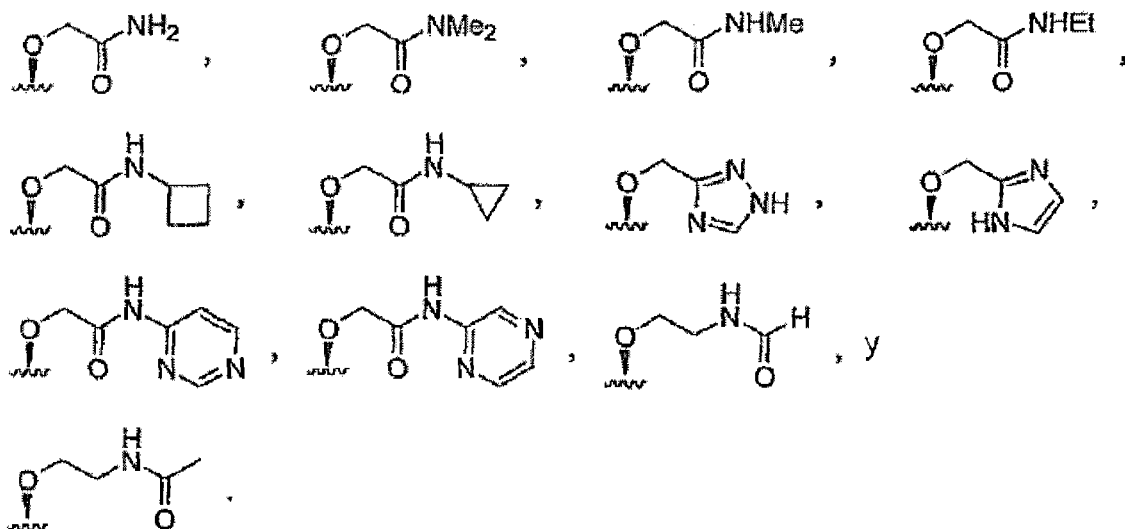
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^A se selecciona del grupo constituido por:



5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^A se selecciona del grupo constituido por:

157

167



6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^B es igual a



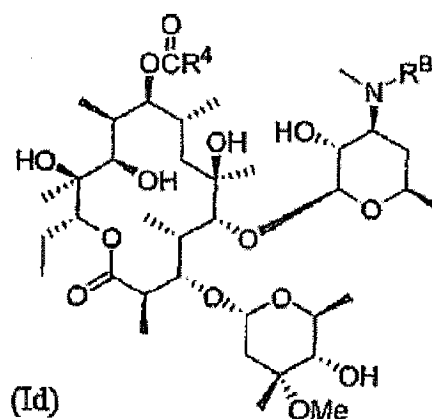
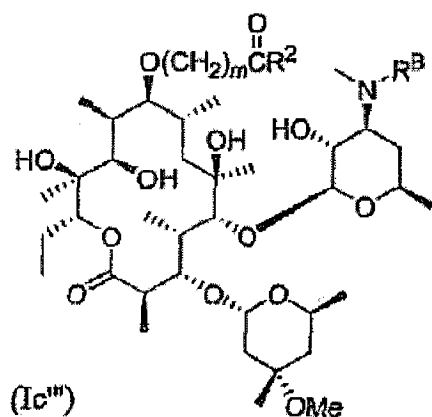
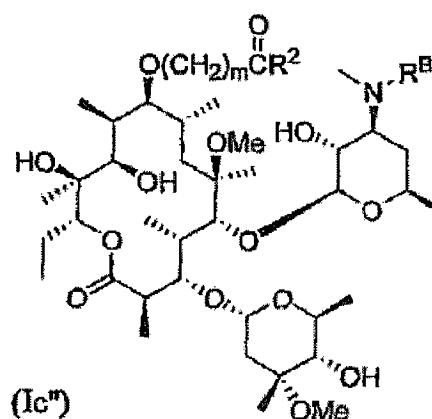
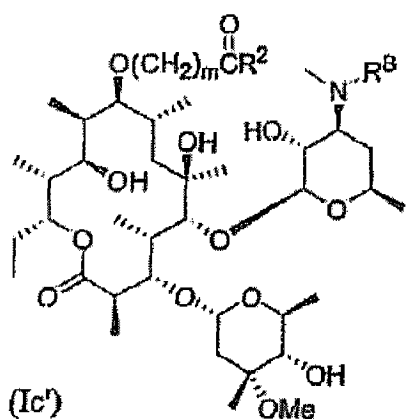
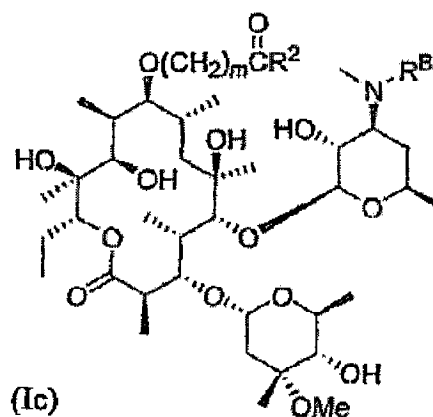
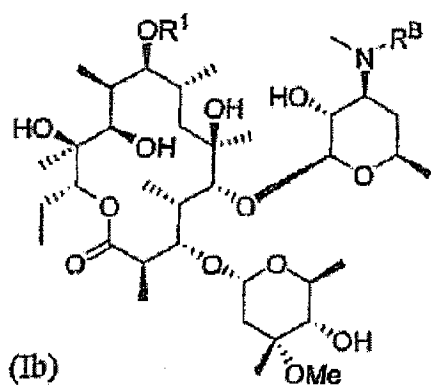
5

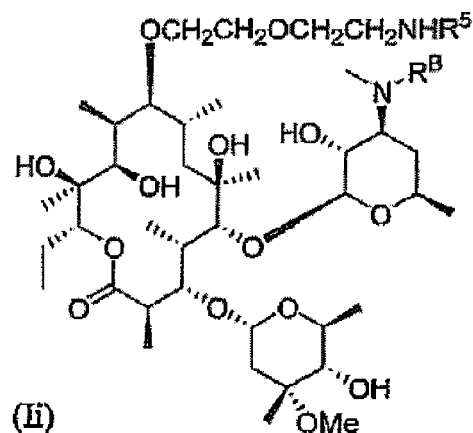
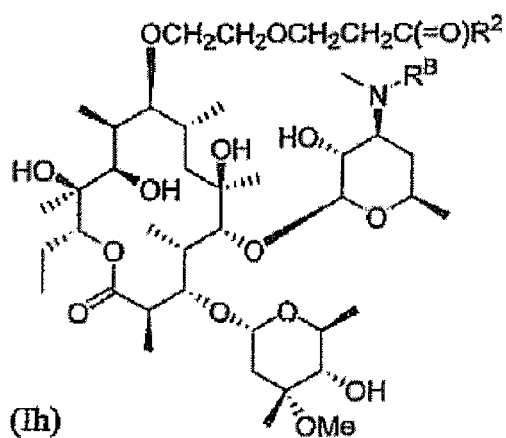
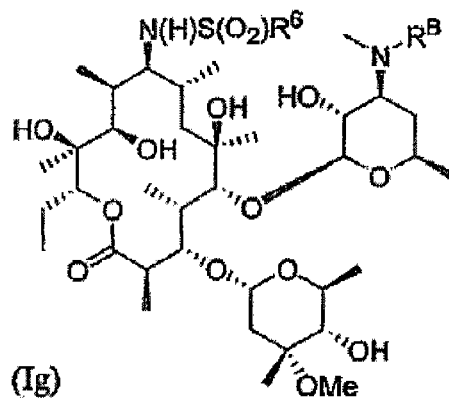
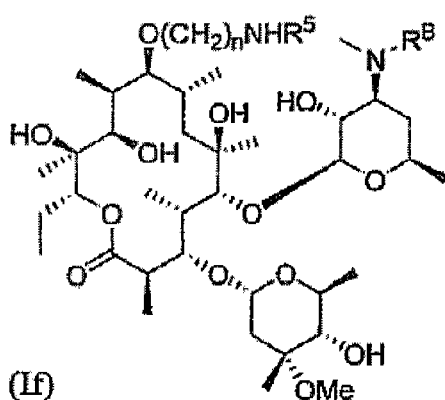
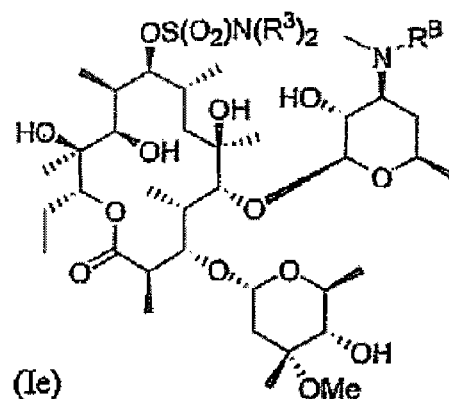
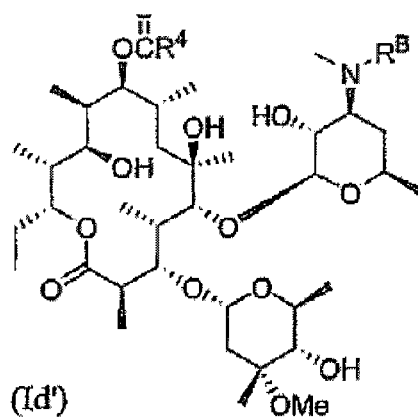
R^C es igual a H u OH, R^D es igual a Me, R^E es igual a H u OH, y R^F es igual a H o Me.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene una estructura representada por la fórmula lb, lc, lc', lc'', lc''', ld, ld', le, lf, lg, lh ó li:

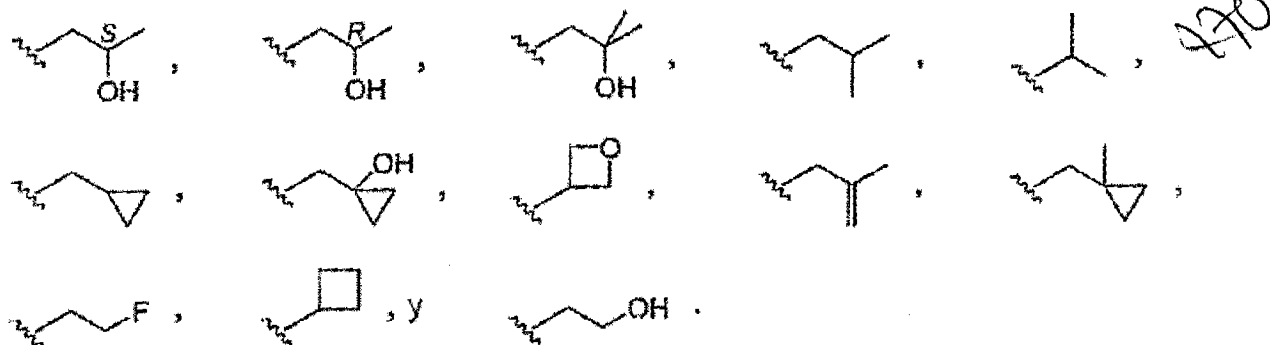
10

168

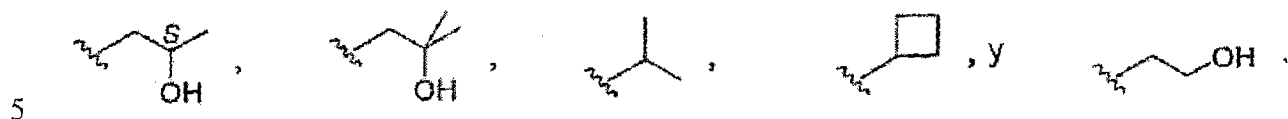




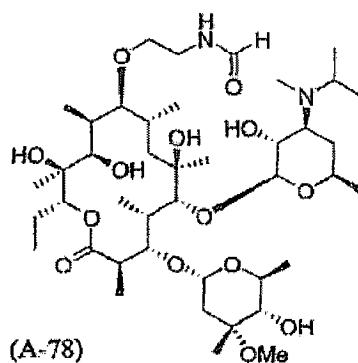
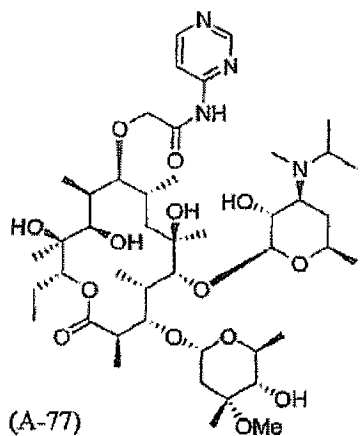
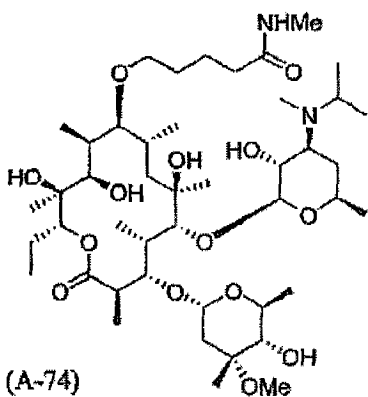
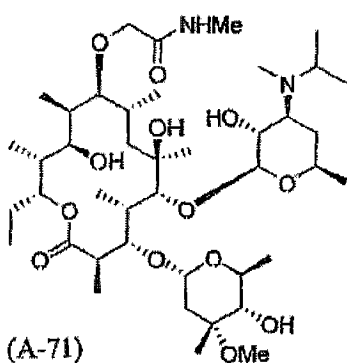
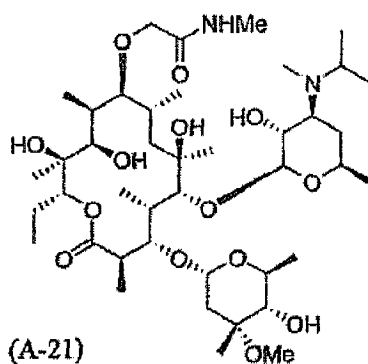
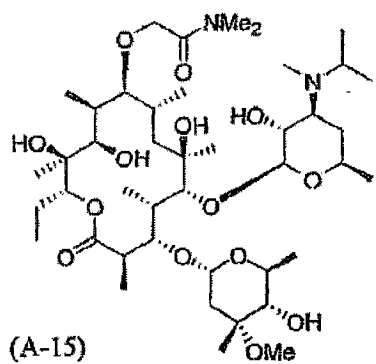
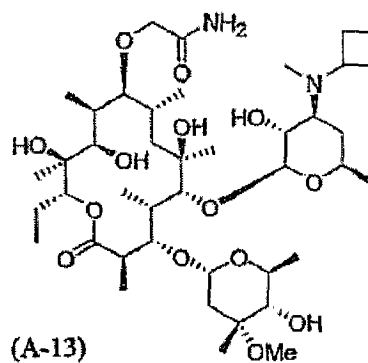
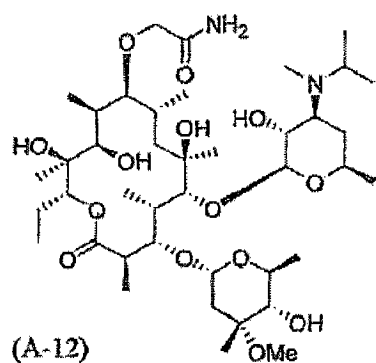
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^B se selecciona del grupo constituido por etilo, n-propilo, n-butilo, 2-butilo,



9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^B se selecciona del grupo constituido por:



10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula A-12, A-13, A-15, A-21, A-71, A-74, A-77 o A-78:



163

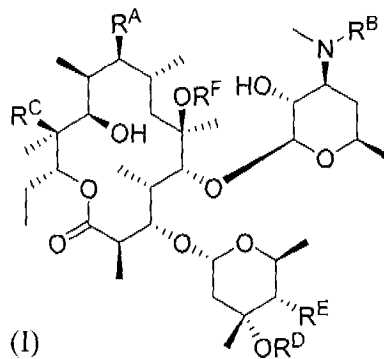
772

11. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad de motilidad gástrica alterada, que comprende la administración a un sujeto en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 5
12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad se selecciona del grupo constituido por gastroparesis, enfermedad de reflujo gastroesofageal, anorexia, estasis de vesícula biliar, íleo paralítico postoperatorio, escleroderma, pseudo-obstrucción intestinal, gastritis, emesis, y
- 10 estreñimiento crónico (inercia colónica).
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente.
- 15 14. Un procedimiento de inducción de la contracción de un tejido que responde contractivamente a la motilina, comprendiendo tal procedimiento poner en contacto tal tejido con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en una cantidad efectiva para inducir tal contracción.
- 20 15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el tejido es tejido humano.
16. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de
- 25 motilidad gástrica alterada.

169
73

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la formula (I)



Donde R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , y R^F son como se definen en esta invención, son útiles como agentes procinéticos

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

PFIZER, INC.
234 East 42nd Street
New York, NY 10017
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
10 July 2007 (10.07.2007)Applicant's or agent's file reference
010135.04

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2006/017672International filing date (day/month/year)
08 May 2006 (08.05.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

KOSAN BIOSCIENCES INCORPORATED
832 Bay Center Place
Hayward, CA 94545
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

510-731-5291

Facsimile No.

510-731-5143

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

PFIZER, INC.
234 East 42nd Street
New York, NY 10017
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Muller Antonia

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

Facsimile No. +41 22 338 89 75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. 1166

PCT/US06/17672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K 31/70(2006.01);C07H 17/08(2006.01)

USPC: 514/29;536/7.2,7.3,7.4

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)

U.S. : 514/29; 536/7.2, 7.3, 7.4

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 practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,562,795 B2 (ASHLEY et al) 13 May 2003 (13.05.2003), column 4, lines 45-65.	I-16



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 application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 2006 (17.08.2006)

Date of mailing of the international search report

31 AUG 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Elli Peshev

Telephone No. 703-398-1235



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable _____

Fecha _____

168 177

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC.

REFERENCIA	Radicación No.	7 123400
	Solicitud internacional	PCT/US2006/017672
	Fecha inicio fase nacional	24/12/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	16747

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.
3. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

169 178

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 7 123400



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall