



CSA066719



QF
PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-93261

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

TITULO: MACRÓLIDOS BASADOS EN ERITROMICINA

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 02 de Septiembre de 2009

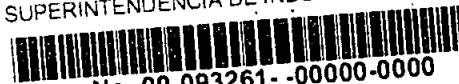
P2009/000158

P.h

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-093261-00000-0000

Fecha: 2009-09-02 16:32:13
Tra. 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios. 167

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000158

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

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

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos

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 79.782.747Bta
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/IB2008/000715

Fecha Marzo 4, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/110918

Fecha Septiembre 18, 2008

6

Título (54) MACRÓLIDOS BASADOS EN ERITROMICINA

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

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Marzo 13, 2007

Enero 24, 2008

(31) Número de Solicitud

60/894,475

61/023,370

9

Comprobante de pago No. 09-64,460

Fecha Agosto 31, 2009



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. 08 - 120.232



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



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 70.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2008/000715

3

1. **MARVIN JAY SR. RICHARD ALLEN BUZON,**

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

2. **MARK EDWARD FLANAGAN,**

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

3. **ZHENGONG BRYAN LI,**

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

4. **THOMAS VICTOR MAGEE,**

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

5. **MARK CARL NOE,**

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

6. **USA DATTA REILLY,**

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

7. **DANIEL WILLIAM WIDLICKA,**

Eastern Point Road, Groton, CT 06340

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 64,460
FECHA : AGOSTO 31 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	33886436	31/08/2009	2,912,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

S

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

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

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

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

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

(Fdo.) Susan Z. Killian

SR

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 213
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS
RESOLUCIÓN No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

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

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

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

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

SERGIO ADRIAN RUEDA DEL ROS
C. C. P. 728
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESTADO - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION 1096, OLIVERO DE FEBRERO DE 1992
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

X

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número NYC-10404952A
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES Y VICEVERSA
BOGOTÁ - COLOMBIA
C.C. 80.424.773 DE BOGOTÁ

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

8

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

Certified

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

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

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

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

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

PFIZER PRODUCTS INC.,

Signature/Firma:

By:

Grover F. Fuller, Jr.
Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

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

Notarial Certification

Certificación Notarial

10

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That
of legal age and domiciled in

1. Que
Grover F. Fuller, Jr.
mayor de edad y domiciliado

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

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

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

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

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

4. Que con sede principal ubicada en

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

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 suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian

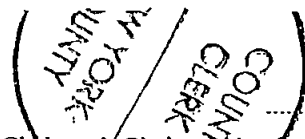


SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 11 day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

01

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



467518

Form 1

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

Section 2 Kellian

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

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

FEE PAID \$3.00

MAY 22 2003

Norman Goodman

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

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

CESIÓN

Por valiosa consideración que me ha pagado PFIZER PRODUCTS INC., una compañía organizada según las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por medio del presente documento vendemos y cedemos a la mencionada compañía PFIZER PRODUCTS INC., la totalidad de nuestro derecho, título e interés en cuanto a nuestro invento de una mejora nueva y útil en MACROLIDES hasta donde concierne a la República de Colombia, conforme se presenta y describe en la especificación, y por medio del presente documento autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia para que expida dicha patente a la anteriormente nombrada compañía PFIZER PRODUCTS INC., de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, hemos puesto nuestra firma este día:

Lugar, fecha y firma:

Richard Allen Buzon, Sr., Groton, Connecticut, EE.UU., 4 de agosto de 2009.

Mark Edward Flanagan, Groton, Connecticut, EE.UU., 4 de agosto de 2009.

Zhengong Bryan LI, Groton, Connecticut, EE.UU., 4 de agosto de 2009.

Thomas Victor Magee, Groton, Connecticut, EE.UU., 7 de agosto de 2009.

Mark Carl Noe, Groton, Connecticut, EE.UU., 4 de agosto de 2009.

Usa Datta Reilly, Groton, Connecticut, EE.UU., 4 de agosto de 2009.

Daniel William Widlicka, Groton, Connecticut, EE.UU., 4 de agosto de 2009.

13

Sello: "Certifico que este es un documento original. (Firmado)"

Sello negro: "Distrito de Columbia: SS

Suscrito y juramentado ante mí este día 12 de agosto de 2009. (Firmado)

Gwendolyn Steele Ewing, Notario Público del Distrito de Columbia. Mi nombramiento vence el 14 de julio de 2014.

Sello pequeño: "Gwendolyn Steele Ewing, Notario Público, Distrito de Columbia.

Mi nombramiento vence el 14 de julio de 2014".

Apostilla adjunta:



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

14

Distrito de Columbia	
APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Distrito de Columbia	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Gwendolyn Steele Ewing
3. Actuando en calidad de:	Notario Público en y para el Distrito de Columbia.
4. Lleva el sello/estampilla de:	Gwendolyn Steele Ewing, Notario Público en y para el Distrito de Columbia
<u>Certificado</u>	
5. En:	Washington D.C.
6. El:	Día 12 de agosto de 2009
7. Por:	Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el No.:	215295
9. Sello/ estampilla:	Sello: "Distrito de Columbia"
10. Firma:	(Firmado) Stephanie D. Scott

FIN DE LA TRADUCCIÓN

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Pfizer Products Inc. - Cesión"

Fecha: 26 de agosto de 2009.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308. (571) 623 2925.

E-mail: teseror1@yahoo.com

Traducción # 13-618

Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

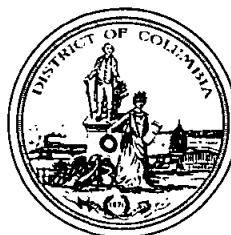
2009 AGO 31 A 9:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

952371

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

15



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

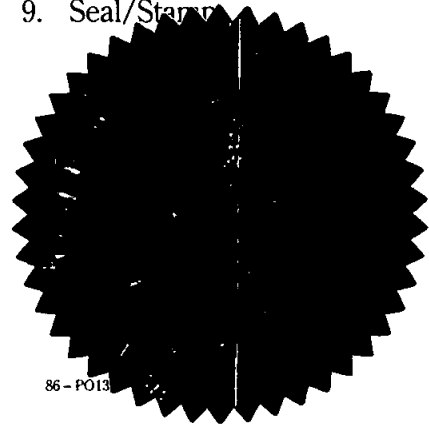
GWENDOLYN STEELE EWING

2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
3. acting in the capacity of _____

4. bears the seal/stamp of _____
GWENDOLYN STEELE EWING, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 12 day of AUGUST 2009
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. Nº 215295
9. Seal/Stamp



10. Signature

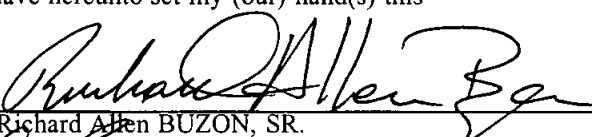
Handwritten signature of Stephanie D. Scott.

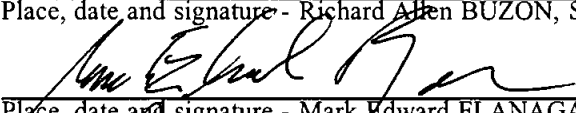
Stephanie D. Scott

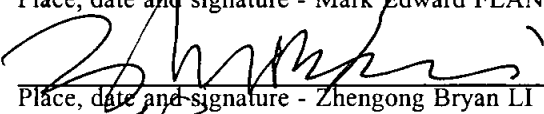
ASSIGNMENT

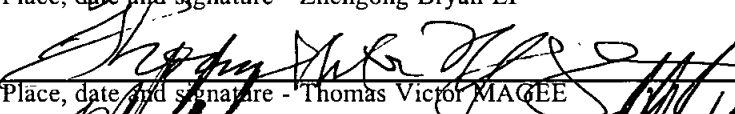
For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign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

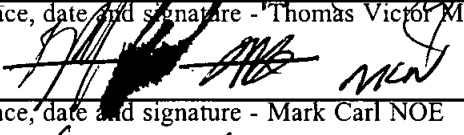
In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

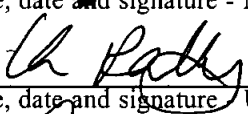

Place, date and signature - Richard Allen BUZON, SR. Groton, Connecticut, USA
AUG - 4 2009

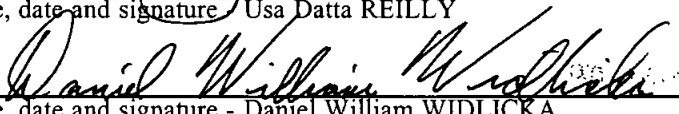

Place, date and signature - Mark Edward FLANAGAN Groton, Connecticut, USA
AUG - 4 2009


Place, date and signature - Zhengong Bryan LI Groton, Connecticut, USA
AUG - 4 2009


Place, date and signature - Thomas Victor MAGEE Groton, Connecticut, USA
AUG - 4 2009


Place, date and signature - Mark Carl NOE Groton, Connecticut, USA
AUG - 7 2009


Place, date and signature - Usa Datta REILLY Groton, Connecticut, USA
AUG - 4 2009

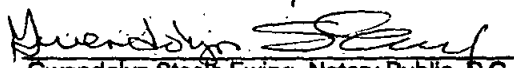

Place, date and signature - Daniel William WIDLICKA Groton, Connecticut, USA
AUG - 4 2009

I hereby certify that this
is the original document.

District of Columbia : SS

Subscribed and Sworn to before me

this 12th day of August, 2009


Gwendolyn Steele Ewing, Notary Public, D.C.
My commission expires July 14, 2014.

Gwendolyn Steele Ewing
Notary Public, District of Columbia
My Commission Expires 7/14/2014

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 September 2008 (18.09.2008)

(10) International Publication Number
WO 2008/110918 A3

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

Daniel, William [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/000715

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

(22) International Filing Date: 4 March 2008 (04.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/894,475 13 March 2007 (13.03.2007) US
61/023,370 24 January 2008 (24.01.2008) US

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BUZON, Sr., Richard, Allen** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **FLANAGAN, Mark, Edward** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **LI, Zhengong, Bryan** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **MAGEE, Thomas, Victor** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **NOE, Mark, Carl** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **REILLY, Usa, Datta** [GB/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **WIDLICKA,**

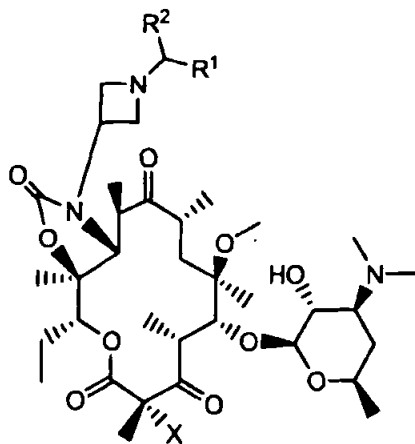
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
29 January 2009

(54) Title: ERYTHROMYCIN-BASED MACROLIDES



(57) Abstract: The invention relates to compounds of Formula (I) wherein R¹, R², and X are as defined herein. The invention also relates to pharmaceutical compositions and methods of treating bacterial infections using compounds of Formula (I).

- 1 -

MACROLIDES

Field of the Invention

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

Background of the Invention

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

Erythromycin and clarithromycin are well-known macrolides. Other erythromycin-based macrolide compounds have been prepared, e.g., by introducing modifications at various positions of erythromycin or clarithromycin, e.g., as in: US4331803; US4474768; US4517359; US5523399; US5527780; US5635485; US5804565; US6020521; US6025350; US6075133; US6162794; US6191118; US6248719; US6291656; US6437151; US6472371; US6555524; US2002/0052328; US2002/0061856; US2002/0061857; US2002/0077302; US2002/0151507; US2002/0156027; US2003/0100518; US2003/0100742; US2003/0199458; US2004/0077557; US2006/0135447; WO99/11651; WO99/21866; WO99/21869; WO99/35157; EP1114826; and Tanikawa *et al.*, *J. Med. Chem.*, 46:2706-2715 (2003). Additional relevant publications are cited herein below. These and all documents cited herein are fully incorporated by reference herein for all purposes, including for the teachings, modifications, and

19

- 2 -

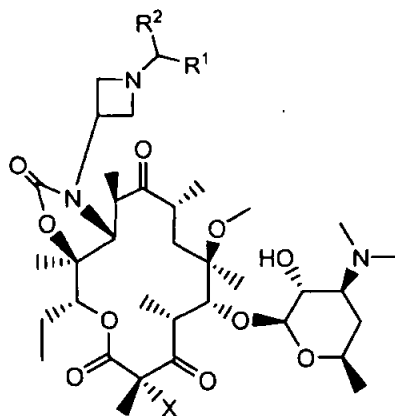
method(s) of modifying the subject positions on macrolide rings in various combinations. Thus, derivatives can include, e.g., modifications at the C-2, C-3, C-6, C-9, C-10, C-11, C-12, and C-13 erythromycin positions, etc., and corresponding azalide derivatives.

- 5 There is a continuing need for new macrolides, such as ketolides, in response to the increasing emergence of resistant organisms, to improve safety, and to improve activity spectrum, among other reasons.

Summary of the Invention

- 10 The present invention relates to certain compounds of Formula (I), their preparation and useful intermediates, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating and preventing bacterial infections therewith. In many embodiments, the compounds are active and effective against organisms that are resistant to other antibiotics, including other macrolides.

In particular, the present invention relates to a compound of Formula (I):



(I)

15

- wherein R^1 is selected from the group consisting of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl, 3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl, and 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl wherein said 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl, 3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl, and 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl are optionally substituted by a group selected from the group consisting of (C_1 - C_3)alkyl, cyclopropyl, and cyclobutyl;
- 20

20

- 3 -

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, and ethyl;
and

X is hydrogen or fluorine;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 In one embodiment R^1 is 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl. In another embodiment, R^1 is 3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl. In another embodiment R^1 is 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl.

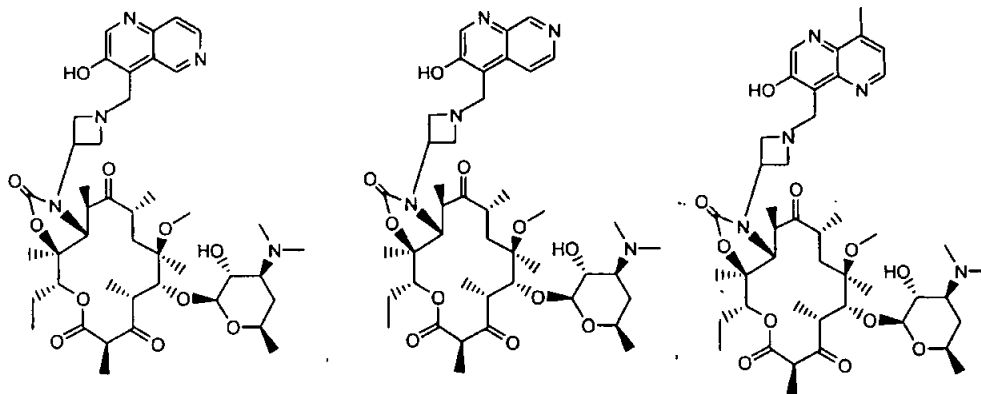
- In one embodiment, R^1 is substituted by methyl. In another embodiment, R^1 is substituted by ethyl. In another embodiment, R^1 is substituted by propyl. In another embodiment, R^1 is substituted by cyclopropyl. In another embodiment R^1 is substituted by cyclobutyl.

In one embodiment R^2 is hydrogen. In another embodiment R^2 is methyl. In another embodiment R^2 is ethyl.

- 15 In one embodiment X is hydrogen. In another embodiment X is fluorine.

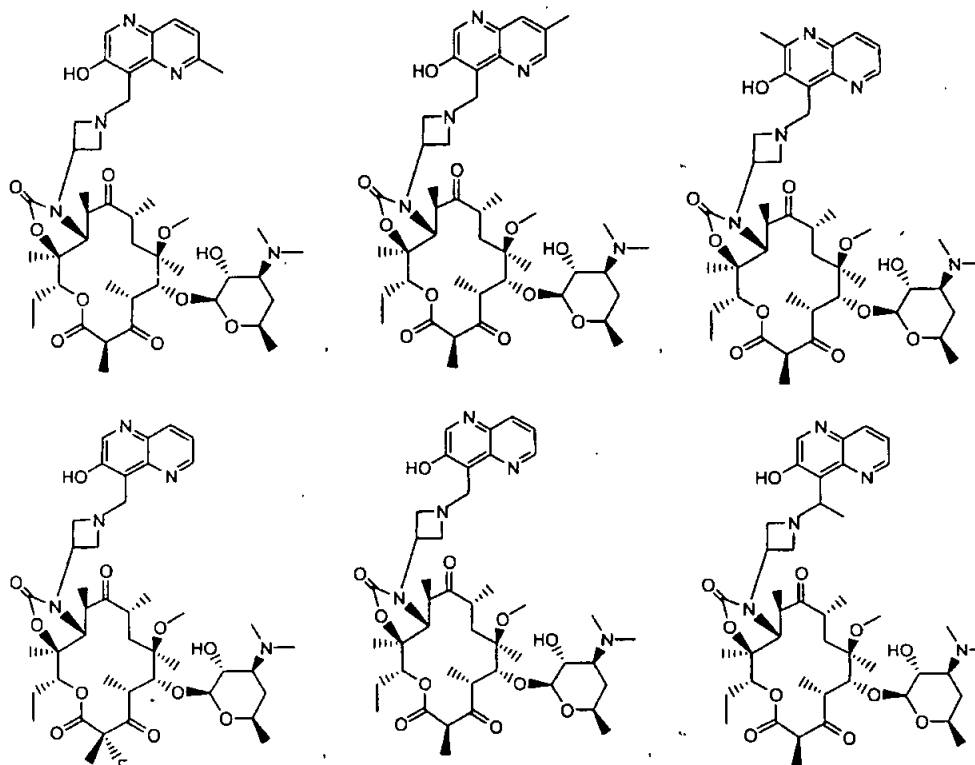
In one embodiment, R^1 is 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl, R^2 is hydrogen, and X is hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Examples of specific compounds of Formula (I) include:



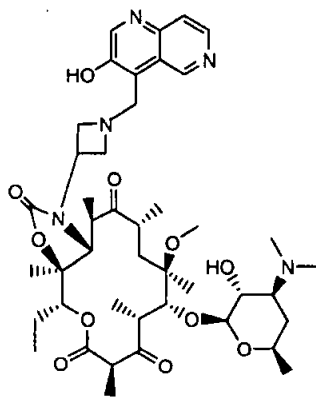
21

- 4 -



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In one embodiment, the compound of Formula (I) is



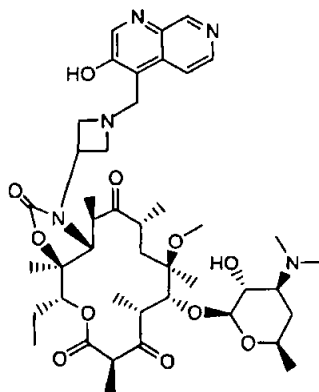
5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the compound of Formula (I) is

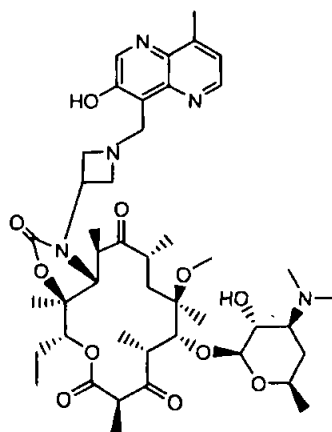
92

- 5 -



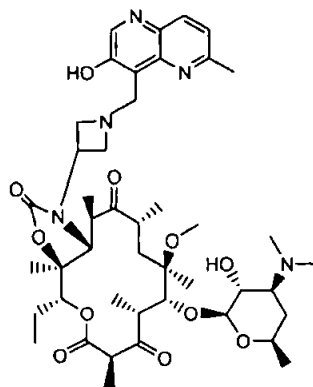
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the compound of Formula (I) is



5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the compound of Formula (I) is

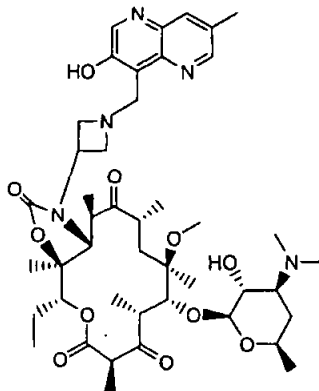


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

93

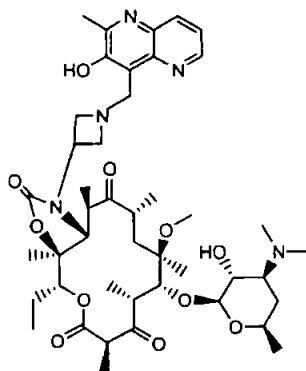
- 6 -

In another embodiment, the compound of Formula (I) is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

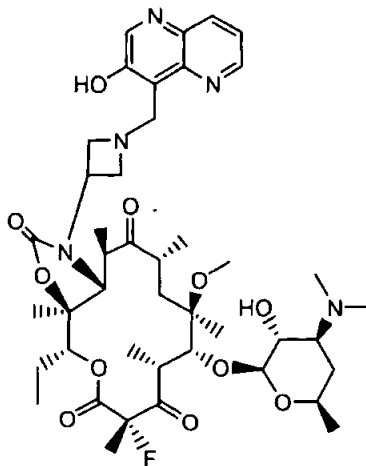
In another embodiment, the compound of Formula (I) is



5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the compound of Formula (I) is

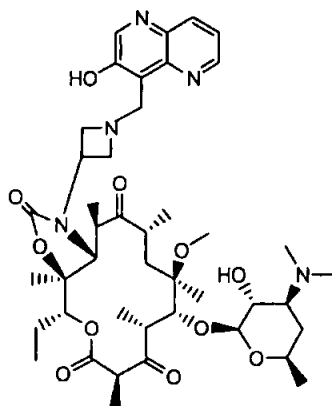


24

- 7 -

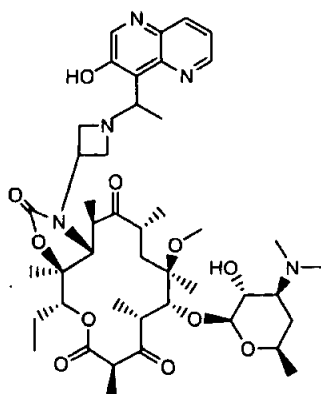
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the compound of Formula (I) is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 In another embodiment, the compound of Formula (I) is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment of the invention, the pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula (I) is fumarate.

10 In another embodiment of the invention, the pharmaceutically acceptable salt of the specific structures of a compound of Formula (I) depicted above is fumarate.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising the compound of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

15

The present invention also relates to a method for the treatment of a bacterial infection in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof of a compound of Formula (I) that is effective in treating a bacterial
5 infection. In one embodiment, the bacterial infection is selected from the group consisting of community-acquired respiratory tract infections (RTIs), bacterial community-acquired pneumonia (CAP), acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB), sinusitis and pharyngitis. In another embodiment the bacterial infection is community-acquired respiratory tract infections (RTIs). In
10 another embodiment the bacterial infection is community-acquired pneumonia (CAP). In another embodiment the bacterial infection is acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). In another embodiment the bacterial infection is sinusitis. In another embodiment the bacterial infection is pharyngitis.

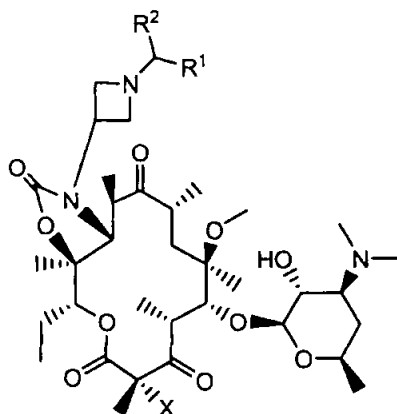
The present invention also relates to a method of treating bacterial
15 infection that is resistant to clarithromycin comprising administering a therapeutically effective amount of the compound of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammalian subject in need thereof.

The present invention also relates to a method of treating infection by at
20 least one of *Streptococcus pyogenes* or *Streptococcus pneumoniae* that is resistant to clarithromycin comprising administering a therapeutically effective amount of the compound of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammalian subject in need thereof.

The present invention also relates to a method of treating infection
25 caused by at least one of *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, or *Moraxella catarrhalis* comprising administering a therapeutically effective amount of the compound of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammalian subject in need thereof.

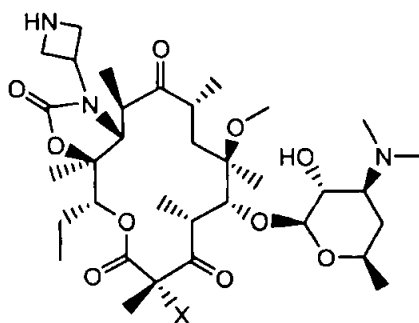
The invention is also directed to a method of making a compound of
30 Formula (I),

- 9 -



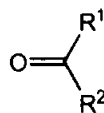
(I)

or pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising a first step of reacting a compound of Formula (VIII),



(VIII)

5 with a compound of Formula (IC),



(IC)

in the presence of an acid catalyst and a polar aprotic solvent to form an admixture;

10 and a second step of treating said admixture with a reducing agent;

wherein R¹ is selected from the group consisting of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl,

3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl, and 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl wherein

said 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl, 3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl, and 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl are optionally substituted by a group selected from the group consisting of (C₁-C₃)alkyl, cyclopropyl, and cyclobutyl;

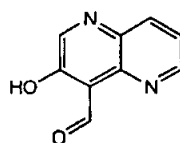
R² is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, and ethyl;

5 X is hydrogen or fluorine.

In one embodiment, said acid catalyst is selected from the group consisting of pivalic acid, isobutyric acid, 2,2-dimethylbutanoic acid, and 2-phenylpropanoic acid; said polar aprotic solvent is selected from the group consisting of tetrahydrofuran (THF), 2-methyl THF, ethyl acetate, isopropyl acetate, acetonitrile, and mixtures thereof; and said reducing agent is selected from the group consisting of sodium triacetoxyborohydride, sodium cyanoborohydride, and hydrogen with a metal catalyst. In one embodiment the metal catalyst is selected from iridium on carbon or platinum on carbon.

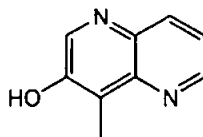
10 In one embodiment, said acid catalyst is pivalic acid and said reducing agent is sodium triacetoxyborohydride.

The invention is also directed to a method of making a compound of Formula (C),



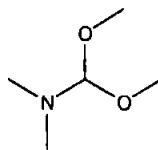
(C)

20 comprising a first step reacting a compound of Formula (IX),



(IX)

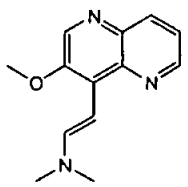
with a compound of Formula (X),



- 11 -

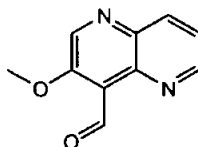
(X)

in the presence of a base to make a compound of Formula (XI),



(XI)

- 5 a second step of reacting a compound of Formula (XI) with sodium periodate in water to form a compound of Formula (XII),



(XII)

- and a third step of reacting a compound of Formula (XII) in LiCl or HCl to
10 form a compound of Formula (C).

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

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

The compounds of Formula (I) are useful for treating a patient suffering from a disorder such as, *e.g.*, a bacterial infection.

As used herein the term "patient" refers to a mammal such as, *e.g.*, a human, dog, cat, horse, pig, cow, and the like. In one embodiment, the patient
25 is a human.

Bacterial infections amenable to treatment by compounds of Formula (I), pharmaceutical compositions and methods of the present invention include those caused by a broad range of pathogens, such as, but not limited to, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*. In one embodiment the compounds of Formula (I) are useful in treating macrolide-resistant isolates of *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*. In other embodiments, the compounds of Formula (I) are useful for treating macrolide-resistant staphylococci and streptococci. In further embodiments, the compounds of Formula (I) are useful in treating *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. In other embodiments of the present invention the compounds of Formula (I) are useful in treating other streptococci (Lancefield groups B, C, D and G) and *Legionella pneumophila*.

The compounds of Formula (I) may be useful for the treatment of community-acquired respiratory tract infections (RTIs). The compounds of Formula (I) may be useful in the treatment of both sensitive and multi-drug resistant (MDR) respiratory pathogens commonly acquired in the community, including *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*.

The invention also relates to compositions of the invention which comprise any combination of one or more compounds of Formula (I) and at least one additional ingredient (hereinafter "the compositions of the invention"). In one embodiment, the composition of the invention comprises a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) of the invention.

Non-limiting examples of the at least one additional ingredient include impurities (e.g., intermediates present in the unrefined compounds of Formula (I)), active or pharmaceutical agents as discussed below (e.g., another antibacterial agent), pharmaceutically acceptable excipients, or one or more solvents (e.g., a pharmaceutically acceptable carrier as discussed herein).

Compositions of the invention that are suitable for administration to a patient in need thereof (e.g., a human) are also referred to herein as "pharmaceutical compositions of the invention."

30

- 13 -

The pharmaceutical composition may be in any form suitable for administration to a patient. For example, the pharmaceutical composition may be in a form suitable for oral administration such as a tablet, capsule, pill, powder, sustained release formulations, solution, and suspension; for
5 parenteral injection as a sterile solution, suspension or emulsion; for topical administration as an ointment or cream; or for rectal administration as a suppository. The pharmaceutical composition may be in unit dosage forms suitable for single administration of precise dosages.

Exemplary parenteral administration forms include solutions or
10 suspensions of active compounds in sterile aqueous solutions, for example, aqueous propylene glycol or dextrose solutions. Such dosage forms can be suitably buffered, if desired.

In one embodiment, the pharmaceutical composition of the invention may be in the form of an oral dosage form. Non-limiting examples of oral
15 dosage forms include, for example, chewable tablets, capsules, pills, lozenges, troches, sachets, powders, syrups, elixirs, solutions and suspensions, and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

In another embodiment, the pharmaceutical composition of the
20 invention can also be delivered directly to a patient's gastrointestinal tract through a nasogastric tube.

The tablets, pills, capsules, and the like may contain excipients selected from binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin, acacia, gum
25 tragacanth, or corn starch; fillers such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine and starch; disintegrants such as corn starch, potato starch, alginic acid, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates; lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc; and
30 sweeteners such as sucrose lactose or saccharin. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid

31

carrier such as a fatty oil. Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both.

In the case of pediatric oral suspensions and sachets, these excipients
5 may comprise suspending aids such as xanthan gum or hydroxypropylmethylcellulose, glidants such as colloidal silica, diluents and bulking agents such as silicon dioxide, flavors such as bubble gum, orange, banana, raspberry and golden syrup or mixtures thereof, sweeteners such as aspartame or sugar, and stabilizers such as succinic acid. Powder or granular
10 formulations, such as pediatric suspension formulations and sachets, may be manufactured using techniques which are generally conventional in the field of manufacture of pharmaceutical formulations and in the manufacture of dry formulations for reconstitution into such suspensions. For example a suitable technique is that of mixing dry powdered or granulated ingredients.

15 The compounds of Formula (I) may, in one embodiment, be used to treat a variety of hospital and community acquired infections such as respiratory tract, surgical, central nervous system, gastrointestinal, genitourinary, gynecological, skin & soft tissue, and ocular infections and community-acquired pneumonia in humans (hereinafter "the infections").

20 In one embodiment, the infection is selected from the group consisting of acute exacerbation of chronic bronchitis, sinusitis, otitis media, brain abscess, pharyngitis, meningitis, uncomplicated/complicated urinary tract infections, pyelonephritis, hospital-acquired pneumonia, community-acquired pneumonia, surgical prophylaxis, uncomplicated/complicated skin and skin
25 structure infections, intra-abdominal infections, prostatitis, obstetric and gynecological infections, bone and joint infections, diabetic foot, and bacteremia.

In another embodiment, the infection is selected from the group consisting of complicated and uncomplicated urinary tract infections,
30 complicated skin and skin structure infections, diabetic foot infections,

32

community-acquired pneumonia, hospital-acquired pneumonia, intra-abdominal infections, and obstetric and gynecological infections.

In one particular embodiment the infection is otitis media. In another specific embodiment, the infection is complicated skin and skin structure infections.

The minimum amount of the compounds of Formula (I) to be administered is a therapeutically effective amount. The term "therapeutically effective amount" means the amount of compound which prevents the onset of, alleviates the symptoms of, stops the progression of, and/or eliminates a bacterial infection in a mammal, e.g., a human.

Typically, an effective daily dose (i.e., total dosage over about 24 hours) of the compounds of Formula (I) of the invention for adults is about 200 mg to about 6000 mg of compounds of Formula (I); in another embodiment, an effective daily dose is about 800 mg to about 6000 mg; and in another embodiment, an effective daily dose is about 800 mg to about 4000 mg. This daily dose is administered over a period of about one week to about two weeks. In some cases, it may be necessary to use dosages outside these limits.

The compounds of Formula (I) of the invention may be administered in combination with one or more additional medicinal or pharmaceutical agents ("the additional active agent"). Such use of the compounds of Formula (I) in combination with an additional active agent may be for simultaneous, separate or sequential use.

In one embodiment, the additional active agent is an antibacterial agent. Non-limiting examples of useful antibacterial agents include: β -lactams such as penicillins (e.g., amoxicillin and ampicillin), cephalosporins (e.g., cefipime, cefditoren pivoxil (Spectracef®), cephalothin, cefaclor or cefixime; β -lactamase inhibitors and β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations such as sulbactam, clavulanic acid, tazobactam and piperacillin-tazobactam (Zosyn®); macrolides such as azithromycin, erythromycin, or clarithromycin; and fluoroquinolones such as norfloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin (Levaquin®), moxifloxacin (Avelox®), or enoxacin. Other non-

33

limiting examples of additional antibacterial agents can be found in Walsh and Wright, *Chemical Reviews* 105(2):391-394 (2005); and Bush *et al.*, *Current Opinion in Microbiology* 7:466-476 (2004).

In as much as macrolide antibiotics have shown anti-inflammatory effects (See, for example, Scaglione *et al.*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 41, Supplement B:47-50 (1998) and Ianaro *et al.*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 292:156-163 (2000)), other potential uses for compounds of Formula (I) may include dampening the immune responses in inflammatory diseases including rheumatoid arthritis.

Although the mechanism of action for this anti-inflammatory activity is unclear, recent evidence suggests that agents such as hydroxychloroquine that increase the pH of endosomal compartments have the ability to inhibit some Toll-like receptor (TLR) signaling. It is conceivable that macrolides may also possess this property and as such, could be useful as TLR 7,8, or 9 antagonists (Kyburz *et al.*, *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2:458-459 (2006)).

In one embodiment, the one or more additional active agents, when used, are administered prior to administration of a compound of Formula (I). In another embodiment, the one or more additional active agents, when used, are administered after administration of a compound of Formula (I). In another embodiment, the one or more additional active agents, when used, are administered at about the same time as administration of a compound of Formula (I).

The additional active agent may be administered by any route useful to administer said additional active agent.

In one embodiment, the one or more additional active agents are present in the pharmaceutical composition of the invention. Accordingly, in another embodiment, the invention relates to a method of treating a patient with a pharmaceutical composition of the invention further comprising one or more additional active agents.

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

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

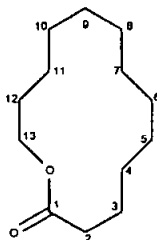
Unless otherwise stated, the following abbreviations have the following meaning: "mmol" means "millimoles", "mol" means "moles", "GCMS" means
15 "Gas Chromatographic Mass Spectrometer" (all samples herein were run on an Agilent Technologies 5975 GCMS), "room temperature" means "ambient temperature" "QD" means "once a day", "Ac" means "acetyl", "AUC" means "area under the curve", "Ph" means "phenyl", "Bz" means "benzoyl", "CBZ" means "benzyloxycarbonyl", "CDI" means "carbonyldiimidazole", "DBU" means
20 "1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene", "DCM" or "CH₂Cl₂" means "dichloromethane", "DMAP" means "dimethylaminopyridine", "DMF" means "dimethylformamide", "DMF/DMA" means "N,N-dimethylformamide dimethyl acetal", "DMSO" means "dimethylsulfoxide", "EDC" means "1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride",
25 "EtOAc" means "ethyl acetate", "EtOH" means "ethanol", "HCl" means "hydrochloric acid", "IPE" means "diisopropyl ether", "MeCN" means "acetonitrile", "MeOH" means "methanol", "MIC" means "minimum inhibitory concentration", "MS" means "Mass Spectrometry" (all samples herein were analyzed either by LCMS-electrospray (gradient elution using acetonitrile, water, formic acid mixtures) or probe APCI methods), "NaHCO₃" means
30 "sodium bicarbonate", "Na₂SO₄" means "sodium sulfate", "NH₄OH" means

"concentrated aqueous ammonium hydroxide solution of 28-30%", "NMR" means "nuclear magnetic resonance spectroscopy" (All samples herein were run at 400 MHz on Varian instruments), "TEA" means "triethylamine", and "THF" means "tetrahydrofuran"

- 5 As used herein, the term "(C₁-C₃)alkyl" refers to linear or branched (e.g., methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl) radicals of 1 to 3 carbon atoms.

As used herein, the term "dihydrochloride" means "approximately two equivalents of HCl."

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



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

- The compounds of Formula (I) may exist in unsolvated and solvated
20 forms. Thus, it will be understood that the compounds of the invention also include hydrate and solvate forms as discussed below.

- The term "solvent" as it relates to the compositions of the invention includes organic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropanol, ethyl acetate, methylene chloride, and tetrahydrofuran) and water. The one or more
25 solvents may be present in a non-stoichiometric amount, e.g., as a trace impurity, or in sufficient excess to dissolve the compound of the invention.

36

Alternatively, the one or more solvents may be present in a stoichiometric amount, e.g., 0.5:1, 1:1, or 2:1 molar ratio, based on the amount of compound of the invention.

The term "solvate" is used herein to describe a noncovalent or easily reversible combination between solvent and solute, or dispersion means and disperse phase. It will be understood that the solvate can be in the form of a solid, slurry (e.g., a suspension or dispersion), or solution. Non-limiting examples of solvents include ethanol, methanol, propanol, acetonitrile, dimethyl ether, diethyl ether, tetrahydrofuran, methylene chloride, and water.

10 The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, or channel hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules.

15 In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

20

The term "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes salts of acidic or basic groups which can be present in the compounds. Compounds that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that can be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds are those that form non-toxic acid addition salts.

25

The compounds can form, e.g., sulfates, phosphates, citrates, acetates, tosylates, succinates, besylates, mesylates, lactates, and hydrochlorides.

30

Basic salts can be mono or dibasic. In one preferred embodiment, the salt is a fumarate.

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

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

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

The term "excipient" means an inert material that is combined with the compounds of Formula (I) to produce a pharmaceutical composition or oral drug dosage form. The term "pharmaceutically acceptable excipient" means
20 that the excipient must be compatible with other ingredients of the composition, and not deleterious to the recipient thereof. The pharmaceutically acceptable excipients are chosen on the basis of the intended dosage form.

Compounds of the present invention have asymmetric centers and therefore can exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. The
25 invention includes all optical isomers and stereoisomers, and mixtures thereof in all ratios, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment that can employ or contain them. Although specific compounds exemplified in this application can be depicted in a particular stereochemical configuration, compounds having either the opposite stereochemistry at any chiral centers or
30 mixtures thereof are also envisioned. The foregoing can be present as mixtures or enriched in any component to any degree. Where stereochemistry

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

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

The compounds of Formula (I) may exhibit polymorphism. Polymorphic compounds of Formula (I) may be prepared by crystallization of a compound of the present invention under various conditions. For example, there may be employed various solvents (including water) or different solvent mixtures for recrystallization; crystallization at different temperatures; various modes of cooling ranging from very fast to very slow cooling during crystallization. Polymorphs may also be obtained by heating or melting a compound of the present invention followed by gradual or fast cooling. The presence of polymorphs may be determined by solid probe NMR spectroscopy, IR spectroscopy, differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction or other such techniques.

The present invention includes compounds wherein one or more hydrogen, carbon or other atoms are replaced by different isotopes thereof. Such compounds can be useful as research and diagnostic tools in metabolism pharmacokinetic studies and in binding assays. These isotopically-labeled compounds are identical to those compounds of Formula (I), but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or

39

- 22 -

mass number different from the atomic mass or mass number predominantly found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, and sulfur, such as, but not limited to, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , and ^{35}S , respectively. The compounds of Formula (I) of the invention containing the aforementioned isotopes and/or other isotopes of these atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labeled compounds of Formula (I), for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and described below, by substituting a readily available isotopically-labeled reagent for a non-isotopically-labeled reagent.

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

The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing

40

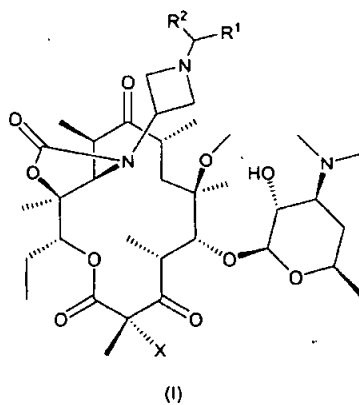
- 23 -

such compounds. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples and preparations.

All patents, patent applications, publications, test methods, literature, and other materials cited above and below herein are hereby incorporated herein by reference in their entireties.

Detailed Description of the Invention

As noted above, in one embodiment, the present invention relates to compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, as described above. The compounds of Formula (I) are depicted structurally in the Summary of the Invention an elsewhere herein for the convenience of the reader. It is too be understood that compounds of Formula (I) have the same stereochemistry as clarithromycin, wherein the absolute stereochemistry at the C-11 position is (R). An alternative way of structurally depicting a compound of Formula (I) is:

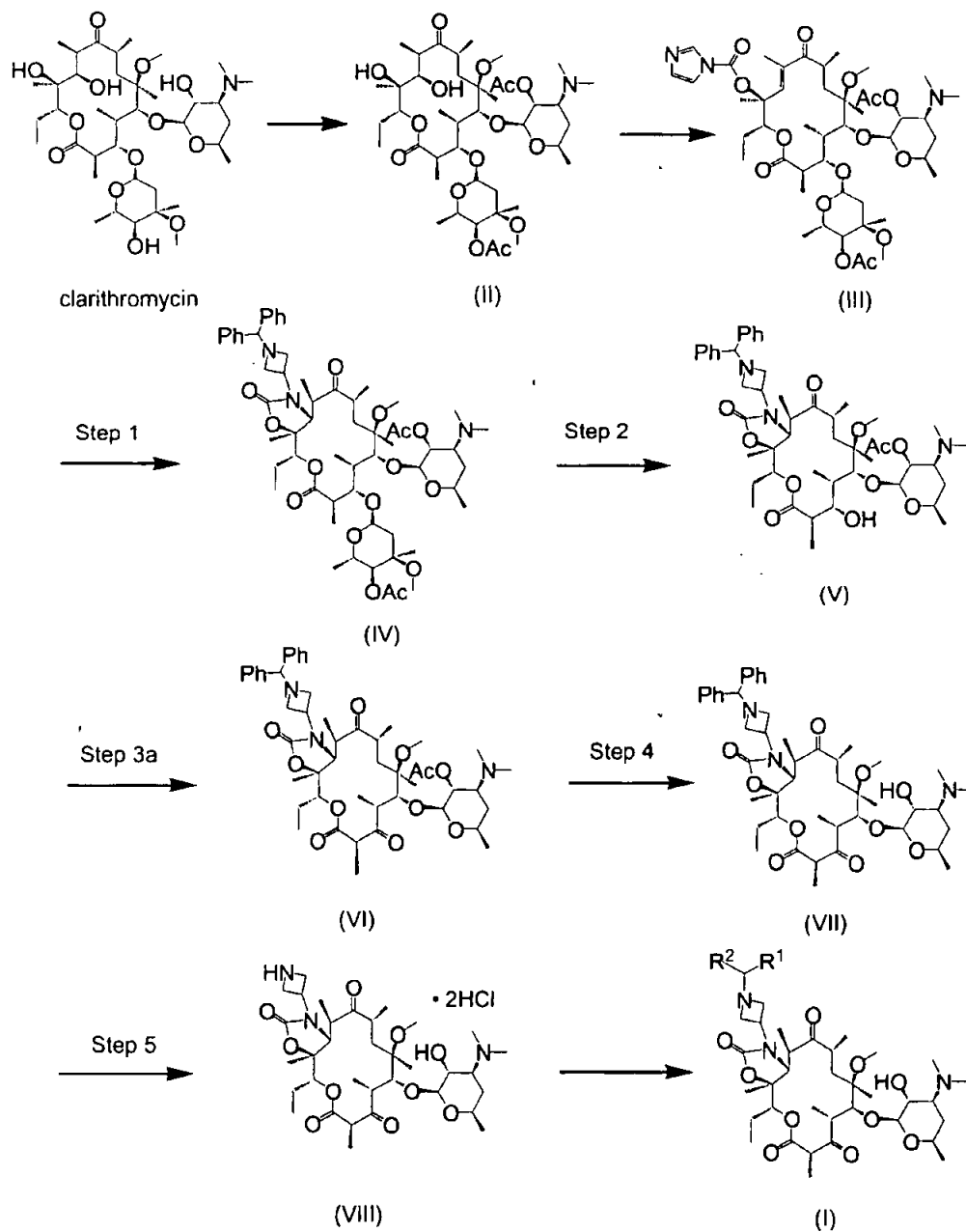


General Preparation Methods

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

11

Scheme 1



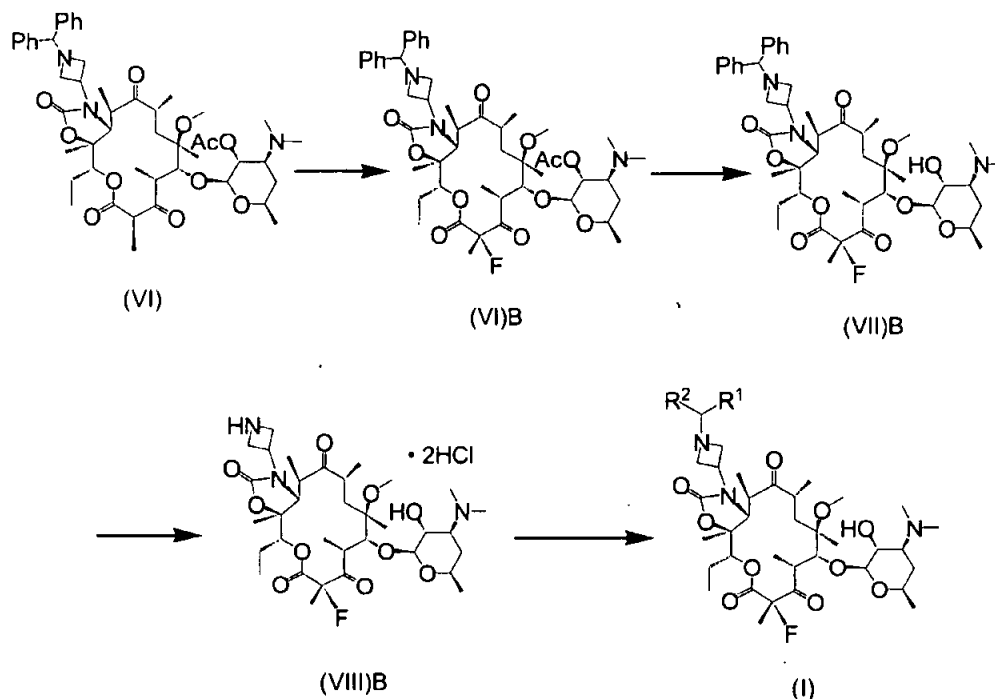
Scheme I illustrates the synthetic scheme used to arrive at a compound of Formula (I). Erythromycin and clarithromycin are known and commercially available, and can be suitable starting materials for preparing compounds of the

H2

invention. See, e.g., US 2,653,899; US 2,823,203; and US 4,331,803. Methods well known in the art can be used to protect clarithromycin at 2' and 4" (II) such as by reaction with 2 equivalents of acetic anhydride in a solvent such as DCM, THF, or toluene in the presence of a base such as TEA and in the presence of an activator or catalyst such as DMAP at about room temperature for about 2 hours to 24 hours. 11-Deoxy-2',4"-diacetyl-10,11-didehydro-12-O-((1H-imidazol-1-yl)-carbonyl)-6-O-methyl-erythromycin A (III) can then be prepared by reaction of (II) with about 3 to 5 equivalents of CDI. See, e.g., Baker *et al.*, *J. Org. Chem.*, 53:2340-2345 (1988). The reaction can be carried out in an aprotic solvent such as MeCN, THF, IPE, DMF, or a mixture thereof in the presence of about 2 to 5 equivalents of a base such as DBU at about 25 to 40°C for about 2 to 12 hours. (III) is reacted with a "linker", such as 1-benzhydryl-azetidin-3-ylamine (see Preparation A below) or other similar compounds described in WO 2007/026207, published March 8, 2007, to make (IV). The reaction typically employs an amine base such as DBU, Huenig's base, triethylamine, etc., and an aprotic solvent such as acetonitrile, THF, DMF, etc., at a temperature of 25-80°C for 2 to 16 hours. Next, the cladinose moiety at the C-3 position is removed by acidic hydrolysis at 25-40°C to provide (V). The standard condition for this reaction is aqueous HCl in ethanol, however, other conditions may also be employed such as, for example, isopropanol or 1-propanol with aqueous HCl, THF/aqueous HCl, acetone/aqueous HCl, etc. This is followed by oxidation of the alcohol to a ketone to form (VI). This may be accomplished using N-chlorosuccinimide (NCS) and dimethyl sulfide in CH₂Cl₂; or other oxidation conditions known to one skilled in the art.

The protecting group Ac is then removed to form (VII) by reaction in methanol at 25°C to reflux temperature. The benzhydryl group is then removed using the catalyst Pd on carbon or Pd(OH)₂ on carbon under hydrogen pressure at 20-80°C to form (VIII). The synthesis of (VIII), 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl)-(azetidin-

- 3-yl)-imino)-erythromycin A dihydrochloride, is described in Preparation B. The final step is accomplished using methods known to one skilled in the art such as a reductive amination with an aldehyde (or an alkylation with an alkyl halide) with the azetidine macrolide to provide a compound of Formula (I).
- 5 The reductive amination may be carried out in the presence of an acid catalyst, such as, for example, pivalic acid, isobutyric acid, 2,2-dimethylbutanoic acid, 2-phenylpropanoic acid, and other hindered carboxylic acids in a polar aprotic solvent such as THF, 2-methyl THF, ethyl acetate, isopropyl acetate, acetonitrile, etc. The azetidine macrolide and aldehyde (or ketone) are
- 10 combined, optionally treated with the acid catalyst, and the water generated in the reaction is azeotropically removed. The reaction mixture is then treated with a reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), or sodium cyanoborohydride in MeCN or other similar solvents (e.g., THF, EtOAc, etc.) to give the compound of Formula (I). The headpiece can be prepared
- 15 using methods known to one skilled in the art, using the exemplified 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde synthesis, described in Preparation C, as a guide. Alternatively, the azetidine macrolide may be coupled directly to a hydroxy-protected headpiece in the same manner as an unprotected headpiece. For example, the pivalate ester of 3-hydroxy-[1,5]-
- 20 naphthyridin-4-carbaldehyde (the synthesis of which is described in Preparation D) may be used in place of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde during the final step of Scheme 1.

Scheme 2

Scheme 2 depicts how to make a compound of Formula (I) that is fluorinated at the C-2 position. This is done by fluorinating (VI) at the C-2 position to make (VI)B by first generating an anion/enolate at the C-2 carbon by reaction of (VI) with a base such as sodium hydride, potassium diisopropylamide, or lithium hexamethyldisilazide in a solvent such as DMF at about -50 to -30°C for about 10 to 30 minutes. This anion can then be reacted with a variety of electrophiles including an electropositive fluorinating agent such as Selectfluor[®]. After making (VI)B, the same procedures described for Scheme 1 may be used to arrive at a compound of Formula (I).

The following compounds are useful intermediates in preparing compounds of Formula (I).

Preparation A1-Benzhydryl-azetidin-3-ylamine:

Methanesulfonic acid 1-benzhydryl-azetidin-3-yl ester (14.8 g, 47 mmol, Oakwood Products) was dissolved in anhydrous DMF (60 mL), and to this

solution was added sodium azide (9.0 g, 138 mmol). The mixture was heated (80°C) for 18 hours, cooled to room temperature, then treated with water (20 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL). The resulting mixture was extracted with DCM (4 x 60 mL) and the organic layer dried over Na₂SO₄.
5 Solvent removal yielded a crude oil (11 g) that was redissolved in THF (85 mL) and treated with triphenylphosphine (15 g, 57 mmol). After stirring at room temperature (30 minutes; gas evolution and some exotherm noted), the mixture was heated to reflux (6 hours), then cooled back down to room temperature before adding NH₄OH (7 mL) and refluxing again (5 hours). After cooling to
10 room temperature, the solvent was removed and the residue treated with 3N HCl (35 mL) giving a pH 1. The resulting acidic solution was extracted with DCM (3 x 50 mL) and the organic layers were discarded. The aqueous layer was then basified with solid potassium hydroxide to pH 10 and then extracted again with DCM (3 x 75 mL). The aqueous layer was then saturated with solid
15 sodium chloride and re-extracted with DCM (3 x 75 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield crude 1-benzhydryl-azetidin-3-ylamine (9.0 g, 37.8 mmol). MS (ESI+) for *m/z* (M+H)⁺ 239.

Preparation B

20 **3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A Dihydrochloride (VIII)**
(Steps 1-5 of Scheme 1):

Step 1: DBU (10 mL, 67 mmol) was added to 1-benzhydryl-azetidine-3-ylamine (9.0 g, 37.8 mmol) dissolved in anhydrous MeCN (100 mL) at room
25 temperature. To this solution was added 11-deoxy-2',4"-diacetyl-10,11-didehydro-12-O-((1H-imidazol-1-yl)-carbonyl)-6-O-methyl-erythromycin A (III) (32.5 g, 35.8 mmol) and the resulting mixture was heated (50°C) for 7.5 hours, then allowed to stir overnight at room temperature. A white precipitate was collected by filtration (21 g, 19.5 mmol). The filtrate was concentrated to about
30 25 mL before adding water (20 mL), saturated aqueous NaHCO₃ solution (30

jb

- 29 -

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

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

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

- Step 4: The yellow foam from Step 3a was re-dissolved in MeOH (200
25 mL) and heated (50°C) for 24 hours, then concentrated under vacuum to dryness. This solid material was rinsed with hexanes/diethyl ether (2/1), treated with MeOH (50 mL) and the resulting slurry heated on a steam bath up to the boiling point, then cooled to room temperature. The resulting white solid (VII) was filtered and dried under vacuum (10.5 g, 12.6 mmol, 35% yield over four

steps). MS (ESI+) for m/z 418 ($M/2+H$)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.41 (m, 4 H), 7.21 (m, 4 H), 7.16 (m, 2 H), 4.88 (br d, 1 H), 4.60 (s, 1 H).

The following Step 3b is an alternative route which may be used in place of Steps 3a and 4.

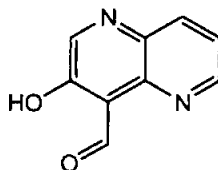
5 Step 3b: NCS (9.94 g, 74.5 mmol) was dissolved in DCM (175 mL), and the resulting solution was cooled to -10°C. Dimethyl sulfide (5.09 g, 81.9 mmol) was added while keeping the temperature under -10°C. The resulting mixture was stirred for 1 hour at -10°C. Intermediate (V) (35 g, 37.2 mmol) (wherein Bz was used in place of Ac) in dichloromethane (175 mL) at -10°C was slowly
10 introduced while keeping the reaction temperature under -10°C. The resulting mixture was stirred for 1 hour at -10°C. Triethylamine (5.92 mL, 42.4 mL) was added slowly, again keeping the temperature below -10°C. After stirring for 1 hour below -10°C, the reaction was quenched into 350 mL of saturated aqueous NaHCO₃ solution and DCM (350 mL). The organic layer was split,
15 washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (350 mL), and concentrated to a low stirrable volume (approximately 100 mL). The residual DCM was displaced with methanol (final methanol volume 350 mL). The resulting mixture was heated in methanol at reflux for 12 hours, and concentrated to approximately 100 mL. The mixture was cooled to 5°C, and filtered. The
20 product (VII) was collected by filtration to give 20.5 g (24.6 mmol, 66% yield).

Step 5: The white solid from Step 4 was dissolved in MeOH and treated with concentrated aqueous HCl (2.4 mL, 28 mmol). To this was added Pearlman's catalyst (palladium hydroxide on carbon, 20% weight Pd, approximately 6 g). The slurry was filtered. To the filtrate was added
25 Pearlman's catalyst (palladium hydroxide on carbon, 10% weight Pd, approximately 3 g), and the slurry was subjected to hydrogen gas (40 to 50 psi) in a pressure reactor while heating (35° - 45°C) for up to 2 hours. The pressure reactor was cooled to room temperature, purged with nitrogen, and the catalyst was filtered off. The filtrate was concentrated under vacuum to a
30 smaller volume (approximately 50 mL), and THF (approximately 200 mL) was

added. The solution was concentrated until the residual water and methanol were removed (confirmed with GC-headspace and Karl Fisher test, respectively), and further concentrated to 60 mL as the final volume. The resulting slurry was granulated at 10°C for a minimum of 2 hour and filter. The solid collected was dried under full vacuum to yield the title compound (14 g) (VIII). MS (ESI+) for m/z 335 ($M/2+H$)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 4.71-4.59 (m, 2 H), 4.48 (br t, 1 H), 4.33 (d, 1 H), 4.27 (d, 1 H), 4.16 (br t, 1 H).

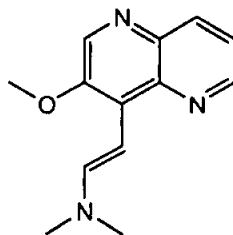
Preparation C

3-Hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde:



10

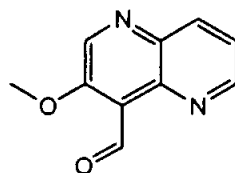
Step 1 (Enamine Formation): [(E)-2-(3-Methoxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl-vinyl)-dimethyl-amine.



To a 250 mL round-bottomed flask fitted with an overhead stirrer, reflux condenser, internal temperature probe, heating mantle and nitrogen inlet/outlet were charged 3-methoxy-4-methyl-[1,5]-naphthyridine (10.01g, 57.46 mmol), DMF (100 mL, 10 vol), DMF/DMA (13.73 g, 115.22 mmol) and potassium tert-butoxide (3.23 g, 28.78 mmol) and heated with stirring to 120°C for 20 hours. The reaction mixture was sampled by GCMS and found to contain 4% starting material and 96% product. The mixture was then cooled to 65°C and distilled under full vacuum to approximately 50 mL. This mixture was carried forward to the Step 2 oxidation. An analytical sample was obtained by filtration of the mixture. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.824 (1H, dd, J = 4.14, 2.07 Hz),

8.604 (1H, s), 8.315 (1H, d, J = 13.69 Hz), 8.207 (1H, dd, J = 8.71, 2.07 Hz), 7.434 (1H, dd, J = 8.29, 3.73 Hz), 6.209 (1H, d, J = 13.69 Hz), 4.083 (3H, s), 3.022 (6H, s).

5 Step 2 (Sodium Periodate Oxidation): 3-Methoxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde.



To a 250 mL round-bottomed flask fitted with an overhead stirrer, reflux condenser, internal temperature probe and nitrogen inlet/outlet was charged a slurry of sodium periodate (24.7 g, 115.48 mmol) in water (150 mL). The product mixture from the enamine formation in step 1 (~50 mL solution, theoretical 13.16 g, 57.40 mmol of the enamine) was charged to the periodate slurry resulting in an exotherm from 20°C to 50°C. The solution initially turned purple and then red/brown. The reaction mixture was cooled to 25°C and stirred for 2 hours and then sampled for completion by GCMS. Analysis indicated that no starting material remained and the product accounted for 82% of the mixture. The solids were filtered off and the cake washed with EtOAc (200 mL). The phases were split and the aqueous/DMF layer was extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic layers were then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum (40°C, 60 mbar) to a brown solid. The crude product was then taken back up in EtOAc (30 mL) and recrystallized at -10°C. The solid was filtered off, washed with cold EtOAc (5 mL) and dried to afford the desired product (5.34 g, 28.4 mmol, 49%). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz). δ 11.352 (1H, s), 9.094 (1H, s), 9.051 (1H, dd, J = 4.36, 1.86 Hz), 8.425 (1H, dd, J = 8.41, 1.55 Hz), 7.613 (1H, dd, J = 8.41, 4.05 Hz), 4.246 (3H, s).

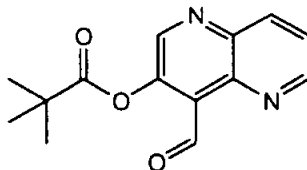
Step 3 (De-Methylation): 3-Hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde.

The product from Step 2 (50 g, 0.266 mol) was combined in a flask with LiCl (11.3 g), DMF (200 mL) and heated at reflux for 20 hours. The reaction mixture

was distilled under vacuum to about half of the original DMF volume. Water (250 mL) was then added (the lithium salt, the color and impurities were dissolved in water) followed by MeOH (1000 mL) and the product precipitated to provide 27.7 g (60% yield) of the title compound. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 10.045 (1H, s), 8.54-8.46 (1H, m), 8.46-8.40 (1H, m), 8.319 (1H, s), 7.56-7.46 (1H, m).

Preparation D

4-Formyl-1,5-naphthyridin-3-yl Pivalate



10 In a flask was added hydroxy aldehyde naphthyridine (10 g, 1.0 equiv), THF (100 mL), triethylamine (1 equivalent), and pivaloyl chloride (1 equivalent) at room temperature. The reaction was stirred for 1 hour. The reaction mixture was filtered through celite and rinsed with THF (20 mL). The filtrate and rinse were combined and stripped to a low stirrable volume.

15 Heptanes (200 mL) was added and the mixture was heated to reflux. The reaction mixture was cooled to 85°C and filtered hot. The flask was rinsed and filtered with hot heptanes (100 mL). The filtrate and rinse were combined and stripped to approximately 100 mL. The mixture was cooled in an ice bath and the product crystallized out. The product was filtered and rinsed with

20 heptane (20 mL), dried under vacuum and isolated to provide 9.6 g (65%) of the title compound. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11.32 (1H, s), 9.08 (1H, dd, $J = 4.15, 1.66$ Hz), 8.85 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J = 8.29, 1.66$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.71, 4.15$ Hz), 1.47 (9H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 27.32, 39.60, 124.48, 127.73, 137.77, 142.39, 142.47, 143.64, 149.00, 152.41, 176.39, 191.20.

25

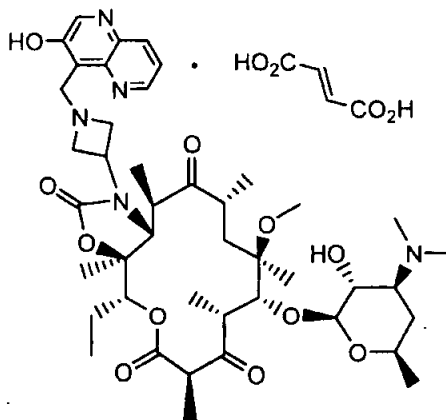
Examples

The present invention will be further illustrated by means of the following non-limiting examples.

51

Example 1

3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl)methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A Fumarate



5

3-Hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde (10 g, 57.6 mmol) and 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A dihydro-chloride (41 g, 55.3 mmol) were combined in THF (410 mL), then TEA (21.9 mL, 157 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 minutes, followed by the addition of pivalic acid (21.4 g, 210 mmol). The mixture was heated to reflux and approximately 600 mL of solvent was removed by concentration under atmospheric pressure to ensure complete removal of water (an additional 400 mL of anhydrous THF was added during the concentration). The mixture was then cooled to 20 - 25°C, and transferred to a reaction flask that contained sodium triacetoxyborohydride (55.5 g, 262 mmol), acetonitrile (164 mL) and ethyl acetate (1230 mL) at 20 - 25°C under agitation. After stirring for 30 minutes, 5% aqueous sodium bicarbonate (205 mL) was added. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (205 mL). The combined organic phases were treated with anhydrous magnesium sulfate (41 g), then active carbon (10.3 g) was added. The mixture was filtered, and fumaric acid (4.26 g, 36.7 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for a minimum of 48 hours. The product was collected by filtration and dried under vacuum at 35°C to yield 28.72 g (55.1%)



- 35 -

of the title compound. LCMS: Positive ion scan: 414 (M/2 + 1), 827 (M + 1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): [selected peaks only] □ 8.88 (m, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.30 (dd, J = 2, 9 Hz, 1H); 7.54 (m, 1H); 6.66 (s, 2H, fumarate olefin); 2.79 (s, 6H); 2.59 (s, 3H); 0.98 (d, J = 7 Hz, 3H); 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H).

5

Example 2

3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A (free base)

3-Hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde (11 g, 63 mmol) was
10 dissolved in anhydrous acetonitrile (1400 mL) in a 3-L 3-neck round bottom flask, followed by addition of triethylamine (44 mL, 316 mmol) and powdered molecular sieves (47 g, 4 Angstrom). The mixture was mechanically stirred at 50°C for 30 min, followed by addition of 3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A
15 dihydrochloride (46.8 g, 63.2 mmol). The resulting mixture was stirred for another 1 hr at 50°C, after which time it was cooled to room temperature, and treated carefully with sodium triacetoxyborohydride (67 g, 316 mmol), added in equal portions over a 40 min period. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Celite (50 g) and MeOH (800 mL) were subsequently
20 added to the reaction mixture, and the solids removed by filtration through a coarse-fritted funnel pre-packed with Celite, rinsed several times with MeOH (approximately 4 L). The organic filtrate was concentrated on a rotary evaporator to a smaller volume (approximately 200 mL), diluted with dichloromethane (400 mL), transferred to a beaker, treated with water (300 mL)
25 and cautiously treated with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (300 mL). The resulting solution was subsequently transferred to a separatory funnel and extracted with dichloromethane (5 x 600 mL, being careful to avoid pressure build up). The organic extracts were combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness in vacuo to give crude
30 product (56 g) as a brown solid. This solid was then dissolved in dichloromethane and chromatographed on silica gel, eluting isocratically with

53

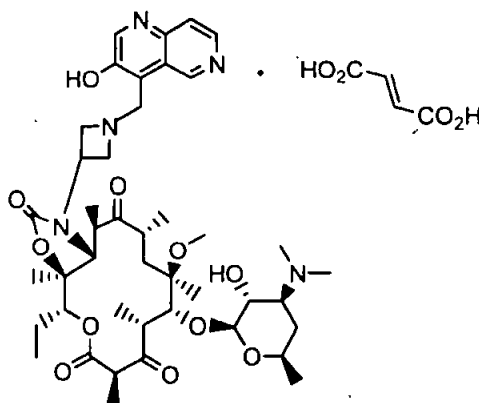
ethyl acetate/MeOH/concentrated aqueous ammonium hydroxide (89/10/1) to remove some of the colored impurities and achieve an enriched fraction. The enriched fraction was dried in vacuo, re-dissolved in dichloromethane, and then purified again on silica gel using a gradient elution of solvent A (ethyl acetate) and solvent mixture B (ethyl acetate/MeOH/concentrated aqueous ammonium hydroxide in a respective ratio of 89/10/1), starting with 100% solvent A and ending with a 95/5 ratio of solvent A to solvent mixture B. This resulted in approximately 23 g of purified title compound as a free base. LCMS: Positive ion scan: 414 ($M/2 + 1$), Negative ion scan: 825 ($M - 1$), 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): [selected peaks only] $\square$ 8.79 (m, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.22 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H); 7.37 (m, 1H); 4.87 (br d, 1H); 4.70 (m, 2H); 4.25 (t, $J = 8$ Hz, 2H); 2.65 (s, 3H); 2.23 (s, 6H); 0.98 (d, $J = 7$ Hz, 3H); 0.82 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

The following examples 3 to 10 may be similarly prepared by one skilled in the art using the methods described herein.

15

Example 3

3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A Fumarate



20

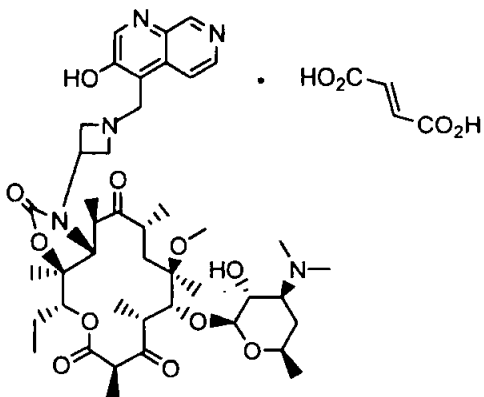
Same as procedure described in Example 1, but using 3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-carbaldehyde instead of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde, which may be made analogously.

SH

- 37 -

Example 4

3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-
(oxycarbonyl-(1-((3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-
imino)-erythromycin A Fumarate



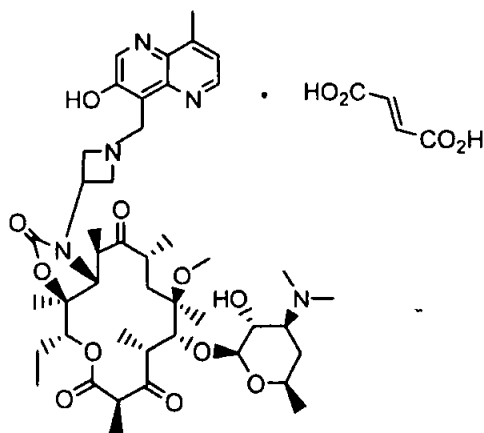
5

Same as procedure described in Example 1, but using 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-carbaldehyde instead of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde, which may be made analogously.

Example 5

10

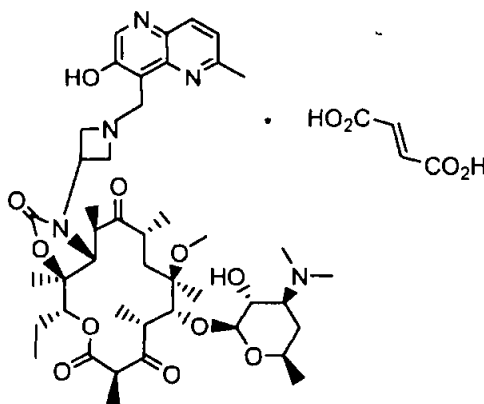
3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-
(oxycarbonyl-(1-((3-hydroxy-8-methyl-[1,5]-naphthyridin-4-yl)-methyl)-
azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A Fumarate



Same as procedure described in Example 1, but using 3-hydroxy-8-methyl-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde instead of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde, which may be made analogously.

Example 6

- 5 **3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((3-hydroxy-6-methyl-[1,5]-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A Fumarate**



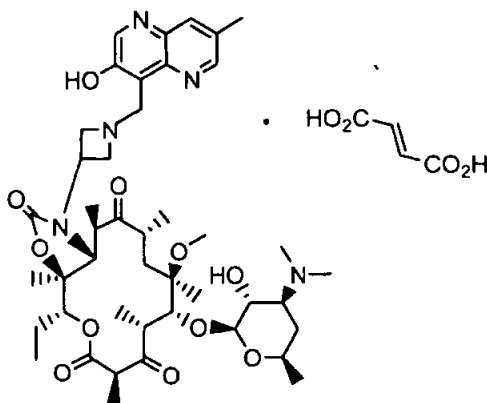
- Same as procedure described in Example 1, but using 3-hydroxy-6-methyl-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde instead of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde, which may be made analogously.

Example 7

- 15 **3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((3-hydroxy-7-methyl-[1,5]-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A Fumarate**

- 39 -

56

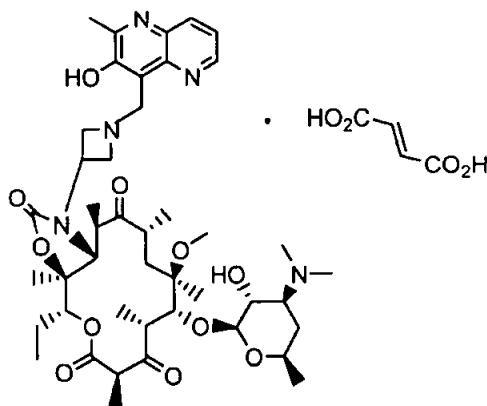


Same as procedure described in Example 1, but using 3-hydroxy-7-methyl-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde instead of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde, which may be made analogously.

5

Example 8

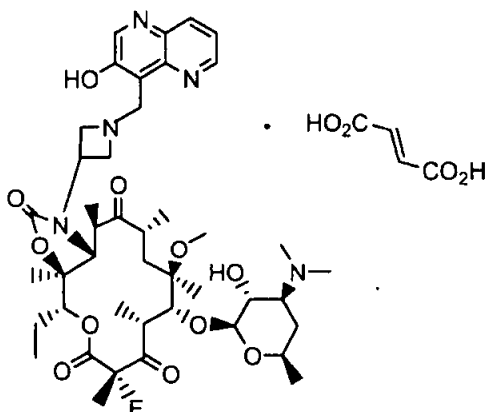
3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-((3-hydroxy-2-methyl-[1,5]-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A Fumarate



10 Same as procedure described in Example 1, but using 3-hydroxy-2-methyl-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde instead of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde, which may be made analogously.

Example 9

15 **2-Fluoro-3-descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-1-((3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A Fumarate**

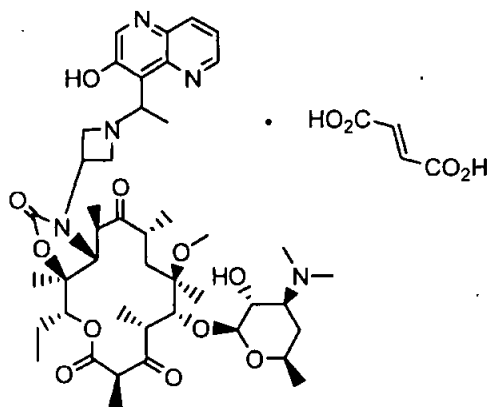


Same as procedure described to make Example 1, but first fluorinating C-2 of intermediate (VI) according to Scheme 2 and coupling (VIII)B to 3-Hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-carbaldehyde.

5

Example 10

3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-(1-(3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl)-ethyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A Fumarate



10

Analogous to Preparation 28 for Example 1.25 described in WO 2006/067589, published June 29, 2006, but using 1-(3-hydroxy)-[1,5]-naphthyridin-4-yl-ethanone instead of 1-[1,8]-naphthyridin-4-yl-ethanone.

Biological Properties

The compounds of Formula (I) are useful for the prevention and/or treatment of bacterial infections alone or in combination with other anti-bacterial agents.

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

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

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

59

pathogens that comprise the screening panel are shown in the tables below. In many cases, both the macrolide-susceptible parent strain and the macrolide-resistant strain derived from it are available to provide a more accurate assessment of the compound's ability to circumvent the resistance mechanism.

- 5 The assay is performed in microtiter trays and interpreted according to Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition (M7-A7) and Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 17th Informational Supplement (M100-S17), published by The Clinical and Laboratory Standards
- 10 Institute (CLSI) guidelines; the MIC is used to compare strains. Compounds are initially dissolved in DMSO as 40 mg/ml stock solutions.

<u>Strain Designation</u>	<u>Macrolide Resistance Mechanism(s)</u>
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1079	ermB
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1016	(susceptible)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1095	ermB
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1175	mefA
<i>Haemophilus influenzae</i> 1218	(susceptible)

- 15 Table 1 lists in vitro data demonstrating the antibacterial activity of Example 1 and comparative drugs erythromycin and telithromycin against key respiratory pathogens. Macrolides are used for short-term therapy (<10 days) for mild-to-moderate community-acquired pneumonia, and ≤ 5 days for acute exacerbations of chronic bronchitis, sinusitis, acute otitis media, and
- 20 tonsillitis/pharyngitis. Key pathogens in this group include *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*. MICs (Range, MIC₅₀, MIC₉₀) for Example 1 and comparator agents against these key pathogens is shown below. Example 1 has in vitro activity against macrolide-resistant strains of *S. pneumoniae* (ermB, mefA and ermB/mefA) that is comparable to

telithromycin. The activity of Example 1 against *S. pyogenes* strains containing *mefA* is similar to that of telithromycin. When MIC_{90s} against *ermB*-containing *S. pyogenes* isolates are compared, however, Example 1
5 demonstrated a 16-fold improvement over telithromycin. The MIC_{90s} of Example 1 and telithromycin against 82 telithromycin-sensitive *H. influenzae* strains were both 4 µg/mL. When evaluated against 12 telithromycin-intermediate *H. influenzae* isolates, the MIC_{90s} of Example 1 and telithromycin were both 8 µg/mL. Against *M. catarrhalis*, the in vitro activity of Example 1 is
10 slightly better than that of telithromycin (MIC₉₀ of 0.06 vs. 0.25 µg/mL, respectively).

Table 1. In vitro activity of Example 1 and comparator agents against selected human respiratory pathogens.

Organism (n)	Genotype	Compound	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> (34)	<i>ermB</i>	Example 1	$\leq 0.0625 - 2$	≤ 0.0625	1
		erythromycin	8 - >64	>64	>64
		telithromycin	$\leq 0.0625 - 1$	≤ 0.0625	0.5
<i>S. pneumoniae</i> (39)	<i>mefA</i>	Example 1	$\leq 0.06 - 1$	0.125	0.5
		erythromycin	2 - 16	8	16
		telithromycin	$\leq 0.06 - 0.5$	0.125	0.5
<i>S. pneumoniae</i> (45)	<i>ermB/mefA</i>	Example 1	$\leq 0.0625 - 1$	0.5	1
		erythromycin	16 - > 64	>64	>64
		telithromycin	$\leq 0.0625 - 1$	0.5	0.5
<i>S. pyogenes</i> (25)	<i>ermB</i>	Example 1	$\leq 0.06 - 4$	1	2
		amoxicillin	0.002 - 0.0156	0.0078	0.0078
		erythromycin	4 - >64	>64	>64
		telithromycin	$\leq 0.06 - 64$	8	32
<i>S. pyogenes</i> (23)	<i>mefA</i>	Example 1	0.5 - 1	0.5	1
		amoxicillin	0.004 - 0.03	0.008	0.016
		erythromycin	8 - 32	8	16
		telithromycin	0.25 - 2	0.5	0.5
<i>H. influenzae</i> (82)	Telithro- mycin (susceptible)	Example 1	1 - 8	2	4
		erythromycin	1 - 16	8	16
		telithromycin	0.25 - 4	1	4
<i>H. influenzae</i> (12)	Telithro- mycin (intermediate)	Example 1	4 - 8	4	8
		erythromycin	8 - 16	16	16
		telithromycin	8	8	8
<i>M. catarrhalis</i> (30)		Example 1	0.008 - 0.25	0.03	0.06
		erythromycin	0.03 - 1	0.25	0.25
		telithromycin	0.006 - 0.5	0.125	0.25

62

In vitro activity of Example 1 against atypical pneumonia pathogens

Macrolide class antibiotics have been the therapy of choice for pneumonias caused by organisms classified as atypical pathogens; including *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Mycobacterium avium*, and *C. pneumoniae*.

- 5 Table 2 shows the in vitro activity profile of Example 1 against one of these species (*L. pneumophila*). Example 1 demonstrated equivalent activity to azithromycin and telithromycin against ten isolates of *L. pneumophila*.

10 Table 2. In vitro antibacterial activity of Example 1 against an atypical pneumonia-causing pathogen.

Organism (n)	Genotype	Compound	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			Range	MIC50	MIC90
<i>L. pneumophila</i> (10)	NA	Example 1	0.008 – 0.03	0.016	0.03
		azithromycin	0.03 – 0.06	0.06	0.06
		telithromycin	0.016 – 0.03	0.016	0.016

- In some embodiments, compounds of the invention can be used against macrolide-resistant or multi-drug resistant bacterial strains. For example, in some embodiments, compounds of the invention exhibit favorable activity against resistant *S. pyogenes* strains, including methylation-based resistance such as *ermB*. Thus, the invention includes using the compounds to take advantage of such favorable properties.

20 In vitro assessment of human liver metabolism and CYP3A Inhibition

The compounds of Formula (I) of the present invention have highly desirable metabolic properties as determined by in vitro assessment of human liver metabolism and CYP3A Inhibition.

- 25 The 3-hydroxy substituted analog (Example 1) demonstrated a lower human liver microsomal (HLM) extraction ratio (ER) compared to the unsubstituted (Comparative Example A) or 3-bromine-substituted (Comparative Example B) analogs, disclosed as Examples 1.26 and 1.106, respectively, in WO 2006/067589, published June 29, 2006. Human liver microsomal extraction

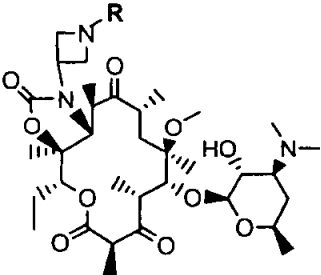
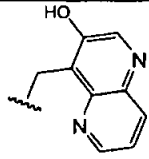
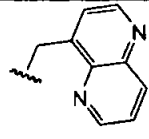
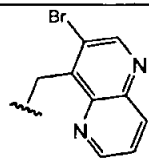
63

- 46 -

ratio is an indication of how quickly the compound is metabolized by drug metabolizing enzymes, especially cytochrome P450s in the human liver. Example 1 has a lower extraction ratio relative to Comparative Examples A and B, and hence would be expected to exhibit a lower clearance in humans and thus result in lower dose required for the same efficacy. The results are illustrated in Table 3 below in the column labeled "HLM ER".

Example 1 also demonstrated a decreased affinity for cytochrome P450 3A (CYP3A) compared to the unsubstituted (Comparative Example A) or bromine-substituted (Comparative Example B) analogs, as evidenced by its higher K_i value shown in Table 3 below. CYP3A is the major drug-metabolizing enzyme in human liver, catalyzing metabolism of an estimated 50% of all drugs. Inhibition of CYP3A can lead to drug-drug interactions. Most commercially available macrolides/ketolides are time-dependent inhibitors of CYP3A. Time-dependent inhibition (TDI) was assessed in vitro using human liver microsomes and a probe substrate for CYP3A activity (midazolam). Test compounds with lower K_i values and/or higher k_{inact} values have greater affinity for CYP3A and thereby greater potential for drug-drug interactions. As shown in Table 3, hydroxylation at the 3-position of the [1,5]-naphthyridine (Example 1) resulted in an approximately 10-fold increase in K_i in the CYP3A TDI assay compared to the unsubstituted (Comparative Example A) or bromine-substituted (Comparative Example B) analogs. The increased K_i observed for Example 1 results in a lower predicted fold change in area under the curve (AUC) for a co-administered CYP3A substrate compared to Comparative Examples A and B.

Table 3

			CYP3A Time-Dependent Inhibition		
Compound Name	R	HLM ER	K_i (μM)	k_{inact} (min^{-1})	Predicted fold-change in AUC of CYP3A substrate
Example 1		<0.32	24	0.024	1.3
Comparative Example A		0.70	2.0	0.028	5.4
Comparative Example B		0.91	2.8	0.029	4.2

The following assay procedures were used to determine the HLM ER (human liver microsomes extraction ratio) and CYP3A time-dependent inhibition for a representative example of a compound of Formula (I) of the invention and two comparative examples.

Assay Procedures for in vitro assessment of human liver metabolism and CYP3A Inhibition

HLM ER: (human liver microsomes extraction ratio). This assay measures clearance of compound over time in the human liver microsome

65

system due to NADPH-dependent oxidative metabolism. These data are used to estimate the human hepatic metabolic clearance for a given compound. The results can range from 0.32 to 0.99. A value of <0.32 represents the lower limit of the assay and would indicate a low clearance compound. Values in the
 5 range 0.33 to 0.70 indicate moderate clearance, and values >0.70 indicate high clearance.

Assay Procedure: Macrolide test compounds were incubated at a final concentration of 1 μ M in human liver microsomes (final CYP concentration = 0.50 μ M) in 0.1 M potassium phosphate buffer (pH = 7.4) at 37°C with 10 mM
 10 magnesium chloride (MgCl₂). The reaction mixture was pre-incubated at 37°C for 5 minutes before adding betanicotinamide adenine dinucleotide phosphate – reduced tetrasodium salt (NADPH) (1.0 mM). Aliquots of the incubation mixture were removed at 0, 5, 10, 20, 30 and 45 minutes. The aliquots were quenched in acetonitrile containing internal standard. Samples were centrifuged and the
 15 resulting supernatant analyzed by liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS/MS), with a Sciex API4000 using multiple reaction monitoring optimized for each test compound. The ratios of the peak area response of test compound to that of the internal standard were used to calculate the rate of disappearance.

20 The first order disappearance rate constant was determined for each incubation by plotting natural log (LN) substrate concentration (peak area ratio, drug/internal standard) against incubation time and determining the slope of the regression line (k), using data where an accurate first order decay curve could be obtained. Predicted hepatic clearances (CL_H) and extraction ratios were
 25 calculated according to the following equations:

$$t_{1/2} = \frac{\text{LN}(2)}{-k}$$

$$\text{CL}'_{\text{int}} = \frac{\text{LN}(2)}{t_{1/2} \text{ (min)}} \times \frac{21 \text{ g liver}}{\text{kg of BW}} \times \frac{\text{mL incubation}}{\text{mg of microsomal protein}} \times \frac{45 \text{ mg microsomal protein}}{\text{g of liver}}$$

30



$$CL_H = \frac{Q_H \cdot CL'_{int}}{Q_H + CL'_{int}}$$

$$\text{Extraction Ratio (ER)} = CL_H/Q_H$$

where the following constants were:

- 5 - Liver Weight = 21 g/kg [human]
- Microsomal Protein in Incubation = 1.52 mg/mL
- Liver Protein = 45 mg/g [human]
- Liver Blood Flow (QH) = 20 mL/min/kg [human]

10 CYP3A Time-Dependent Inhibition: This assay measures the ability of the test compound to inhibit CYP3A in a preincubation time dependent manner. Most marketed macrolides and ketolides are time-dependent inhibitors of CYP3A, a property that can result in drug-drug interactions with CYP3A substrates. This assay measures the potency of the test compound for
15 inhibition of CYP3A (K_i) and the rate of inactivation of CYP3A (k_{inact}). These 2 parameters can be used in conjunction with the estimated human efficacious concentration of the test compound to predict potential for drug-drug interactions in humans.

Assay Procedure: Primary incubation: Pooled human liver microsomes
20 (0.5 μ M final CYP concentration) were preincubated in the presence of a NADPH regenerating system [containing β -NADP-Na (0.54 mM), $MgCl_2$ (11.5 mM), dl-isocitric acid (6.2 mM), and isocitric dehydrogenase (0.5 units/mL)] in 100 mM KH_2PO_4 , pH 7.4, at 37°C open to air in a 0.7 mL total volume. After 5 minutes, aliquots (7 μ L) of
25 test compound (100X stocks in DMSO: to yield final concentrations of 0, 1, 5, 10, 50 or 100 μ M) were added. Aliquots (36 μ L) of the primary incubation mixture were removed at time 0, 5, 10, 20, and 30 minutes, and transferred to secondary incubations, as described below.

Secondary incubation: Secondary incubations containing midazolam (30
30 μ Mfinal) and NADPH-regenerating system (as described above for primary

67

incubation) were carried out in triplicate in 100 mM KH₂PO₄, pH 7.4, at 37 °C open to air in a 0.7 mL total volume. Reactions were initiated by addition of 36 µL primary incubation mixture, and were incubated for a total reaction time of 4 minutes. Reaction velocity had previously been confirmed to be linear for the 4-minute reaction time at a CYP concentration of 0.025 µM. After the 4-minute reaction time, 100 µL of reaction mixture was quenched with 300 µL of ice-cold acetonitrile with internal standard. The acetonitrile solutions were vortexed and centrifuged and the resulting supernatant was assayed for 1'-hydroxymidazolam formation by LC/MS/MS using a Sciex API4000 with multiple reaction monitoring. The ratios of the peak area response of analyte (1'-hydroxymidazolam) to that of the internal standard were used for quantification.

The formation of 1'-hydroxymidazolam as a function of preincubation time and test compound concentration was determined. Data were converted to percent remaining activity by setting the amount of 1'-hydroxymidazolam formed at the zero preincubation time to 100 percent. The natural log (Ln) of the percent remaining activity was plotted for each test compound concentration as a function of preincubation time, and the rate of inactivation (k_{obs}) for each concentration was determined by calculating the slope of the linear portion of the percent remaining activity curve. A plot of k_{obs} versus concentration was then generated, and K_i and k_{inact} parameters were calculated by nonlinear regression of this plot using a 3-parameter hyperbolic fitting program (SigmaPlot v 8.0). Estimation of the effect of time-dependent inhibition on in vivo CYP3A activity was assessed by incorporating the in vitro K_i and k_{inact} parameters into the following steady state equation, as described by Mayhew et al. *Drug Metab Dispos.*, 28(9):1031-7 (2000).

$$\frac{AUC_{inh}}{AUC} = \frac{k_{deg} + \frac{[I] \times k_{inact}}{[I] + K_i}}{k_{deg}}$$

The terms are defined as described below:

68

- 51 -

AUC_{inh}/AUC (aka "Predicted Fold Change in AUC") is the ratio of area under the plasma concentration-time curve in the presence of inhibitor (AUC_{inh}) and AUC in the absence of inhibitor, for a coadministered drug that is eliminated exclusively by CYP3A metabolism.

- 5 k_{deg} represents the estimated in vivo degradation rate constant of CYP3A. A value of 0.0005 min^{-1} ($t_{1/2}$ approximately 23 hours) is used.

k_{inact} represents the maximal rate of inactivation, determined in vitro.

K_i represents the concentration of inhibitor leading to 50% of maximal inactivation, determined in vitro.

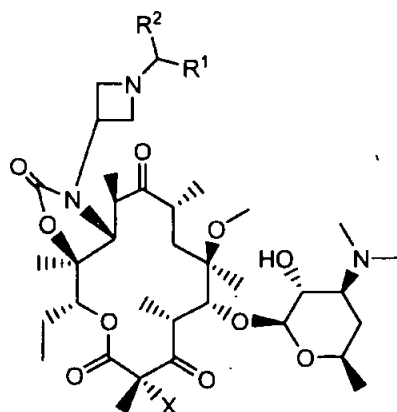
- 10 $[I]$ represents predicted free steady state average concentration of inhibitor in vivo. The value of $[I]$ is estimated at $0.17 \text{ } \mu\text{M}$, which is the estimated efficacious unbound steady state average concentration for a ketolide.

6d

What is claimed is:

1. A compound of the Formula (I);

5



(I)

wherein R¹ is selected from the group consisting of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl,

- 10 3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl, and 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl wherein said 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl, 3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl, and 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl are optionally substituted by a group selected from the group consisting of (C₁-C₃)alkyl, cyclopropyl, and cyclobutyl;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, and ethyl;

15 and

X is hydrogen or fluorine;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl.

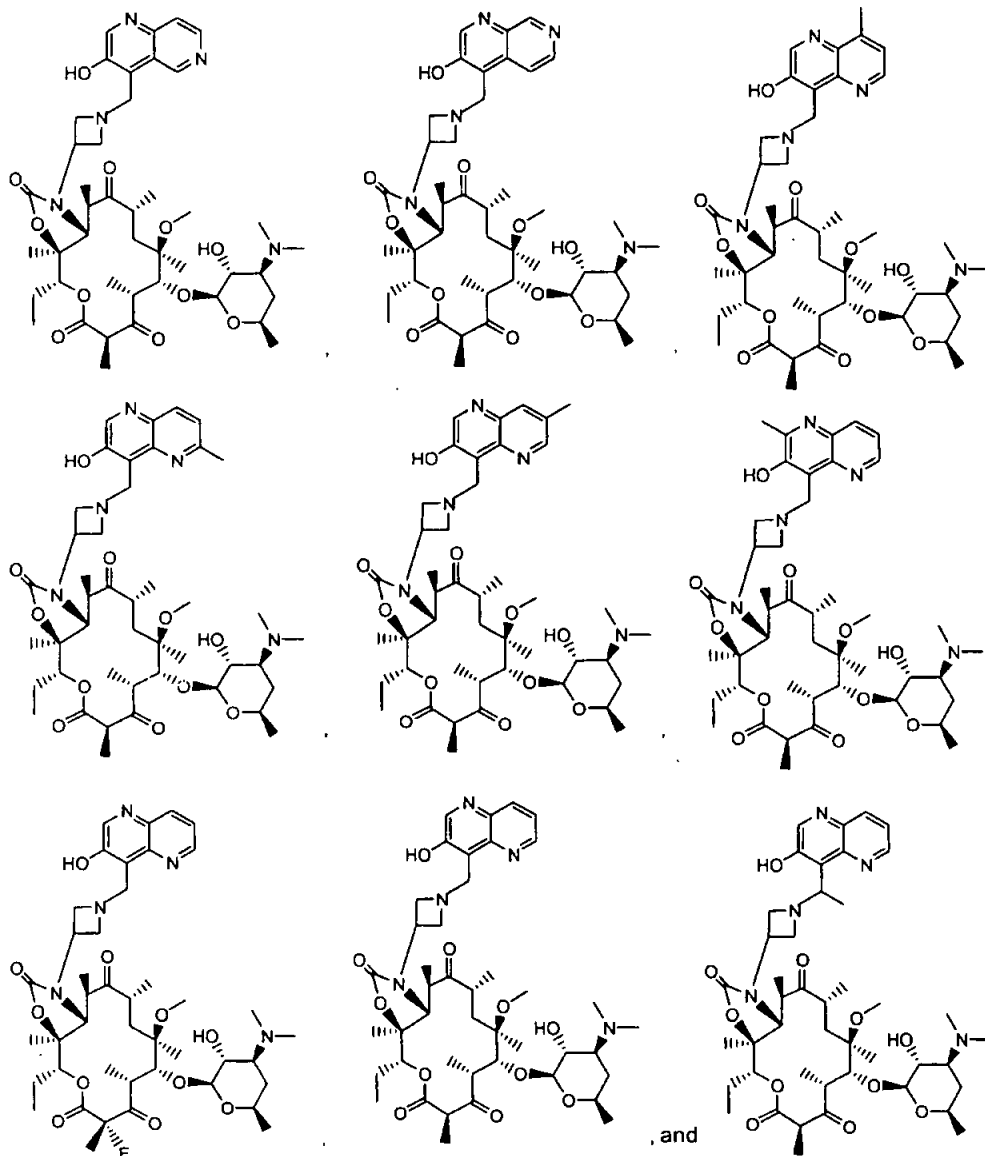
20

3. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is 3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl.



4. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl.
5. The compound according to claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl, 3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl, and 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl is substituted by methyl.
6. The compound according to claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^2 is hydrogen.
7. The compound according to claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^2 is methyl.

8. A compound selected from the group consisting of:

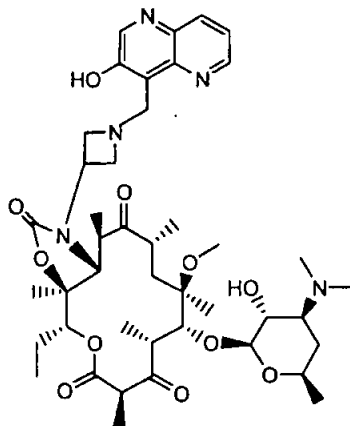


5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

72

- 55 -

9. The compound of claim 8, which is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

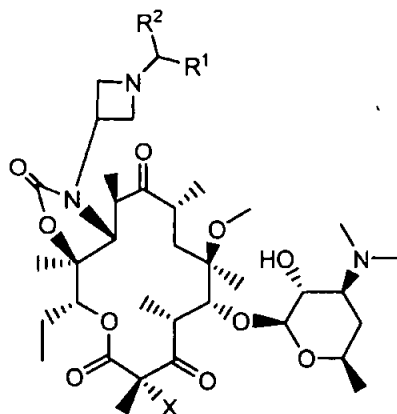
5 10. A pharmaceutical composition comprising the compound of claims 1 to 9, or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 11. A method for the treatment of a bacterial infection in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof of claims 1 to 9 that is effective in treating a bacterial infection.

15 12. A method of treating infection caused by at least one of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, or *Moraxella catarrhalis* comprising administering a therapeutically effective amount of the compound of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof of claims 1 to 9 to a mammalian subject in need thereof.

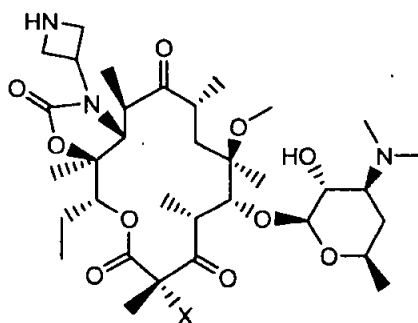
23

13. A method of making a compound of Formula (I),



(I)

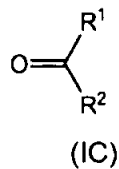
or pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising a first step of reacting a compound of Formula (VIII),



(VIII)

5

with a compound of Formula (IC),



(IC)

in the presence of an acid catalyst and a polar aprotic solvent to form an admixture;

10

and a second step of treating said admixture with a reducing agent;

wherein R¹ is selected from the group consisting of 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl,

3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl, and 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl wherein said 3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl, 3-hydroxy-[1,6]-naphthyridin-4-yl, and 3-hydroxy-[1,7]-naphthyridin-4-yl are optionally substituted by a group selected from the group consisting of (C₁-C₃)alkyl, cyclopropyl, and cyclobutyl;

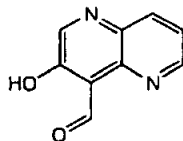
5 R² is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, and ethyl; and

X is hydrogen or fluorine.

14. 3-Descladinosyl-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl-(1-((3-hydroxy-[1,5]-naphthyridin-4-yl)-methyl)-azetidin-3-yl)-imino)-erythromycin A fumarate.

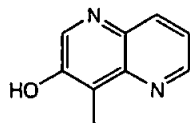
10

15. A method of making a compound of Formula (C),



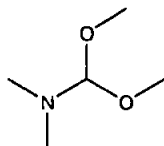
(C)

comprising a first step reacting a compound of Formula (IX),



(IX)

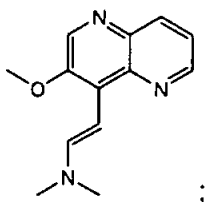
with a compound of Formula (X),



(X)

in the presence of a base to make a compound of Formula (XI),

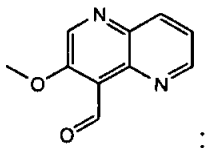
- 58 -



(XI)

a second step of reacting a compound of Formula (XI) with sodium periodate in water to form a compound of Formula (XII),

5



(XII)

and a third step of reacting a compound of Formula (XII) in LiCl or HCl to
10 form a compound of Formula (C).

MACRÓLIDOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos macrólidos y su uso como un agente antibacteriano y antiprotozoario en animales, incluyendo seres humanos. La invención también se refiere a procedimientos de preparación de compuestos, intermedios útiles en la preparación de los compuestos, y las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. La presente invención además incluye procedimientos de tratamiento y / o prevención de enfermedades, por ejemplo, infecciones bacterianas y / o protozoarias (o para otras indicaciones, por ejemplo, cáncer, inflamación, o aterosclerosis), mediante la administración de los compuestos y composiciones a sujetos en necesidad de tal tratamiento.

Antecedentes de la invención

Los macrólidos, incluyendo cetólidos, se conocen en general como una clase que posee actividad antibacteriana en muchos casos. Aunque no se limita a la presente invención, se cree que el macrólido se une a una subunidad del ribosoma bacteriano, dando como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas. De este modo, al menos en términos generales, se conoce la actividad de y mecanismo de acción de la eritromicina, claritromicina, y otros macrólidos, aunque la presente invención no está unida o limitada por ninguna teoría.

La eritromicina y claritromicina son macrólidos bien conocidos. Se han preparado otros compuestos macrólidos basados en eritromicina, por ejemplo, mediante la introducción de modificaciones en diversas posiciones de

eritromicina o claritromicina, por ejemplo, como en los documentos:
US4331803; US4474768; US4517359; US5523399; US5527780; US5635485;
US5804565; US6020521; US6025350; US6075133; US6162794; US6191118;
US6248719; US6291656; US6437151; US6472371; US6555524;
5 US2002/0052328; US2002/0061856; US2002/0061857; US2002/0077302;
US2002/0151507; US2002/0156027; US2003/0100518; US2003/0100742;
US2003/0199458; US2004/0077557; US2006/0135447; WO99/11651;
WO99/21866; WO99/21869; WO99/35157; EP1114826; y Tanikawa et al., *J.
Med. Chem.*, 46:2706 - 2715 (2003). Se citan a continuación publicaciones
10 relevantes adicionales. Éstos y todos los documentos citados en el presente
documento se incorporan en su totalidad por referencia en el presente
documento para todos los propósitos, incluyendo las enseñanzas,
modificaciones, y procedimiento (s) de modificación de las posiciones sujeto en
los anillos de macrólidos en diversas combinaciones. De este modo, los
15 derivados pueden incluir, por ejemplo, modificaciones en las posiciones de
eritromicina C-2, C-3, C-6, C-9, C-10, C-11, C-12, y C-13, etc., y derivados de
azalido correspondientes.

Existe una continua necesidad de nuevos macrólidos, tales como
cetólidos, en respuesta a la aparición creciente de organismos resistentes, para
20 mejorar la seguridad, y para mejorar el espectro de actividad, entre otras
razones.

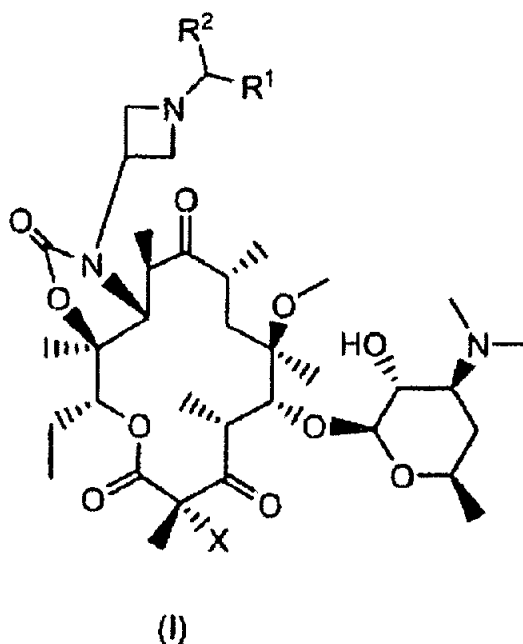
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de la fórmula (I),
25 su preparación e intermedios útiles, sus composiciones farmacéuticas, y

78

procedimientos de tratamiento y prevención de infecciones bacterianas con ellos. En muchas realizaciones los compuestos son activos y eficaces contra los organismos que son resistentes a otros antibióticos, incluyendo otros macrólidos.

- 5 En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



- 10 en la que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-ilo, 3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo, y 3-hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-ilo, en la que dichos 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-ilo, 3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo, y 3-hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-ilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado
15 entre el grupo constituido por alquilo (C₁ - C₃), ciclopropilo, y ciclobutilo;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, y etilo;

y

X es hidrógeno o flúor;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

5

En una realización R^1 es 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-ilo. En otra realización R^1 es 3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo. En otra realización R^1 es 3-hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-ilo.

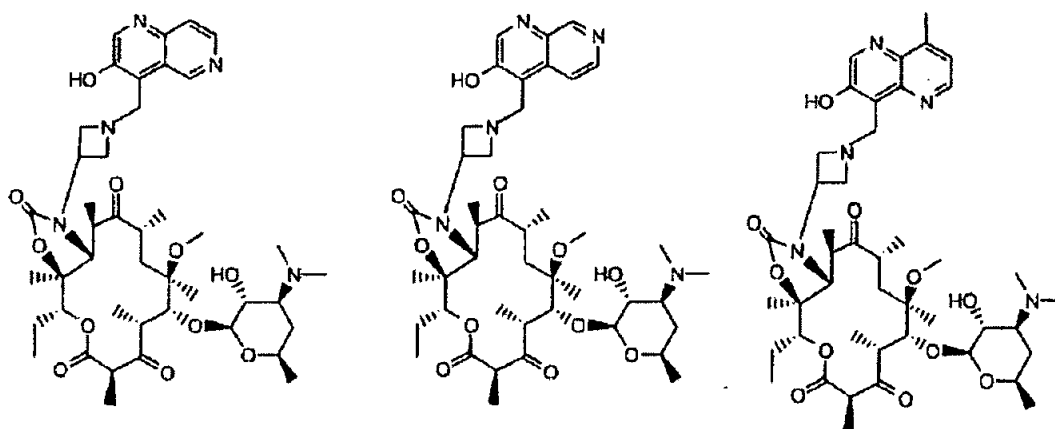
En una realización R^1 está sustituido con metilo. En otra realización R^1 está sustituido con etilo. En otra realización R^1 está sustituido con propilo. En otra realización R^1 está sustituido con ciclopropilo. En otra realización R^1 está sustituido con ciclobutilo.

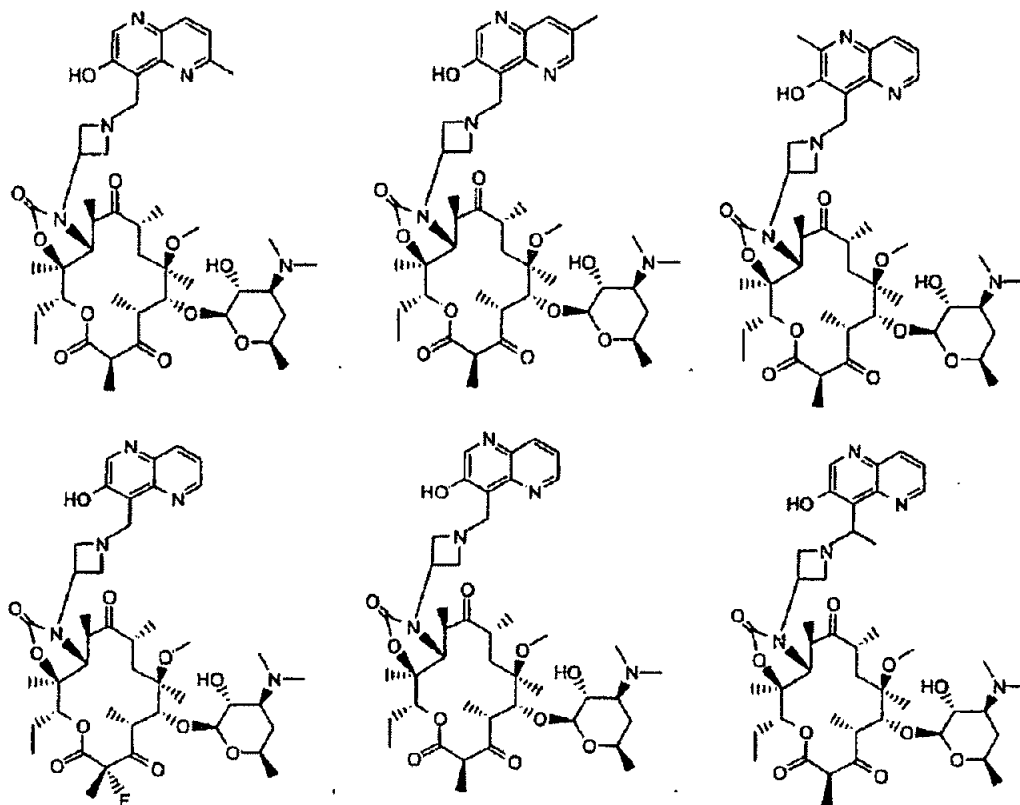
En una realización R^2 es hidrógeno. En otra realización R^2 es metilo. En otra realización R^2 es etilo.

15 En una realización X es hidrógeno. En otra realización X es flúor.

En una realización R^1 es 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-ilo, R^2 es hidrógeno, y X es hidrógeno; o su sal farmacéuticamente aceptable.

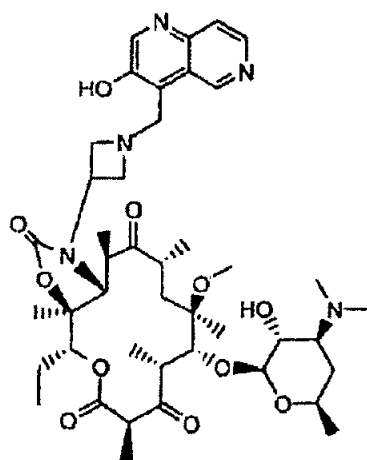
Los ejemplos de los compuestos específicos de la Fórmula (I) incluyen:





y sus sales farmacéuticamente aceptables.

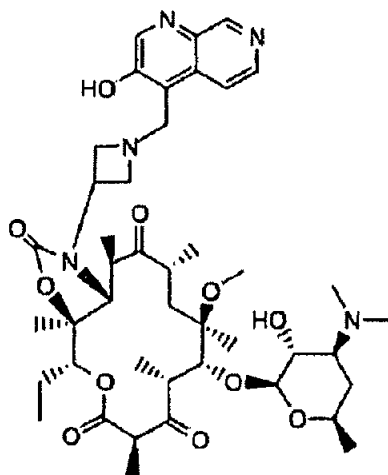
5 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es





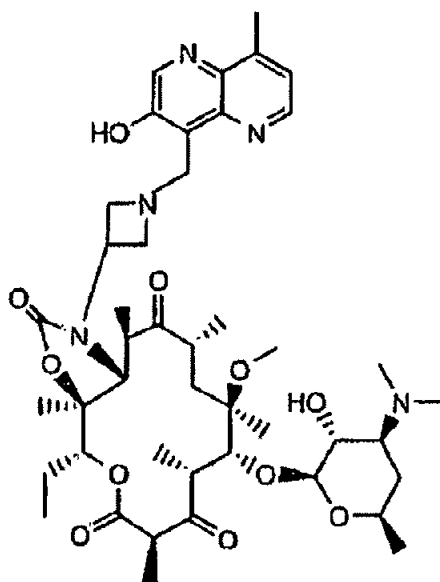
o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es



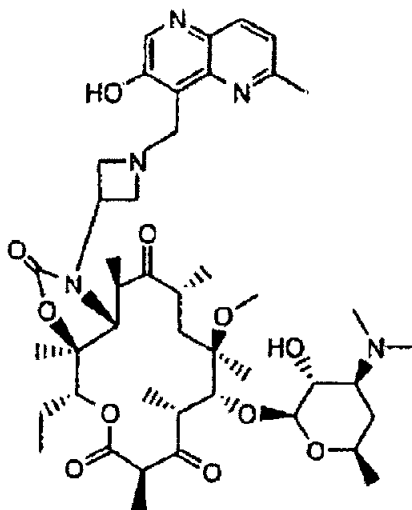
5 o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es



o su sal farmacéuticamente aceptable.

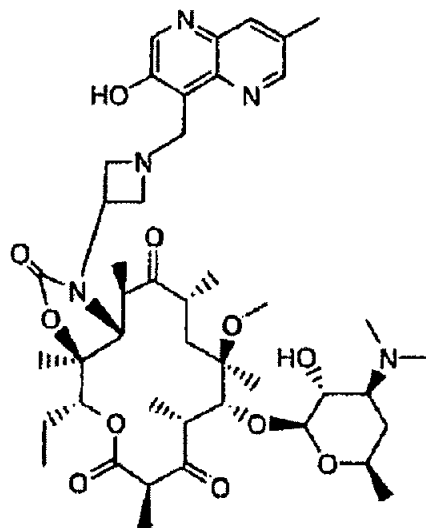
En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es



o su sal farmacéuticamente aceptable.

5

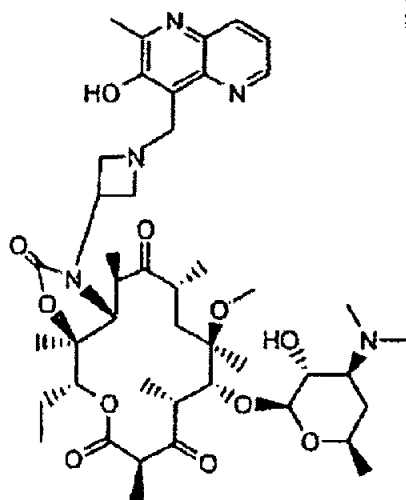
En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es



o su sal farmacéuticamente aceptable.

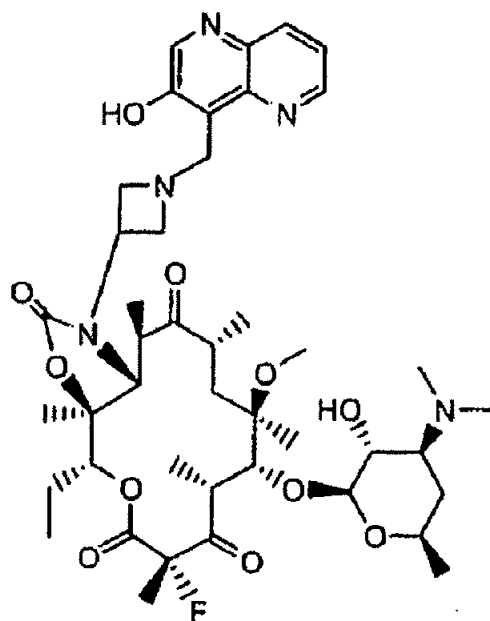
10

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es



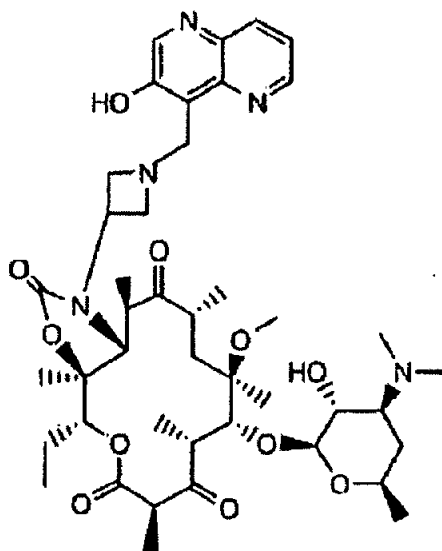
o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es



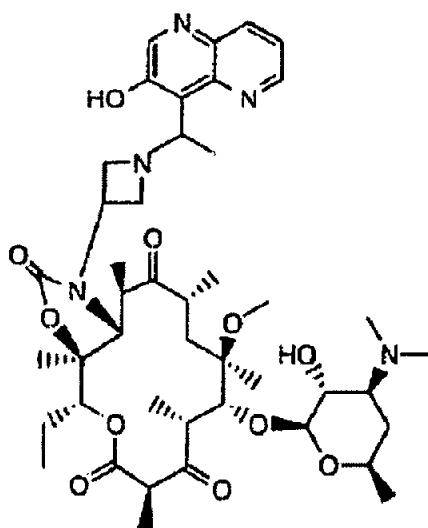
o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es



o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es



5

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I) es fumarato.

En otra realización de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable



de las estructuras específicas de un compuesto de Fórmula (I) mostrada anteriormente es fumarato.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I), o su sal
5 farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) que
10 es eficaz en el tratamiento de una infección bacteriana. En una realización la infección bacteriana se selecciona entre el grupo constituido por infecciones del tracto respiratorio de origen comunitario (RTI), neumonía bacteriana de origen comunitario (CAP), exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (AECB), sinusitis y faringitis. En otra realización la infección bacteriana es infecciones
15 del tracto respiratorio de origen comunitario (RTI). En otra realización la infección bacteriana es neumonía de origen comunitario (CAP). En otra realización la infección bacteriana es exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (AECB). En otra realización la infección bacteriana es sinusitis. En otra realización la infección bacteriana es faringitis.

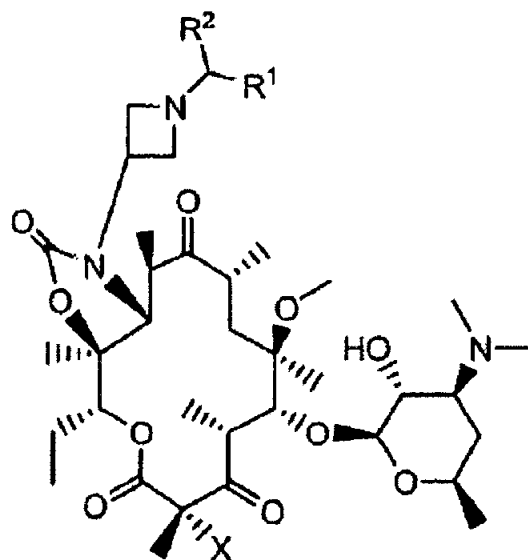
20 La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de infección bacteriana que es resistente a claritromicina que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto mamífero en necesidad del mismo.

25 La presente invención también se refiere a un procedimiento de

tratamiento de infección por al menos uno de *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus pneumoniae* que es resistente a claritromicina que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto mamífero en
5 necesidad del mismo.

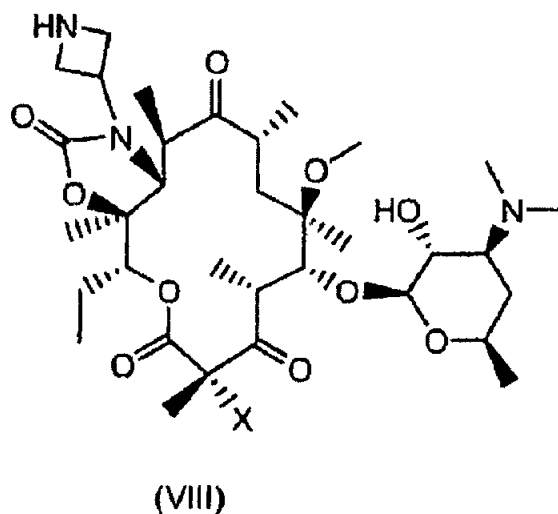
La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de infección causada mediante al menos uno de *S. pyogenes* o *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Moraxella catarrhalis* que comprende
10 la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto mamífero en necesidad del mismo.

La invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (I).

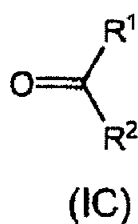


(I)

o su sal farmacéuticamente aceptable, que comprende una primera etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII),



con un compuesto de fórmula (IC),



5

en la presencia de un catalizador ácido y un disolvente aprótico polar para formar una mezcla;

y una segunda etapa de tratamiento de dicha mezcla con un agente reductor;

en la que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-ilo,

3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo y 3-hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-ilo en la que dichos 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-ilo, 3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo, y 3-hidroxi-

[1,7]-naftiridin-4-ilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre el grupo constituido por alquilo ($C_1 - C_3$), ciclopropilo, y ciclobutilo;

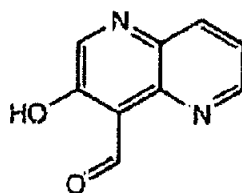
R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, y etilo;

X es hidrógeno o flúor.

- 5 En una realización, dicho catalizador ácido se selecciona entre el grupo constituido por ácido piválico, ácido isobutírico, ácido 2,2- dimetilbutanoico, y ácido 2-fenilpropanoico; dicho disolvente aprótico polar se selecciona entre el grupo constituido por tetrahidrofurano (THF), 2-metil THF, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, y las mezclas de los mismos; y dicho agente
- 10 reductor se selecciona entre el grupo constituido por triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, e hidrógeno con un catalizador metálico. En una realización el catalizador metálico se selecciona entre iridio sobre carbono o platino sobre carbono.

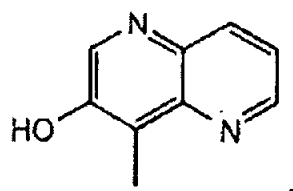
- En una realización, dicho catalizador ácido es ácido piválico y dicho
- 15 agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio.

La invención también se dirige a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (C),



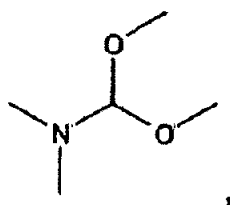
(C)

- que comprende una primera etapa de hacer reaccionar un compuesto de
- 20 Fórmula (IX),



(IX)

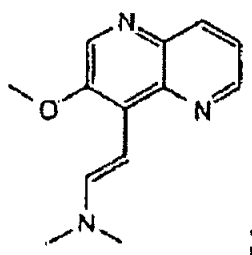
con un compuesto de Fórmula (X),



(X)

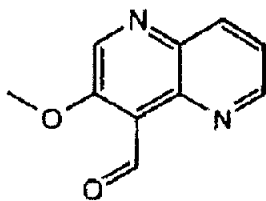
5

en la presencia de una base para preparar un compuesto de Fórmula (XI),



(XI)

una segunda etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XI)
 10 con peryodato de sodio en agua para formar un compuesto de Fórmula (XII),



(XII)

y una tercera etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XII) en LiCl o HCl para formar un compuesto de Fórmula (C).

5 La presente invención incluye procedimientos de tratamiento del cuerpo de un animal humano o no humano, por ejemplo, para combatir o tratar (incluyendo prevención) infecciones bacterianas o protozoarias, que comprenden la administración a sujetos de una cantidad útil o eficaz de un compuesto de la invención, que incluye su sal o solvato fisiológicamente
10 aceptable, y que incluye composiciones.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con otros ingredientes activos como se desea para lograr la terapia de combinación para más de una afección o diana biológica. Por ejemplo, los compuestos se pueden combinar con otros compuestos antiinfecciosos o agentes que incrementan la
15 eficacia u otras propiedades de compuestos antiinfecciosos, por ejemplo, inhibidores de eflujo.

Los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar un paciente que sufre un trastorno tal como, por ejemplo, una infección bacteriana.

Como se usa en el presente documento el término "paciente" se refiere a
20 un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano, perro, gato, caballo, cerdo, vaca, y similares. En una realización, el paciente es un ser humano.

al

Las infecciones bacterianas susceptibles al tratamiento mediante los compuestos de Fórmula (I), las composiciones farmacéuticas y procedimientos de la presente invención incluyen las provocadas por un amplio intervalo de patógenos, tales como, pero sin limitación a *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*,
5 *H.influenzae*, y *M. catarrhalis*. En una realización los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de aislamientos resistentes a macrólidos de *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar estafilococos y estreptococos resistentes a macrólidos. En realizaciones adicionales, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el
10 tratamiento de *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. En otras realizaciones de la presente invención los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de otros estreptococos (Lancefield grupos B, C, D y G) y *Legionella pneumophila*.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser útiles para el tratamiento de
15 infecciones del tracto respiratorio de origen comunitario (RTI). Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de patógenos respiratorios tanto sensibles como resistentes a múltiples fármacos (MDR) que son comúnmente de origen comunitario, incluyendo *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H.influenzae*, y *M. catarrhalis*.

20 La invención también se refiere a las composiciones de la invención que comprenden cualquier combinación de uno o más compuestos de Fórmula (I) y al menos un ingrediente adicional (de aquí en adelante "las composiciones de la invención"). En una realización, la composición de la invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) de la
25 invención.

Los ejemplos no limitantes de al menos un ingrediente adicional incluyen impurezas (por ejemplo, los intermedios presentes en los compuestos no refinados de Fórmula (I), agentes activos o farmacéuticos como se describe más adelante (por ejemplo, otro agente antibacteriano), excipientes farmacéuticamente aceptables, o uno o más disolventes (por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento).

Las composiciones de la invención que son adecuadas para la administración a un paciente en necesidad del mismo (por ejemplo, un ser humano) también se denominan en el presente documento "composiciones farmacéuticas de la invención".

La composición farmacéutica puede estar en cualquier forma adecuada para la administración a un paciente. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la administración oral tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, y suspensión; para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril; para la administración tópica como una pomada o crema; o para la administración rectal en forma de un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración individual de las dosificaciones precisas.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de los compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilen glicol o dextrosa. Tales formas de dosificación se pueden tamponar de manera adecuada, si se desea.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención puede

estar en la forma de una forma de dosificación oral. Los ejemplos no limitantes de las formas de dosificación oral incluyen, por ejemplo, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, pastillas, trociscos, sobres, polvos, jarabes, elixires, soluciones y suspensiones, y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

En otra realización, la composición farmacéutica de la invención también se puede administrar directamente al tracto gastrointestinal del paciente mediante un tubo nasogástrico.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares pueden contener los excipientes seleccionados entre aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina, goma arábiga, goma de tragacanto, o almidón de maíz; cargas tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, glicina y almidón; disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos; lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco; y edulcorantes tales como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Se pueden presentar otros diversos materiales como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos se pueden revestir con goma laca, azúcar o ambas.

En el caso de las suspensiones orales y bolsitas pediátricas, estos excipientes pueden comprender adyuvantes de suspensión tales como goma

de xantano o hidroxipropilmetilcelulosa, deslizantes tales como sílice coloidal, diluyentes y agentes de carga tal como dióxido de silicio, aromatizantes tales como goma de mascar, naranja, plátano, frambuesa y jarabe dorado o las mezclas de los mismos, edulcorantes tales como aspartamo o azúcar, y estabilizantes tales como ácido succínico. Las formulaciones en polvo o granulares, tales como formulaciones pediátricas en suspensión y sobres, se pueden fabricar usando las técnicas que en general son convencionales en el campo de la fabricación de formulaciones farmacéuticas y en la fabricación de formulaciones secas para la reconstitución en tales suspensiones. Por ejemplo, una técnica adecuada es la de la mezcla de ingredientes en polvo seco o granulados.

Los compuestos de Fórmula (I), se pueden usar, en una realización, para tratar una diversidad de infecciones de origen hospitalario y comunitario tales como infecciones del tracto respiratorio, quirúrgicas, del sistema nervioso central, gastrointestinales, genitourinarias, ginecológicas, de piel y tejido blando, y oculares y neumonía de origen comunitario en seres humanos (de aquí en adelante "las infecciones").

En una realización, la infección se selecciona entre el grupo constituido por exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis, otitis media, absceso del cerebro, faringitis, meningitis, infecciones del tracto urinario no complicadas / complicadas, pielonefritis, neumonía de origen hospitalario, neumonía de origen comunitario, profilaxis quirúrgica, infecciones de la piel y de las estructuras de la piel no complicadas / complicadas, infecciones intraabdominales, prostatitis, infecciones obstétricas y ginecológicas, infecciones óseas y de las articulaciones, pie diabético, y bacteremia.

En otra realización, la infección se selecciona entre el grupo constituido por infecciones de tracto urinario complicadas y no complicadas, infecciones de la piel y de la estructura de la piel complicadas, infecciones diabéticas del pie, neumonía de origen comunitario, neumonía de origen hospitalario, infecciones
5 intraabdominales, e infecciones obstétricas y ginecológicas.

En una realización particular la infección es otitis media. En otra realización específica, la infección es infecciones de la piel y de la estructura de la piel complicadas.

La cantidad mínima de los compuestos de la Fórmula (I) a administrar es
10 una cantidad terapéuticamente eficaz. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto que previene la aparición de, alivia los síntomas de, detiene la progresión de, y / o elimina una infección bacteriana en un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Típicamente, una dosis diaria eficaz (es decir, la dosificación total
15 durante aproximadamente 24 horas) de los compuestos de la Fórmula (I) de la invención para adultos está aproximadamente entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 6000 mg de los compuestos de la Fórmula (I); en otra realización, una dosis diaria eficaz está entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 6000 mg; y en otra realización, una dosis diaria eficaz está
20 entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 4000 mg. Esta dosis diaria se administra durante un período de aproximadamente una semana a aproximadamente dos semanas. En algunos casos, puede ser necesario usar las dosificaciones fuera de estos límites.

Los compuestos de la Fórmula (I) de la invención se pueden administrar
25 en combinación con uno o más agentes medicinales o farmacéuticos

ab

adicionales ("el agente activo adicional"). Tal uso de los compuestos de la Fórmula (I) en combinación con un agente activo adicional puede ser para uso simultáneo, separado o secuencial.

En una realización, el agente activo adicional es un agente
5 antibacteriano. Los ejemplos no limitantes de agentes útiles antibacterianos incluyen: β -lactamas tales como penicilinas (por ejemplo, amoxicilina y ampicilina), cefalosporinas (por ejemplo, cefipime cefditoren pivoxil (Spectracef®), cefalotin, cefaclor o cefixime, inhibidores de la β -lactamasa y las combinaciones de los inhibidores de la β -lactama / β -lactamasa tales como
10 sulbactam, ácido clavulánico, tazobactam y piperacilina-lactobactama (Zosyn®); macrólidos tales como azitromicina, eritromicina, o claritromicina; y fluoroquinolonas tales como norfloxacin, ciprofloxacina, levofloxacina (Levaquin®), moxifloxacina (Avelox®), o enoxacin. Otros ejemplos no limitantes de agentes antibacterianos adicionales se pueden encontrar en Walsh y Wright,
15 *Chemical Reviews* 105 (2): 391 - 394 (2005), y Bush et al., *Current Opinión in Microbiology*, 7: 466 - 476 (2004).

En tanto en cuanto los antibióticos macrólidos se ha mostrado que tienen efectos anti-inflamatorios (Véase, por ejemplo, Scaglione et al., *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 41, Suplemento B: 47 - 50 (1998) y Tanaro et
20 al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 292: 156 - 163(2000)), otros usos potenciales para los compuestos de Fórmula (I) pueden incluir la amortiguación de las respuestas inmunes en enfermedades inflamatorias que incluyen artritis reumatoide. Aunque el mecanismo de acción de esta actividad antiinflamatoria no está claro, una evidencia reciente sugiere
25 que los agentes tales como hidroxiclороquina que incrementan el pH de los

compartimentos endosomales tienen la capacidad de inhibir alguna señalización del receptor de tipo Toll (TLR). Se puede concebir que los macrólidos también pueden poseer esta propiedad y como tal, pueden ser útiles como antagonistas de TLR 7, 8 ó 9 (Kyburz et al., *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2: 458 - 459 (2006)).

En una realización el uno o más agentes activos adicionales, cuando se usan, se administran antes de la administración de un compuesto de Fórmula (I). En otra realización, el uno o más agentes activos adicionales, cuando se usan, se administran después de la administración de un compuesto de Fórmula (I). En otra realización, el uno o más agentes activos adicionales, cuando se usan, se administran a aproximadamente el mismo tiempo que la administración de un compuesto de Fórmula (I).

El agente activo adicional se puede administrar mediante cualquier vía útil para administrar dicho agente activo adicional.

En una realización, el uno o más agentes activos adicionales están presentes en la composición farmacéutica de la invención. De acuerdo con lo anterior, en otra realización, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente con una composición farmacéutica de la invención que comprende además, uno o más agentes activos adicionales.

Se ha de entender que cualquier encabezamiento y subencabezamiento de sección en el presente documento son para la conveniencia del lector y no son limitantes. Por ejemplo, la materia sujeto en el Sumario de la Invención no tiene un especial estado solamente como resultado de su lugar en esa sección.

Salvo que se indique de otra manera, el lenguaje y términos usados en este documento se han de considerar en su sentido más amplio de

interpretación razonable como lo entienden los expertos en la técnica. Además, en las descripciones y reivindicaciones en las que la materia sujeta (por ejemplo, sustitución en una posición molecular dada) se como seleccionada entre un grupo de posibilidades, la mención se pretende que de manera
5 específica incluya cualquier subconjunto del grupo mencionado. En el caso de múltiples posiciones o sustituyentes variables, también se contempla cualquier combinación de grupo o subconjuntos variables.

Salvo que se establezca de otra manera, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados: "mmol" significa "milimoles", "mol" significa
10 "moles", "GCMS" significa "Espectrómetro de masas por Cromatografía de Gas" (todas las muestras en el presente documento se procesaron en GCMS 5975 de Agilent Technologies), "temperatura ambiente" significa "temperatura ambiente" "QD" significa "una vez al día", "Ac" significa "Acetilo", "AUC" significa "área bajo la curva", "Ph" significa "fenilo", "Bz" significa "benzoílo", "CBZ"
15 significa "benciloxycarbonilo" "CDI" significa "carbonildiimidazol", "DBU" significa "1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno", "DCM" o " CH_2Cl_2 " significa "diclorometano", "DMAP" significa "dimetilaminopiridina", "DMF" significa "dimetilformamida", "DMF/DMA" significa "N,N-dimetilformamida dimetil acetal", "DMSO" significa "dimetilsulfóxido", "EDC" significa "1-(3-dimetilaminopropil)-3-
20 etilcarbodiimida clorhidrato", "EtOAc" significa "acetato de etilo", "EtOH" significa "etanol", "HCl" significa "ácido clorhídrico", "IPE" significa "diisopropil éter", "MeCN" significa "acetonitrilo", "MeOH" significa "metanol", "MIC" significa "concentración mínima inhibitoria", "EM" significa "espectrometría de masas" (todas las muestras en el presente documento se analizaron o bien mediante
25 procedimientos de electropulverización LCMS (elución en gradiente usando

cd

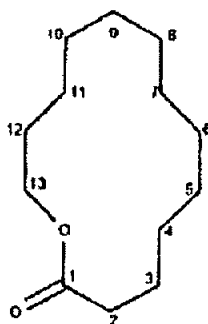
mezclas de acetonitrilo, agua, ácido fórmico) o APCI de sonda), "NaHCO₃" significa "bicarbonato de sodio", Na₂SO₄ significa "sulfato de sodio", "NH₄OH" significa "solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio al 28 - 30%", "RMN" significa "espectroscopía de resonancia magnética nuclear (Todas las

5 muestras en el presente documento se ensayaron a 400 MHz en instrumentos Varian), "TEA" significa "triethylamina", y "THF" significa "tetrahidrofurano".

Como se usa en el presente documento el término "alquilo (C₁ - C₃)" se refiere a radicales lineales o ramificados (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo) de 1 a 3 átomos de carbono.

10 Como se usa en el presente documento, el término "diclorhidrato" significa "aproximadamente dos equivalentes de HCl".

Salvo que se indique de otra manera en el presente documento, los carbonos del macrólido de base eritromicina se identifican mediante la convención de numeración mostrada a continuación:



15

Salvo que se indique o evidencie de otra manera, los compuestos de la invención y el término "compuesto" en las reivindicaciones abarca cualesquiera sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y cualesquiera formas amorfas o cristalinas, o tautómeros amorfas y cristalinas, tanto si se mencionan

20 específicamente en el contexto como si no. De manera similar, una mención

está abierta a cualquier material o composición que contiene el compuesto mencionado (por ejemplo, una composición que contiene una sal de una mezcla racémica de los compuestos, tautómeros, epímeros, estereoisómeros, mezclas impuras, etc.).

- 5 Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. De este modo, se entenderá que los compuestos de la invención también incluyen las formas hidrato y solvato como se describen más adelante.

El término "disolvente" como se menciona en las composiciones de la invención incluye disolventes orgánicos (por ejemplo, metanol, etanol, 10 isopropanol, acetato de etilo, cloruro de metileno, y tetrahidrofurano) y agua. Pueden estar presentes el uno o más disolventes en una cantidad no estequiométrica, por ejemplo, como una impureza en pequeña cantidad, o en un exceso suficiente para disolver el compuesto de la invención. Como alternativa, el uno o más disolventes pueden estar presentes en una cantidad 15 estequiométrica, por ejemplo, una relación molar 0,5:1, 1:1, ó 2:1, basándose en la cantidad del compuesto de la invención.

El término "solvato" se usa en el presente documento para describir una combinación no covalente o fácilmente reversible entre disolvente y soluto, o medios de dispersión y fase dispersa. Se entenderá que el solvato puede estar 20 en la forma de un sólido, suspensión (por ejemplo, una suspensión o dispersión), o solución. Los ejemplos no limitantes de los disolventes incluyen, etanol, metanol, propanol, acetonitrilo, dimetil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, y agua. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

25 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos

orgánicos es uno que define los hidratos de sitio aislado o de canal véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (ED. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante
5 moléculas intermedias orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua están situadas en canales de la retícula donde están cerca de otras moléculas de agua.

Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin
10 embargo, cuando el disolvente o agua está unido débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido en agua / disolvente dependerá de la humedad y condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

El término “sal (es) farmacéuticamente aceptable (es)”, como se usa en
15 el presente documento, salvo que se indique de otra manera, incluye las sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos. Los compuestos que son básicos por naturaleza son capaces de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de adición de ácidos
20 farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas. Los compuestos pueden formar, por ejemplo, sulfatos, fosfatos, citratos, acetatos, tosilatos, succinatos, besilatos, mesilatos, lactatos, y clorhidratos. Las sales básicas pueden ser mono o dibásicas. En una realización preferida, la sal es un fumarato.

25 Los términos “tratar”, “tratamiento”, y “tratando”, como se usa en el

presente documento en el contexto de uso de los compuestos de la presente invención, salvo que se indique lo contrario, significan invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir parcialmente o completamente el trastorno o afección al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

- 5 "Prevenir" significa tratar antes de que se produzca la infección.

El término "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto activo en cualquier forma adecuada para la administración eficaz a un sujeto, por ejemplo, una mezcla del compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que se puede administrar a un sujeto conjuntamente con un compuesto en una composición farmacéutica. El vehículo no debería destruir la actividad farmacológica del compuesto y no debería ser no tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del
15 compuesto.

- El término "excipiente" significa un material inerte que se combina con los compuestos de Fórmula (I) para producir una composición farmacéutica o forma de dosificación del fármaco oral. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa que el excipiente debe ser compatible
20 con otros ingredientes de la composición, y no ser perjudicial para el receptor del mismo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se eligen en la base de la forma de dosificación propuesta.

- Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y por lo tanto pueden existir en formas enantioméricas y diastereoméricas
25 diferentes. La invención incluye todos los isómeros ópticos y estereoisómeros,

y las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento que puedan emplearlos o contenerlos. Aunque los compuestos específicos ejemplificados en esta solicitud se pueden mostrar en una configuración estereoquímica particular, también se contemplan los compuestos que tienen o bien la estereoquímica opuesta en cualesquiera centros quirales o las mezclas de los mismos. Los anteriores puede estar presentes como mezclas o enriquecidos en cualquier componente hasta cualquier grado. Cuando la estereoquímica en una posición no está especificada, esto se pretende que abarque cualquier configuración o mezcla en cualquier proporción.

Los compuestos de esta invención incluyen derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo del mismo. Los derivados y profármacos favorecidos de manera particular de la invención son los que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se adsorba de manera más eficaz en la sangre), potencian la administración del compuesto precursor a un compartimiento biológico dado, incrementan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo o alteran la velocidad de excreción.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden mostrar polimorfismo. Los

104

compuestos polimórficos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante cristalización de un compuesto de la presente invención en diversas condiciones. Por ejemplo, se pueden emplear diversos disolventes (incluyendo agua) o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización
5 a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriamiento que varían entre enfriamiento muy rápido y enfriamiento muy lento durante la cristalización. Los polimorfos también se pueden obtener mediante calentamiento o fusión de un compuesto de la presente invención seguido del enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopía de
10 RMN de sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X en polvo u otras de tales técnicas.

La presente invención incluye los compuestos en los que uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros se reemplazan por los isótopos diferentes de los mismos. Tales compuestos pueden ser útiles como
15 herramientas de investigación y de diagnóstico en los estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión. Estos compuestos marcados de manera isotópica son idénticos a los compuestos de Fórmula (I), excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o
20 número másico encontrado de manera predominante en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, tales como, pero sin limitación ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , y ^{35}S , respectivamente. Los compuestos de la Fórmula (I) de la invención que
25 contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de estos

átomos están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula (I), por ejemplo, aquellos en los que se incorporan los isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente isótopos tritiados, es decir ^3H , y de carbono - 14, es decir, ^{14}C por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se producen por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención y se pueden generalmente preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos descritos más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

El término "grupo protector" se refiere a un grupo químico adecuado que se puede unir a un grupo funcional y retirarse en una etapa posterior para manifestar el grupo funcional intacto. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para los diversos grupos funcionales se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, John Wiley y Sons (1991 y ediciones posteriores); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed. *Encyclopedia of Reagents for Organic Síntesis*, John Wiley y Sons (1995). El término "grupo protector de hidroxí", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, incluye Ac, Bz, y diversos grupos protectores de hidroxí familiares para los expertos en la

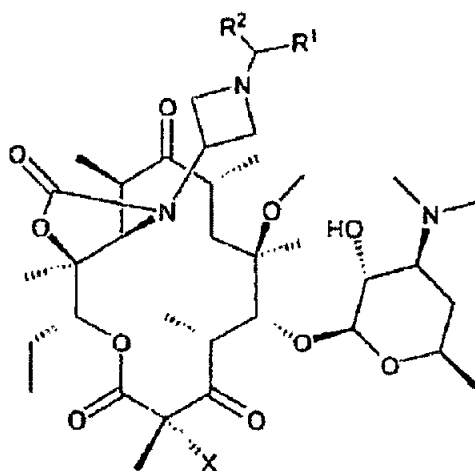
técnica, que incluyen los grupos referidos en Greene.

Los ejemplos y preparaciones proporcionados más adelante ilustran y ejemplifican de manera adicional los compuestos de la presente invención y procedimientos de preparación de tales compuestos. Se ha de entender que el
5 alcance de la presente invención no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

Todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones, procedimientos de ensayo, bibliografía, y otros materiales citados anteriormente y más adelante en el presente documento se incorporan por la
10 presente en el presente documento por referencia en su totalidad.

Descripción detallada de la invención

Como se ha indicado anteriormente, en una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y las sales
15 farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se ha descrito anteriormente. Los compuestos de Fórmula (I) se muestran de manera estructural en el Sumario de la Invención y en cualquier otro lugar en el presente documento para la conveniencia del lector. Se ha de entender que los compuestos de Fórmula (I) tienen la misma estereoquímica que la
20 claritromicina, en los que la estereoquímica absoluta en la posición C-11 es (R). Un modo alternativo de mostrar de manera estructural un compuesto de Fórmula (I) es:

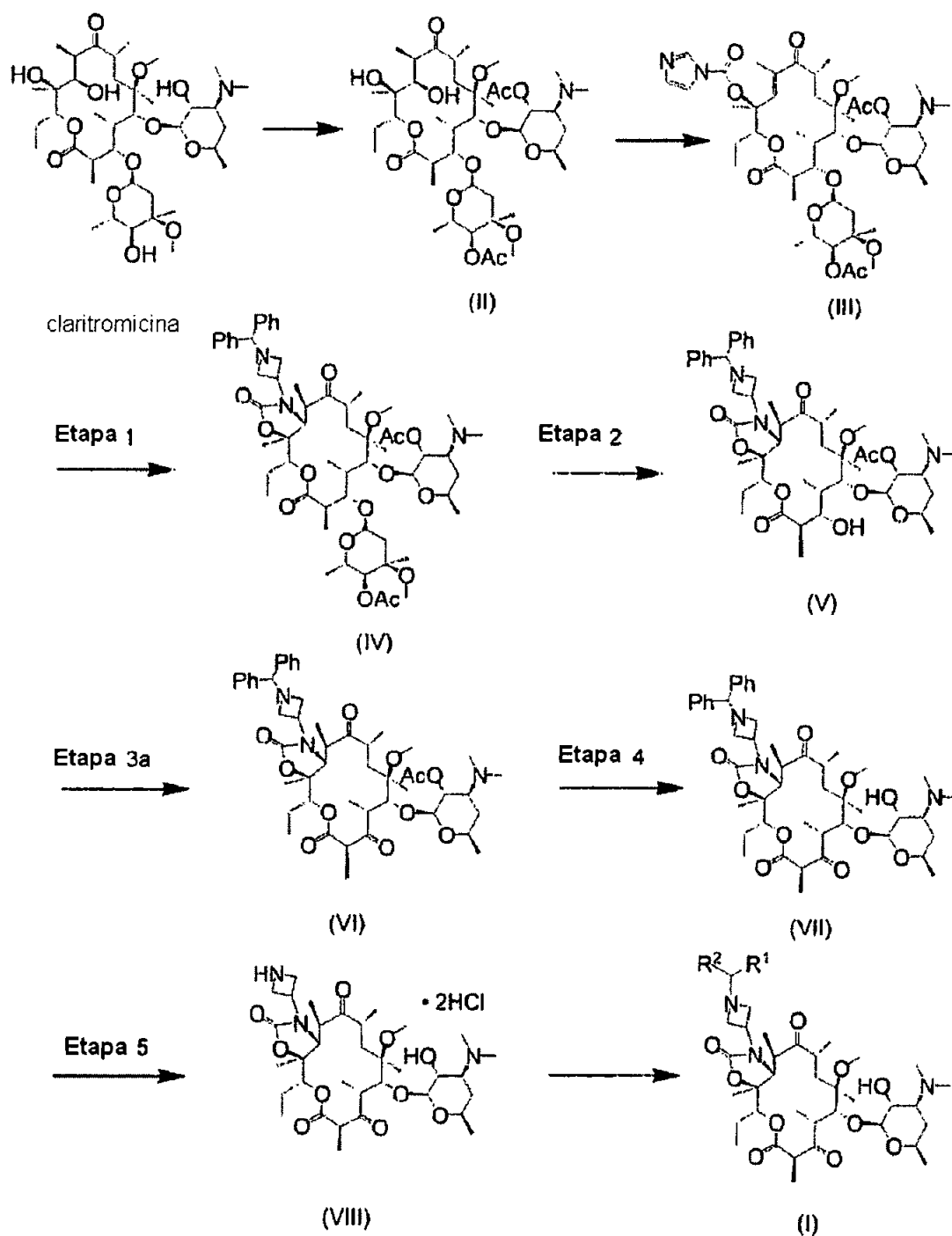


(I)

Procedimientos generales de preparación

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con las descripciones, esquemas, y ejemplos en el presente documento, que no son limitantes, en combinación con el conocimiento de los expertos en la técnica.

108

Esquema 1

El esquema I ilustra el esquema de síntesis usado para llegar a un compuesto de Fórmula (I). La eritromicina y claritromicina se conocen y están

109

comercialmente disponibles, y pueden ser materiales de partida adecuados para la preparación de los compuestos de la invención. Véase, por ejemplo, los documentos US 2.653.899; US 2.823.203; y US 4.331.803. Los procedimientos bien conocidos en la técnica se pueden usar para proteger la claritromicina en

5 2' y 4' (II) tal como mediante reacción con 2 equivalentes de anhídrido acético en un disolvente tal como DCM, THF, o tolueno en la presencia de una base tal como TEA y en la presencia de un activador o catalizador tal como DMAP a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas a

10 24 horas. Después se puede preparar 11-Desoxi-2',4"-diacetil-10,11-dideshidro-12-O-((1H-imidazol-1-il)-carbonil)-6-O-metil-eritromicina A (III) mediante la reacción de (II) con aproximadamente 3 a 5 equivalentes de CDI. Véase, por ejemplo, Baker et al., *J. Org. Chem.*, 53: 2340 - 2345 (1988). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico tal como MeCN, THF, IPE, DMF, o una mezcla de los mismos en la presencia de

15 aproximadamente 2 a 5 equivalentes de una base tal como DBU a aproximadamente 25 a 40°C durante aproximadamente 2 a 12 horas. (III) se hace reaccionar con un "engarce", tal como 1-benzhidril-azetidín-3-ilamina (véase la Preparación A más adelante) u otros compuestos similares descritos en el documento WO 2007/026207, publicado el 8 de marzo de 2007 para

20 preparar (IV). La reacción típicamente emplea una base amina tal como DBU, base de Huenig, trietilamina, etc., y un disolvente aprótico tal como acetonitrilo, THF, DMF, etc., a una temperatura de 25 - 80°C durante 2 a 16 horas. A continuación el resto de cladinosa en la posición C-3 se retira mediante hidrólisis ácida a 25 - 40°C para proporcionar (V). La condición estándar para

25 esta reacción es HCl acuoso en etanol, sin embargo, también se pueden

110

emplear otras condiciones tales como, por ejemplo, isopropanol o 1-propanol con HCl acuoso, THF / HCl acuoso, acetona / HCl acuoso, etc. A esto sigue la oxidación del alcohol a una cetona para formar (VI). Esto se puede llevar a cabo usando N-clorosuccinimida (NCS) y dimetil sulfuro en CH_2Cl_2 ; u otras

5 condiciones de oxidación conocidas por los expertos en la técnica.

El grupo protector Ac se retira después para formar (VII) mediante la reacción en metanol a 25°C hasta temperatura de reflujo. El grupo benzhidrido se retira después usando el catalizador de Pd sobre carbono o $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono bajo presión de hidrógeno a $20 - 80^\circ\text{C}$ para formar (VIII). La síntesis de

10 (VIII), 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A diclorhidrato, se describe en la preparación B. La etapa final se lleva a cabo usando los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica tales como aminación reductora con un aldehído (o una alquilación con un haluro de alquilo) con el macrólido de azetidina para

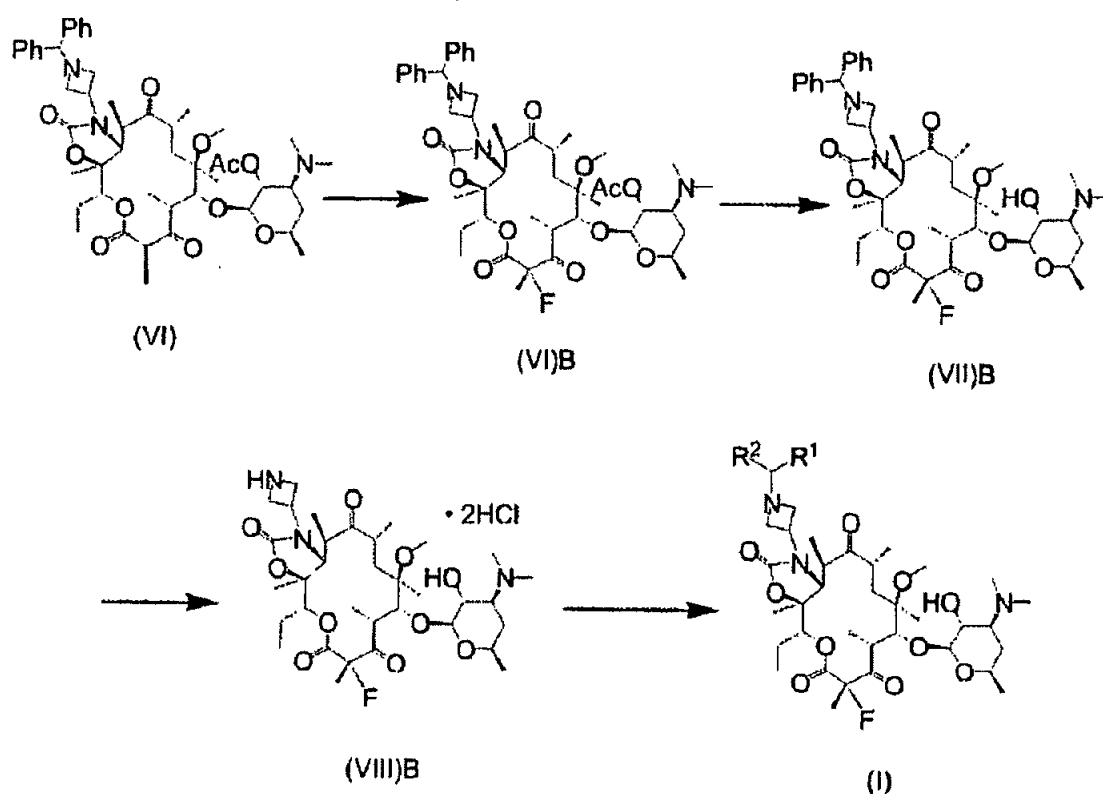
15 proporcionar un compuesto de fórmula (I). La aminación reductora se puede llevar a cabo en la presencia de un catalizador ácido, tal como por ejemplo, ácido píválico, ácido isobutírico, ácido 2,2-dimetilbutanoico, ácido 2-fenilpropanoico, y otros ácidos carboxílicos impedidos en un disolvente aprótico polar tal como THF, 2-metilo THF, acetato de etilo, acetato de isopropilo,

20 acetonitrilo, etc. Se combinan macrólido de azetidina y aldehído (o cetona), opcionalmente se tratan con el catalizador ácido, y el agua generada en la reacción se retira de manera azeotrópica. Después la mezcla de reacción se trata con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), o cianoborohidruro de sodio en MeCN u otros disolventes

25 similares (por ejemplo, THF, EtOAc, etc) para proporcionar el compuesto de

Fórmula (I). La cabecera se puede preparar usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, usando la síntesis de 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído ejemplificada, descrita en la preparación C, como guía. Como alternativa, el macróido de azetidina se puede acoplar directamente a una cabecera con hidroxilo protegido de la misma manera que con la cabecera no protegida. Por ejemplo, el éster pivalato de 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4- carbaldehído (cuya síntesis se describe en la Preparación D) se puede usar en lugar de 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído durante la etapa final del Esquema 1.

10

Esquema 2

112

El esquema 2 muestra cómo preparar un compuesto de Fórmula (I) que está fluorado en la posición C-2. Esto se realiza mediante fluoración (VI) en la posición C-2 para preparar (VI) B generando primero un anión / enolato en el carbono C-2 mediante reacción de (VI) con una base tal como hidruro de sodio, diisopropilamido de potasio, o hexametildisilazida de litio en un disolvente tal como DMF a aproximadamente -50°C a -30°C durante aproximadamente 10 a 30 minutos. Este anión también se puede hacer reaccionar con una diversidad de electrófilos que incluyen un agente de fluoración electropositivo tal como Selectfluor®. Después de preparar (VI) B, los mismos procedimientos descritos para el esquema 1 se pueden usar para llegar a un compuesto de Fórmula (I).

Los siguientes compuestos son intermedios útiles en la preparación de los compuestos de Fórmula (I).

Preparación A

15

1-Benzhidril-azetidin-3-ilamina

Se disolvió el 1-benzhidril-azetidin-3-il éster del ácido metanosulfónico (14,8 g, 47 mmol, Oakwood Products) en DMF anhidra (60 ml) y a esta solución se añadió azida de sodio (9,0 g, 138 mmol). La mezcla se calentó (80°C) durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, después se trató con agua (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 60 ml) y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente produjo un aceite bruto (11 g) que se volvió a disolver en THF (85 ml) y se trató con trifenilfosfina (15 g, 57 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente (30 minutos; se observó desprendimiento de

gas y alguna exotermia), la mezcla se calentó hasta reflujo (6 horas), después se volvió a reducir la temperatura hasta temperatura ambiente antes de añadir NH_4OH (7 ml) y se calentó a reflujo de nuevo (5 horas). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el disolvente y el residuo se trató con HCl 3 N (35 ml) proporcionando un pH de 1. La solución ácida resultante se extrajo con DCM (3 X 50 ml) y se eliminaron las fases orgánicas. Después la fase acuosa se hizo básica con hidróxido de potasio sólido hasta pH 10 y después se extrajo de nuevo con DCM (3 X 75 ml). Después la fase acusa se saturó con cloruro de sodio sólido y se volvió a extraer con DCM (3 X 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron produciendo 1-benzhidril-azetidín-3-ilamina bruta (9,0 g, 37,8 mmol). EM (IEP+) para m/z (M + H)⁺ 239.

Preparación B

15 Diclorhidrato de 3-Descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A (VIII)

(Etapas 1 - 5 del esquema 1):

Etapas 1: Se añadió DBU (10 ml, 67 mmol) a 1-benzhidril-azetidina-3-ilamina (9,0 g, 37,8 mmol) disuelta en MeCN anhidro (100 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se añadió 11-desoxi-2',4"-diacetil-10,11-dideshidro-12-O-((1H-imidazol-1-il)-carbonil)-6-O-metil-eritromicina A (III) (32,5 g, 35,8 mmol) y se calentó la mezcla resultante (50°C) durante 7,5 horas, después se dejó agitar durante toda una noche a temperatura ambiente. Se recogió un precipitado blanco mediante filtración (21 g, 19,5 mmol). Se concentró el filtrado

hasta aproximadamente 25 ml antes de añadir agua (20 ml), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 ml) y se extrajo la mezcla resultante con DCM (50 ml). Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío hasta una espuma de color tostado

5 (IV). EM (IEP+) para m/z 540 ($M/2 + H$)⁺.

Etapa 2: Se disolvió el producto de la etapa 1 en EtOH (100 ml) y HCl 2 N (100 ml), se calentó (40°C) durante 3 horas, después se enfrió hasta 30°C y se agitó durante toda una noche. Se concentró la mezcla resultante a vacío,

10 manteniendo el baño a 28°C, hasta aproximadamente la mitad del volumen original. Al concentrado resultante se añadió DCM (100 ml), seguido de la adición cuidadosa de carbonato de potasio sólido para hacer básica la fase acuosa (hasta pH 10). Se separó la fase orgánica, y se volvió a extraer la mezcla acuosa con DCM (3 X 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se

15 secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta una espuma de color blanco (V) EM (IEP+) para m/z 440 ($M/2 + H$)⁺.

Etapa 3a: Se volvió a disolver el producto bruto de la etapa 2 en DCM anhidro (200 ml). A esto se añadió DMSO anhidro (20 ml, 282 mmol), trifluoroacetato de piridinio (15 g, 77,7 mmol), y finalmente EDC (30 g, 156,5

20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se trató con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se colocó en un embudo de decantación y se dejó que las fases se separaran durante varias horas. Se volvió a extraer la fase acuosa con DCM (3 X 75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50

25 ml). Después de secar los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se retiró el

115

disolvente a vacío proporcionando una espuma de color amarillo (VI). EM (IEP+) para m/z 439 ($M + H$)⁺.

Etapas 4: Se volvió a disolver la espuma de color amarillo de la etapa 3a en MeOH (200 ml). Y se calentó (50°C) durante 24 horas, después se
5 concentró a vacío hasta sequedad. Este material sólido se aclaró con hexanos / dietil éter (2 / 1), se trató con MeOH (50 ml) y la suspensión resultante se calentó en un baño de vapor hasta el punto de ebullición, después se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido de color blanco resultante (VII) se filtró y se secó a vacío (10,5 g, 12,6 mmol, 35% de rendimiento durante cuatro
10 etapas). EM (IEP+) para m/z 418 ($M/2 + H$)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,41 (m, 4 H), 7,21 (m, 4 H), 7,16 (m, 2 H), 4,88 (d a, 1 H), 4,60 (s, 1 H).

La etapa siguiente 3b es una vía alternativa que se puede usar en lugar de las etapas 3a y 4.

15 Etapas 3b: Se disolvió NCS (9,94 g, 74,5 mmol) en DCM (175 ml), y la solución resultante se enfrió hasta -10°C. Se añadió dimetil sulfuro (5,09 g, 81,9 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -10°C. El intermedio (V) (35 g, 37,2 mmol) (en el que Bz se usó en lugar de Ac) en diclorometano (175 ml) a -10°C se
20 introdujo lentamente mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de -10°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -10°C. Se añadió trietilamina lentamente (5,92 ml, 42,4 ml), manteniendo de nuevo la temperatura por debajo de -10°C. Después de agitar durante 1 hora por debajo de -10°C, la reacción se inactivó en 350 ml de solución acuosa saturada de
25 NaHCO₃ y DCM (350 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con solución

acuosa saturada de NaHCO_3 (350 ml), y se concentró hasta un volumen bajo que se podía agitar (aproximadamente 100 ml). El DCM residual se desplazó con metanol (volumen de metanol final 350 ml). La mezcla resultante se calentó en metanol a reflujo durante 12 horas, y se concentró hasta aproximadamente 100 ml. La mezcla se enfrió hasta 5°C y se filtró. El producto (VII) se recogió mediante filtración proporcionando 20,5 g (24,6 mmol, 66% de rendimiento).

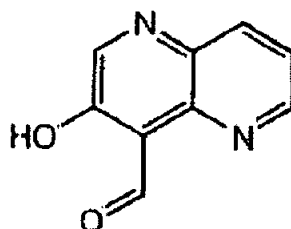
Etapa 5: Se disolvió el sólido blanco de la etapa 4 en MeOH y se trató con HCl acuoso concentrado (2,4 ml, 28 mmol). A esto se añadió catalizador Pearlman (hidróxido de paladio sobre carbono, 20% en peso de Pd, aproximadamente 6 g). Se filtró la suspensión. Al filtrado se añadió catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio sobre carbono, 10% en peso de Pd, aproximadamente 3 g) y la suspensión se sometió a gas de hidrógeno (40 a 50 psi (275,8 a 344,8 kPa) en un reactor de presión calentando (35°C - 45°C) durante hasta 2 horas. El reactor de presión se enfrió hasta temperatura ambiente, se purgó con nitrógeno y se retiró por filtración el catalizador. El filtrado se concentró a vacío hasta un volumen más pequeño (aproximadamente 50 ml), y se añadió THF (aproximadamente 200 ml). La solución se concentró hasta que se retiraron el agua y metanol residuales (confirmado con ensayo de cromatografía de gases por inyección de espacio de cabeza estática (HS-GC) y Karl Fisher, respectivamente), y se concentró adicionalmente hasta 60 ml como el volumen final. La suspensión resultante se granuló a 10°C durante un mínimo de 2 horas y se filtró. Se secó el sólido recogido a vacío total produciendo el compuesto del título (14 g) (VIII). EM (IEP+) para m/z 335 ($M/2 + H$)⁺. ^1H RMN (CD_3OD) δ 4,71 - 4,59 (m, 2 H), 4,48

119

(t a, 1 H), 4,33 (d, 1 H), 4,27 (d, 1 H), 4,16 (t a, 1 H).

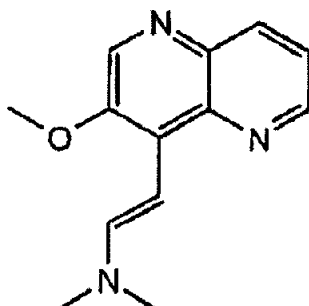
Preparación C

3-Hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído



5

Etapa 1 (Formación de enamina): [(E)-2-(3-Metoxi-[1,5]-naftiridin-4-il-vinil)- dimetil-amina



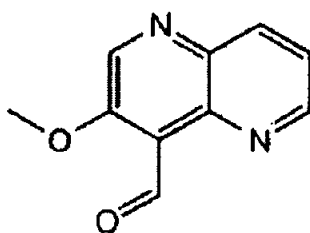
10

En un matraz de 250 ml de fondo redondo equipado con un agitador en la parte superior, condensador de reflujo, sonda de temperatura interna, manta de calentamiento y entrada / salida de nitrógeno se cargaron 3-metoxi-4-metil-[1,5]-naftiridina (10,01 g, 57,46 mmol), DMF (100 ml, 10 vol), DMF / DMA
15 (13,73 g, 115,22 mmol) y terc-butóxido de potasio (3,23 g, 28,78 mmol) y se calentó con agitación hasta 120°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se muestreó mediante GCMS y se encontró que contenía 4% de material de

118

partida y 96% de producto. La mezcla se enfrió después hasta 65°C y se destiló a vacío total hasta aproximadamente 50 ml. Esta mezcla se llevó a la oxidación de la etapa 2. Se obtuvo una muestra analítica mediante filtración de la mezcla. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,824 (1 H, dd, $J = 4,14, 2,07$ Hz),
5 8,604 (1 H, s) 8,315 (1 H, d, $J = 13,69$ Hz), 8,207 1 H, dd, $J = 8,71, 2,07$ Hz),
7,434 (1 H, dd, $J = 8,29, 3,73$ Hz), 6,209 (1 H, d, $J = 13,69$ Hz), 4,083 (3 H, s),
3,022 (6 H, s).

Etapa 2 (oxidación con peryodato de sodio): 3-Metoxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído



10

En un matraz de 250 ml de fondo redondo equipado con un agitador en la parte superior, condensador de reflujo, sonda de temperatura interna y entrada / salida de nitrógeno se cargó una suspensión de peryodato de sodio
15 (24,7 g, 115,48 mmol) en agua (150 ml). La mezcla del producto de la formación de enamina en la etapa 1 (solución de ~ 50 ml, 13,16 g teóricos, 57,40 mmol de la enamina) se cargó a la suspensión de peryodato dando como resultado una exotermia de 20°C a 50°C. La solución inicialmente se volvió de color púrpura y después de color rojo / marrón. La mezcla de reacción se enfrió
20 hasta 25°C y se agitó durante 2 horas y después se muestreó para comprobar la finalización mediante GCMS. El análisis indicó que no quedaba material de

119

partida y el producto representaba el 82% de la mezcla. Se retiraron los sólidos por filtración y la torta se lavó con EtOAc (200 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa / DMF con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron después sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío (40°C , 60 mbar (6 kPa)) hasta un sólido de color marrón. El producto bruto se volvió a recoger después en EtOAc (30 ml) y se volvió a cristalizar a -10°C . Se retiró el sólido por filtración, se lavó con EtOAc frío (5 ml) y se secó produciendo el producto deseado (5,34 g, 28,4 mmol, 49%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 11,352 (1 H, s), 9,094 (1 H, s), 9,051 (1 H, dd, $J = 4,36$, 1,86 Hz), 8,425 (1 H, dd, $J = 8,41$, 1,55 Hz), 7,613 (1 H, dd, $J = 8,41$, 4,05 Hz), 4,246 (3 H, s).

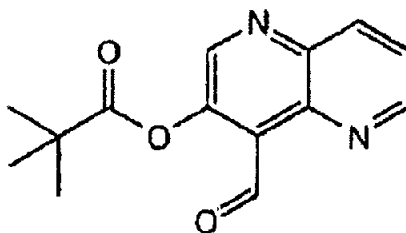
Etapas 3 (desmetilación): 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído.

El producto de la etapa 2 (50 g, 0,266 mol) se combinó en un matraz con LiCl (11,3 g), DMF (200 ml) y se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se destiló a vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen original de DMF. Después de añadió agua (250 ml) (se disolvieron en agua la sal de litio, el color y las impurezas) seguido de MeOH (1000 ml) y el producto precipitó proporcionando 27,7 g (60% de rendimiento) del compuesto del título. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 10,045 (1 H, s), 8,54 - 8,46 (1 H, m), 8,46 - 8,40 (1 H, m), 8,319 (1 H, s), 7,56 - 7,46 (1 H, m).

Preparación D

Pivalato de 4-Formil-1,5-naftiridin-3-ilo

120



A un matraz se añadió hidroxi aldehído naftiridina (10 g, 1,0 equiv), THF
5 (100 ml), trietilamina (1 equivalente), y cloruro de pivaloílo (1 equivalente) a
temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de
reacción se filtró a través de celita y se enjuagó con THF (20 ml). Se
combinaron el filtrado y el enjuague y se destilaron hasta un volumen bajo que
se podía agitar. Se añadieron heptanos (200 ml) y se calentó la mezcla hasta
10 reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 85°C y se filtró en caliente. El
matraz se enjuagó y se filtró con heptanos calientes (100 ml). Se combinaron el
filtrado y enjuague y se destilaron hasta aproximadamente 100 ml. La mezcla
se enfrió en un baño de hielo y cristalizó el producto. Se filtró el producto y se
enjuagó con heptano (20 ml), se secó a vacío y se aisló proporcionando 9,6 g
15 (65%) del compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,32 (1 H, s),
9,08 (1 H, dd, $J = 4,15, 1,66$ Hz), 8,85 (1 H, s), 8,50 (1 H, dd, $J = 8,29, 1,66$ Hz),
7,73 (1 H, dd, $J = 8,71, 4,15$ Hz), 1,47 (9 H, s). ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 27,32,
39,60, 124,48, 127,73, 137,77, 142,39, 142,37, 143,64, 149,00, 152,41, 176,39,
191,20.

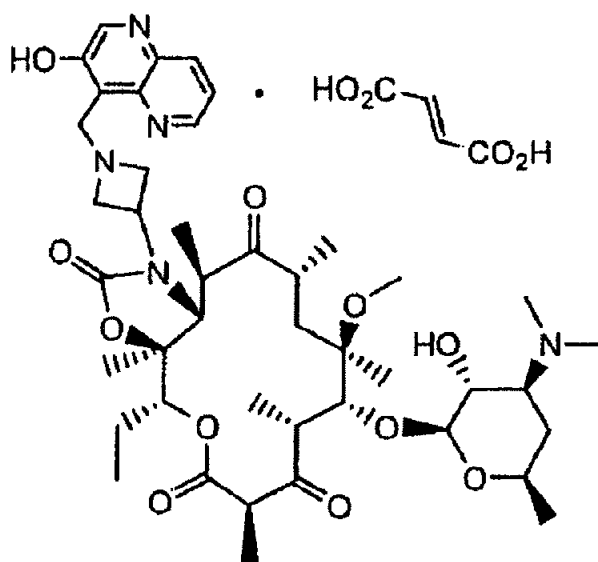
20

Ejemplos

La presente invención se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos no limitantes

Ejemplo 1

5 **Fumarato de 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-il)metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A**



10

3-Hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído (10 g, 57,6 mmol) y 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A diclorhidrato (41 g, 55,3 mmol) se combinaron en THF (410 ml), después se añadió TEA (21,9 ml, 157 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, seguida de la adición de ácido píválico (21,4 g, 210 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo y se retiraron aproximadamente 600 ml de disolvente mediante concentración a presión atmosférica para asegurar la completa

retirada del agua (se añadieron 400 ml adicionales de THF anhidro durante la
 concentración). Después la mezcla se enfrió hasta 20 - 25°C, y transfirió a un
 matraz de reacción que contenía triacetoxiborohidruro de sodio (55,5 g, 262
 mmol), acetonitrilo (164 ml) y acetato de etilo (1230 ml) a 20 - 25°C con
 5 agitación. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió bicarbonato sódico
 acuoso al 5% (205 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con
 acetato de etilo (205 ml). Las fases orgánicas combinadas se trataron con
 sulfato de magnesio anhidro (41 g), después se añadió carbono activo (10,3 g).
 La mezcla se filtró, y se añadió ácido fumárico (4,26 g, 36,7 mmol). La mezcla
 10 resultante se agitó durante un mínimo de 48 horas. El producto se recogió
 mediante filtración y se secó a vacío a 35°C produciendo 28,72 g (55,1%) del
 compuesto del título. LCMS: barrido de ion positivo: 414 (M/2 + 1), 827 (M + 1).
 H¹ RMN (CD₃OD, 400 MHz): [solamente picos seleccionados] δ 8,88 (m, 1 H);
 8,67 (s, 1 H); 8,30 (dd, J = 2, 9 Hz, 1 H); 7,54 (m, 1 H); 6,66 (s, 2 H, olefina de
 15 fumarato); 2,79 (s, 6 H); 2,59 (s, 3 H); 0,98 (d, J = 7 Hz, 3 H); 0,85 (t, J = 7 Hz,
 3 H).

Ejemplo 2

20 **3-Descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11- (oxicarbonil-(1-((3-
 hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-il)metil)-azetidín-3-il)-imino)- eritromicina A (base
 libre)**

3-Hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído (11 g, 63 mmol) se disolvió en
 acetonitrilo anhidro (1400 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3
 25 litros, seguido de la adición de trietilamina (44 ml, 316 mmol) y tamices

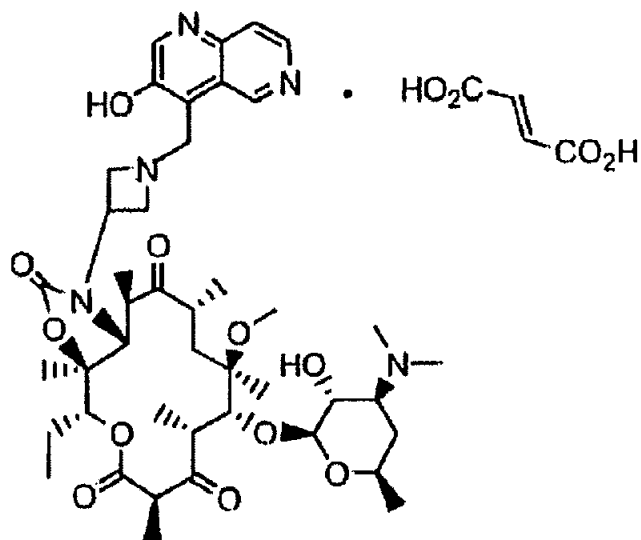
moleculares en polvo (47 g, 4 Angstrom). La mezcla se agitó de manera mecánica a 50°C durante 30 minutos, seguido de la adición de 3-descladínosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A diclorhidrato (46,8 g, 63,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otra hora a 50°C, tiempo después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente, y se trató cuidadosamente con triacetoxiborohidruro de sodio (67 g, 316 mmol), añadido en porciones iguales durante un período de 40 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añadieron posteriormente celita (50 g) y MeOH (800 ml) a la mezcla de reacción, y se retiraron los sólidos mediante filtración a través de un embudo de fritas gruesa compactado previamente con celita, se enjuagó varias veces con MeOH (aproximadamente 4 l). El filtrado orgánico se concentró sobre un rotavapor hasta un volumen más pequeño (aproximadamente 200 ml), se diluyó con diclorometano (400 ml), se transfirió a un vaso de precipitados, se trató con agua (300 ml) y se trató cuidadosamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 ml). Se transfirió posteriormente la solución resultante a un embudo de decantación y se extrajo con diclorometano (5 x 600 ml, teniendo cuidado para evitar el aumento de presión). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad a vacío proporcionando un producto bruto (56 g) en forma de un sólido de color marrón. Este sólido se disolvió después en diclorometano y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo de manera isocrática con acetato de etilo / MeOH / hidróxido amónico acuoso concentrado (89 / 10 / 1) para retirar alguna de las impurezas coloreadas y lograr una fracción enriquecida. La fracción enriquecida se secó a vacío, se volvió a

disolver en diclorometano, y después se purificó de nuevo sobre gel de sílice usando una elución en gradiente del disolvente A (acetato de etilo) y la mezcla de disolventes B (acetato de etilo / MeOH / hidróxido amónico acuoso concentrado en una relación respectiva de 89 / 10 / 1), comenzando con disolvente A al 100% y terminando con una relación 95 / 5 del disolvente A respecto a la mezcla de disolventes B. Esto dió como resultado aproximadamente 23 g del compuesto del título purificado en forma de una base libre. LCMS: barrido de ion positivo: 414 ($M/2 + 1$), barrido de ion negativo: 825 ($M - 1$), H^1 RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): [solamente picos seleccionados] δ 8,79 (m, 1 H); 8,59 (s, 1 H); 8,22 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1 H); 7,37 (m, 1 H); 4,87 (d a, 1 H); 4,70 (m, 2 H); 4,25 (t, $J = 8$ Hz, 2 H); 2,65 (s, 3 H); 2,23 (s, 6 H); 0,98 (d, $J = 7$ Hz, 3 H); 0,82 (t, $J = 7$ Hz, 3 H).

Los siguientes ejemplos 3 a 10 se pueden preparar de manera similar por los expertos en la técnica usando los procedimientos descritos en el presente documento.

Ejemplo 3

Fumarato de 3-Descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((3- hidroxil-[1,6]-naftiridin-4-il)metil)-azetidil-3-il)-imino)-eritromicina A



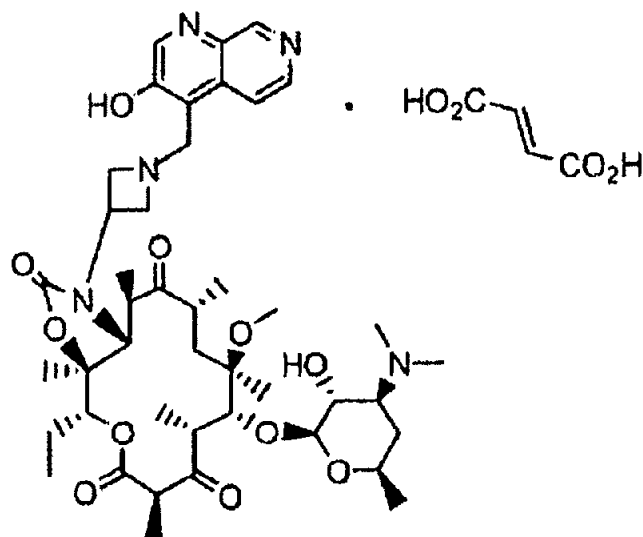
El mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando 3-Hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-carbaldehído en lugar de 3-Hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído, que se puede preparar de manera análoga.

5

Ejemplo 4

Fumarato de 3-Descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((3- hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-il)metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A

10



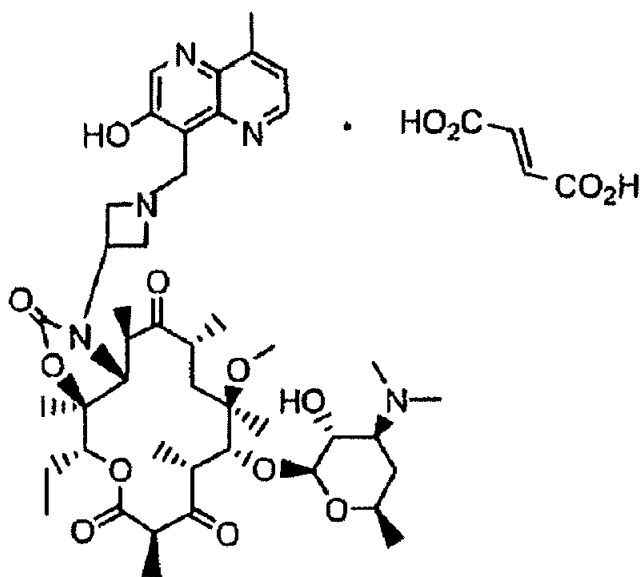
El mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando 3-Hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-carbaldehído en lugar de 3-Hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído, que se puede preparar de manera análoga.

5

Ejemplo 5

Fumarato de 3-Desciadinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((3-hidroxi-8-metil-[1,5]-naftiridin-4-il)metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A

10



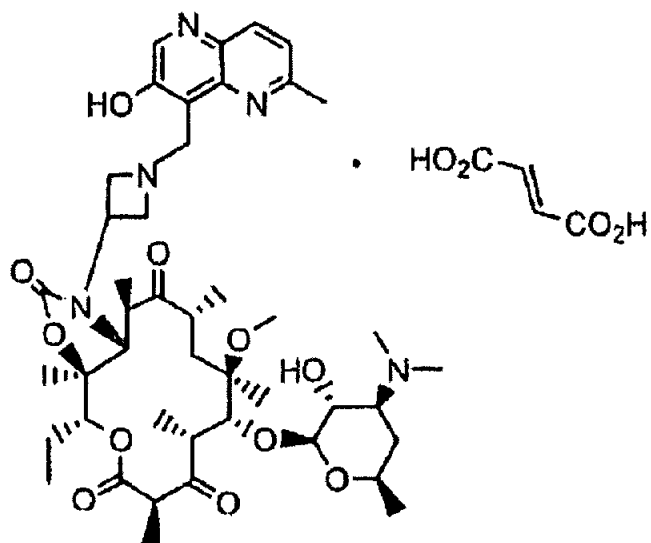
El mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando 3-Hidroxi-8-metil-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído en lugar de 3-Hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído, que se puede preparar de manera análoga.

5

Ejemplo 6

Fumarato de 3-Descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((3- hidroxil-6-metil-[1,5]-naftiridin-4-il)metil)-azetidil-3-il)-imino)- eritromicina A

10



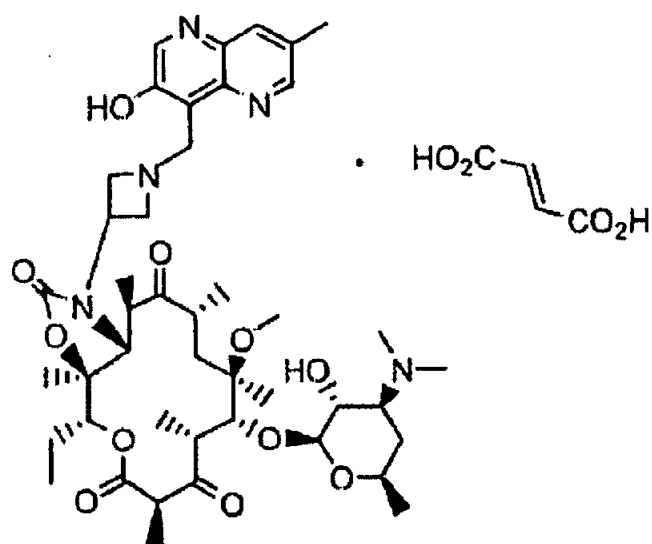
El mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando 3-Hidroxi-6-metil-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído en lugar de 3-Hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído, que se puede preparar de manera análoga.

5

Ejemplo 7

Fumarato de 3-Descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((3- hidroxil-7-metil-[1,5]-naftiridin-4-il)metil)-azetidil-3-il)-imino)-eritromicina A

10



El mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando 3-Hidroxi-7-metil-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído en lugar de 3-Hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído, que se puede preparar de manera análoga.

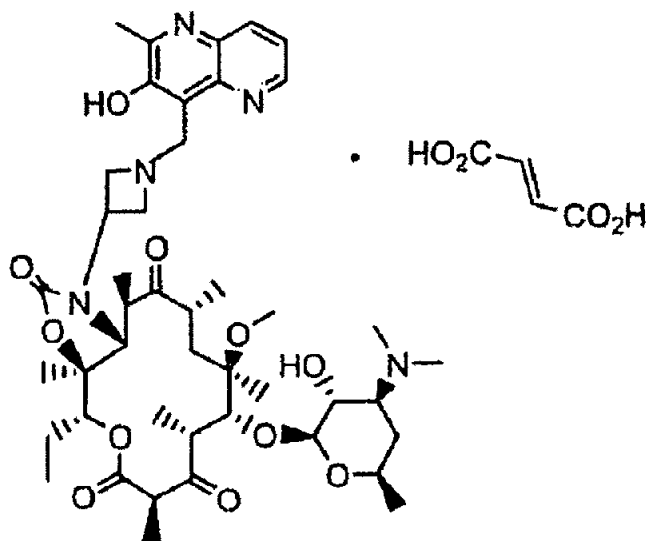
5

Ejemplo 8

Fumarato de 3-Descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((3-hidroxi-2-metil-[1,5]-naftiridin-4-il)metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A

10

130



El mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando 3-Hidroxi-2-metil-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído en lugar de 3-Hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído, que se puede preparar de manera análoga.

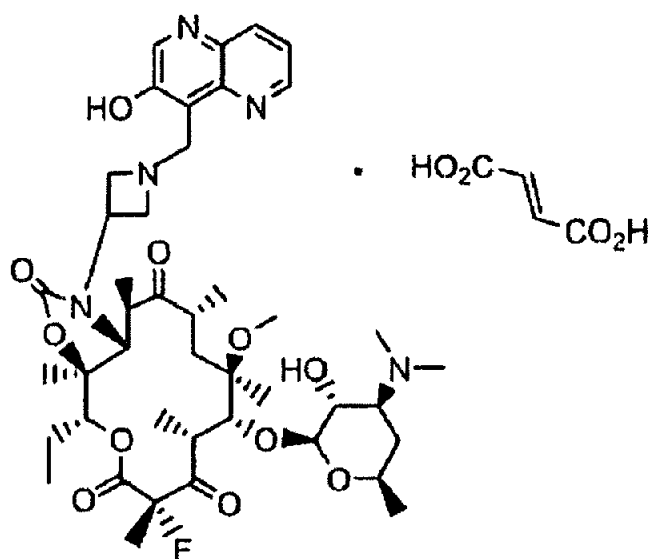
5

Ejemplo 9

Fumarato de 2-Fluoro-3-Desciadinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11- (oxicarbonil-(1-((3- hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-il)metil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A

10

131



El mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero fluorando primero C-2 del intermedio (VI) de acuerdo con el esquema 2 y acoplando (VIII) B a 3-Hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-carbaldehído.

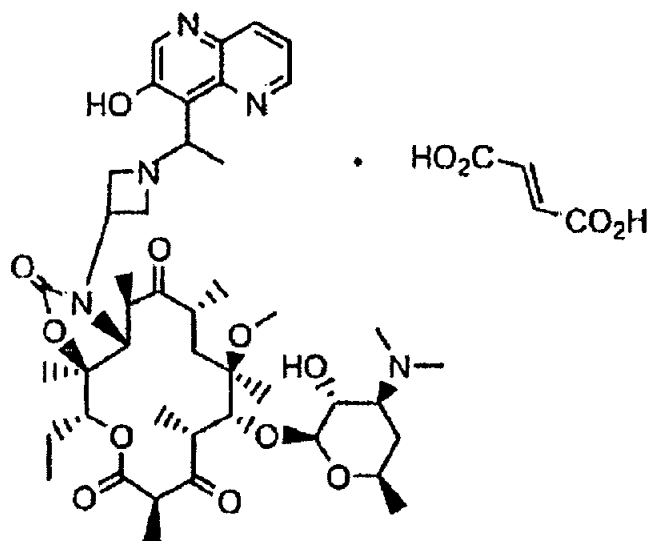
5

Ejemplo 10

Fumarato de 3-Descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-(1-(3- hidrox-[1,5]-naftiridin-4-il)etil)-azetidín-3-il)-imino)-eritromicina A

10

132



Análogo a la preparación 28 para el ejemplo 1,25 descrito en el documento WO 2006/067589, publicado el 29 de junio de 2006, pero usando 1-(3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-il-etanona en lugar de 1-[1,8]-naftiridin-4-il-etanona.

Propiedades biológicas

Los compuestos de Fórmula (I) son útiles para la prevención y / o tratamiento de infecciones bacterianas solos o en combinación con otros agentes antibacterianos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención muestran un amplio espectro de actividad antibacteriana y / o son eficaces contra una diversidad de cepas infecciosas de interés. Por ejemplo, usando un ensayo de dilución en serie de caldo de microvaloración convencional, los compuestos de la invención se ha encontrado que muestran niveles útiles de actividad contra un amplio intervalo de microorganismos patógenos, incluyendo las cepas de

133

Staphylococcus aureus, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, y *H. influenzae*, incluyendo las cepas resistentes. Por lo tanto se pueden usar los compuestos de la invención, por ejemplo, para tratar y / o prevenir una diversidad de enfermedades provocadas por bacterias patogénicas en seres

5 humanos y animales.

Las cepas bacterianas que contienen el gen con la designación de *ermA*, *ermB*, *ermC* son resistentes a algunos antibióticos macrólidos, lincosamidas, y estreptogramina B debido a las modificaciones (metilación) de las moléculas de ARNr 23 S mediante una Erm metilasa, por lo cual en general

10 atenuando la unión mediante los miembros de las tres clases de antibióticos. También se han descrito otras cepas que contienen los genes de eflujo de macrólidos. Por ejemplo, *msrA* codifica un componente de un sistema de eflujo en estafilococos que evita la acumulación de algunos macrólidos y estreptograminas, mientras que *mefA/E* codifica una proteína de

15 transmembrana que parece que efluye solamente macrólidos. La inactivación de antibióticos macrólidos se puede producir y mediar mediante o bien la fosforilación del 2'-hidroxilo (*mph*) o mediante la escisión de la lactona macrocíclica (esterasa). "AcrAB" o "de tipo AcrAB" indica que existe una bomba de eflujo de múltiples fármacos intrínseca en la cepa.

20 La actividad contra los patógenos bacterianos y protozoarios se puede demostrar mediante la capacidad de un compuesto para inhibir el desarrollo de las cepas definidas de patógenos. El ensayo descrito en el presente documento incluye un panel de cepas bacterianas ensambladas para incluir una diversidad de especies patogénicas diana, que incluyen representantes de los

25 mecanismos de resistencia a macrólidos que se han caracterizado. Los

patógenos bacterianos que comprenden el panel de selección se muestran en las tablas más adelante. En muchos casos, tanto la cepa precursora susceptible a macrólidos como la cepa resistente a macrólidos derivada de ella están en capacidad de proporcionar una evaluación más precisa de la capacidad del compuesto de eludir el mecanismo de resistencia. El ensayo se realiza en bandejas de microvaloración y se interpreta de acuerdo con Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacterial that Grow Aerobically; Approved Standards - Edición séptima (M7-A7) y Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing; Suplemento de Información 17 (M100-S17), publicado por las directrices de The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); el MIC se usa para comparar cepas. Los compuestos inicialmente se disuelven en DMSO en forma de soluciones madre de 40 mg/ml.

<u>Denominación de la cepa</u>	<u>Mecanismo (s) de resistencia a macrólidos</u>
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1079	ermB
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1016	(susceptible)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1095	ermB
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1175	mefA
<i>Haemophilus influenzae</i> 1218	(susceptible)

15

La tabla 1 enumera los datos *in vitro* que demuestran la actividad antibacteriana del Ejemplo 1 y los fármacos comparativos eritromicina y telitromicina contra los patógenos respiratorios clave. Se usan los macrólidos

para la terapia a corto plazo (< 10 días) neumonía de origen comunitario de leve a moderado, y ≤ 5 días para las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, sinusitis, otitis media aguda, y tonsilitis / faringitis. Los patógenos claves en este grupo incluyen: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, y *M. catarrhalis*. Los valores de MIC (intervalo, MIC₅₀, MIC₉₀) para el ejemplo 1 y agentes comparadores contra estos patógenos clave se muestra más adelante. El ejemplo 1 tiene una actividad *in vitro* contra las cepas resistentes a macrólidos de *S. pneumoniae* (ermB, mefA y ermB / mefA) que es comparable con telitromicina. La actividad del ejemplo 1 contra las cepas de *S. pyogenes* que contienen mefA es similar a la de telitromicina. Cuando se comparan los valores MIC_{90s} contra aislamientos de *S. pyogenes* que contienen ermB-, sin embargo, el Ejemplo 1 demostró una mejora de 16 veces sobre telitromicina. Los valores MIC_{90s} del ejemplo 1 y telitromicina contra 82 cepas de *H. influenzae* sensibles a telitromicina eran ambos 4 µg/ml. Cuando se evaluaron contra 12 aislamientos de *H. influenzae* intermedios respecto a telitromicina, los valores de MIC_{90s} del ejemplo 1 y telitromicina eran ambos 8 µg/ml. Contra *M. catarrhalis*, la actividad *in vitro* del Ejemplo 1 es ligeramente mejor que la de telitromicina (MIC₉₀ de 0,06 contra 0,25 µg/ml, respectivamente).

136

Tabla 1. Actividad in vitro del ejemplo 1 y agentes comparadores contra los patógenos respiratorios humanos seleccionados

Organismo (n)	Genotipo	Compuesto	MIC (µg/ml)		
			Intervalo	MIC ₅₀	MIC ₉₀
S. <i>pneumoniae</i> (34)	ermB	Ejemplo 1	≤ 0,0625 - 2	≤ 0,0625	1
		eritromicina	8 - > 64	> 64	> 64
		telitromicina	≤ 0,0625 - 1	≤ 0,0625	0,5
S. <i>pneumoniae</i> (39)	mefA	Ejemplo 1	≤ 0,06 - 1	0,125	0,5
		eritromicina	2 - 16	8	16
		telitromicina	≤ 0,06 - 0,5	0,125	0,5
S. <i>pneumoniae</i> (45)	ermB/ mefA	Ejemplo 1	≤ 0,0625 - 1	0,5	1
		eritromicina	16 - > 64	> 64	> 64
		telitromicina	≤ 0,0625 - 1	0,5	0,5

137

<i>S. pyogenes</i> (25)	ermB	Ejemplo 1	$\leq 0,06 - 4$	1	2
		amoxicilina	0,002 - 0,0078 0,0156		0,0078
		eritromicina	4 - > 64	> 64	> 64
		telitromicina	$\leq 0,06 - 64$	8	32
<i>S. pyogenes</i> (23)	mefA	Ejemplo 1	0,5 - 1	0,5	1
		amoxicilina	0,004 - 0,03	0,008	0,016
		eritromicina	8 - 32	8	16
		telitromicina	0,25 - 2	0,5	0,5
<i>H. influenzae</i> (82)	Telitromicina (susceptible)	Ejemplo 1	1 - 16	2	4
		eritromicina	1 - 18	8	16
		telitromicina	0,25 - 4	1	4
<i>H. influenzae</i> (12)	Telitromicina (intermedio)	Ejemplo 1	4 - 8	4	8
		eritromicina	8 - 16	16	16
		telitromicina	8	8	8
<i>M. catarrhalis</i>		Ejemplo 1	0,008 - 0,25	0,03	0,06

138

(30)					
		eritromicina	0,03 - 1	0,25	0,25
		telitromicina	0,006 - 0,5	0,125	0,25

Actividad in vitro del ejemplo 1 contra los patógenos atípicos de neumonía

- 5 Los antibióticos de la clase de macrólidos han sido la terapia de elección para las neumonías provocadas por organismos clasificados como patógenos atípicos, que incluyen *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Mycobacterium avium*, y *C. pneumoniae*. La Tabla 2 muestra el perfil de la actividad *in vitro* del ejemplo 1 contra una de estas especies (*L. Pneumophila*). El ejemplo 1 mostró
- 10 una actividad equivalente para la azitromicina y telitromicina contra diez aislamientos de *L. pneumophila*.

Tabla 2. Actividad antibacteriana in vitro del ejemplo 1 contra un patógeno atípico causante de la neumonía atípica.

Organismo (n)	Genotipo	Compuesto	MIC (µg/ml)		
			Intervalo	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>L. pneumophila</i> (10)	ND	Ejemplo 1	0,008 - 0,03	0,016	0,03
		azitromicina	0,03 - 0,06	0,06	0,06
		telitromicina	0,016 - 0,03	0,016	0,016

139

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar contra cepas de bacterias resistentes a macrólidos o resistentes a múltiples fármacos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención muestran actividad favorable contra cepas de *S. pyogenes* resistentes, que incluyen resistencia basada en metilación tal como ermB. De este modo, la invención incluye el uso de los compuestos para aprovechar tales propiedades favorables.

Evaluación *in vitro* del metabolismo de hígado humano e inhibición de
10 CYP3A

Los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención tienen propiedades metabólicas altamente deseables como se determina mediante la evaluación *in vitro* del metabolismo de hígado humano e inhibición de CYP3A.

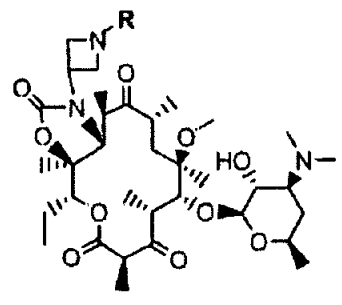
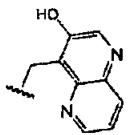
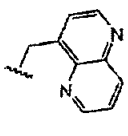
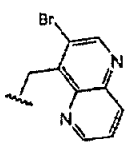
El análogo 3-hidroxi sustituido (ejemplo 1) demostró una proporción de extracción (ER) microsomal de hígado humano (HLM) inferior comparada con los análogos no sustituido (Ejemplo Comparativo A) o 3-bromo sustituido (Ejemplo Comparativo B), descritos como los Ejemplos 1.26 y 1.106, respectivamente, en el documento WO 2006/067589, publicado el 29 de junio de 2006. La proporción de extracción microsomal de hígado humano es una indicación de con qué rapidez se metaboliza el compuesto por la enzimas que metabolizan el fármaco, especialmente citocromo P450s en el hígado humano. El ejemplo 1 tiene una proporción de extracción menor con relación a los Ejemplos Comparativos A y B, y por lo tanto se esperaría que mostrara una eliminación menor en seres humanos y de este modo daría como resultado una dosis menor requerida para la misma eficacia. Los resultados se ilustran en la

Tabla 3 más adelante en la columna marcada "HLM ER".

El ejemplo 1 también demostró una disminución en la afinidad por el citocromo P450 3A (CYP3A) comparada con los análogos no sustituido (Ejemplo Comparativo A) o bromo sustituido (Ejemplo comparativo B), como se evidencia por su valor de K_i mayor mostrado en la tabla 3 más adelante. CYP3A es la principal enzima que metaboliza fármaco en el hígado humano, catalizando el metabolismo de un 50% estimado de todos los fármacos. La inhibición de CYP3A puede conducir a las interacciones fármaco - fármaco. La mayoría de los macrólidos / cetólidos comercialmente disponibles son inhibidores dependientes del tiempo de CYP3A. La inhibición dependiente del tiempo (TDI) se evaluó *in vitro* usando microsomas de hígado humano y un sustrato de sonda para la actividad de CYP3A (midazolam). Los compuestos de ensayo con menores valores de K_i y / o valores mayores de k_{inact} tienen una mayor afinidad por CYP3A y por lo tanto mayor potencial para las interacciones fármaco - fármaco. Como se muestra en la tabla 3, la hidroxilación en la posición 3 de la [1,5]-naftiridina (Ejemplo 1) dio como resultado un incremento de aproximadamente 10 veces en el valor de K_i en el ensayo de TDI de CYP3A comparado con los análogos no sustituido (Ejemplo Comparativo A) o bromo sustituido (Ejemplo comparativo B). El incremento del valor de K_i observado para el ejemplo 1 da como resultado un menor cambio en número de veces predicho en el área bajo la curva (AUC) para un sustrato de CYP3A administrado conjuntamente comparado con los ejemplos comparativos A y B.

pld

Tabla 3

			Inhibición dependiente del tiempo de CYP3A		
Nombre del compuesto	R	HLM ER	K _i (μM)	K _{inact} (min ⁻¹)	Cambio en número de veces predicho en el AUC del sustrato de CYP3A
Ejemplo 1		< 0,32	24	0,024	1,3
Ejemplo comparativo A		0,70	2,0	0,028	5,4
Ejemplo Comparativo B		0,91	2,8	0,029	4,2

Los siguientes procedimientos de ensayo se usaron para determinar el valor de HLM ER (proporción de extracción de microsomas de hígado humano) e inhibición dependiente del tiempo de CYP3A para un ejemplo representativo de un compuesto de fórmula (I) de la invención y dos ejemplos comparativos.

12/2

Procedimientos de ensayo para la evaluación *in vitro* del metabolismo de hígado humano e inhibición de CYP3A

HLM ER: (proporción de extracción de microsomas de hígado humano).

Este ensayo mide la eliminación del compuesto con el tiempo en el sistema de microsomas de hígado humano debido al metabolismo de oxidación dependiente de NADPH. Estos datos se usan para estimar la eliminación metabólica hepática humana para un compuesto dado. Los resultados pueden variar entre 0,32 y 0,99. Un valor de $< 0,32$ representa el límite inferior del ensayo e indicaría un compuesto de baja eliminación. Los valores en el intervalo de 0,33 a 0,70 indican una eliminación moderada, y los valores $> 0,70$ indican una eliminación alta.

Procedimiento de ensayo: Los compuestos de ensayo macrólidos se incubaron a una concentración final de 1 μM en los microsomas de hígado humano (concentración de CYP final = 0,50 μM) en tampón fosfato de potasio 0,1 M (pH = 7,4) a 37°C con cloruro de magnesio MgCl_2 10 mM. La mezcla de reacción se incubó previamente a 37°C durante 5 minutos antes de añadir la sal tetrasódica reducida de betanicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) (1,0 mM). Se retiraron alícuotas de la mezcla de incubación a 0, 5, 10, 20, 30 y 45 minutos. Se inactivaron las alícuotas en acetonitrilo que contenía patrón interno. Se centrifugaron las muestras y el sobrenadante resultante se analizó mediante cromatografía líquida / espectrometría de masas (CL/EM/EM), con un dispositivo Sciex API4000 usando el control de reacción múltiple optimizado para cada compuesto de ensayo. Las proporciones de la respuesta del área de pico del compuesto de ensayo respecto de la del patrón interno se usaron para calcular la velocidad de desaparición.

143

Se determinó la constante de velocidad de desaparición de primer orden para cada incubación mediante la representación gráfica del logaritmo natural (LN) de la concentración de sustrato (proporción de área de pico, fármaco / patrón interno) contra el tiempo de incubación y determinación de la pendiente de la línea de regresión (k), usando los datos cuando se podía obtener una curva de descomposición de primer orden precisa. Las eliminaciones hepáticas predichas (CL_H) y proporciones de extracción se calcularon de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{-k}$$

$$CL'_{int} = \frac{\ln(2)}{t_{1/2} \text{ (min)}} \times \frac{21 \text{ g de hígado}}{\text{kg de PC}} \times \frac{\text{ml de incubación}}{\text{mg de proteína microsomal}} \times \frac{45 \text{ mg de proteína microsomal}}{\text{g de hígado}}$$

$$CL_H = \frac{Q_H \cdot CL'_{int}}{Q_H + CL'_{int}}$$

$$\text{Proporción de extracción (ER)} = CL_H / Q_H$$

Donde las siguientes constantes eran:

- Peso de hígado = 21 g/kg [humano]
- Proteína microsomal en incubación = 1,52 mg/ml
- Proteína de hígado = 45 mg/g [humano]
- Flujo de sangre de hígado (QH) = 20 ml/min/kg [humano]

Inhibición dependiente del tiempo de CYP3A: Este ensayo mide la capacidad del compuesto de ensayo para inhibir CYP3A de una manera dependiente del tiempo de preincubación. La mayoría de los macrólidos y

cetólidos más comercializados son inhibidores dependientes del tiempo de CYP3A, una propiedad que puede dar como resultado interacciones fármaco - fármaco con sustratos de CYP3A. Este ensayo mide la potencia del compuesto de ensayo para la inhibición de CYP3A (K_i) y la velocidad de inactivación de CYP3A (K_{inact}). Estos dos parámetros se pueden usar junto con la concentración eficaz en humanos estimada del compuesto de ensayo para predecir el potencial de las interacciones fármaco - fármaco en seres humanos.

Procedimiento de ensayo: *Incubación primaria:* Se incubaron previamente microsomas de hígado humano combinados (concentración de CYP final de 0,5 μ M) en presencia de un sistema de regeneración de NADPH.

[que contenía β -NADP-Na (0,54 mM), $MgCl_2$ (11,5 mM), ácido dl-isocítrico (6,2 mM), e isocítrico deshidrogenasa (0,5 unidades/ml)] en KH_2PO_4 100 mM, pH 7,4 a 37°C con exposición al aire en un volumen total de 0,7 ml. Después de 5 minutos, se añadieron alícuotas (7 μ l) de compuesto de ensayo (de soluciones madre 100X en DMSO: produciendo concentraciones finales de 0, 1, 5, 10, 50 o 100 μ M). Se retiraron alícuotas (36 μ l) de la mezcla de incubación primaria en los momentos 0, 5, 10, 20, y 30 minutos, y se transfirieron a incubaciones secundarias, como se describe más adelante.

Inhibición secundaria: Las incubaciones secundarias que contenían midazolam (30 μ M final) y sistema de regeneración de NADPH (como se ha descrito anteriormente para la incubación primaria) se llevaron a cabo por triplicado en KH_2PO_4 100 mM, pH 7,4, a 37°C con exposición al aire en un volumen total de 0,7 ml. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 36 μ l de mezcla de incubación primaria, y se incubaron durante un tiempo de

reacción total de 4 minutos. La velocidad de reacción se había confirmado previamente que era lineal durante el tiempo de reacción de 4 minutos a una concentración de CYP de 0,025 μM . Después del tiempo de reacción de 4 minutos, se inactivaron 100 μl de mezcla de reacción con 300 μl de acetonitrilo
5 enfriado en hielo con un patrón interno. Las soluciones de acetonitrilo se agitaron en un aparato vortex y se centrifugaron y el sobrenadante resultante se ensayó para la formación de 1'-hidroximidazolam por CL/EM/EM usando Sciex API4000 con control de reacción múltiple. Las proporciones de la respuesta de área de pico de analito (1'-hidroximidazolam) con la del patrón
10 interno se usaron para la cuantificación.

Se determinó la formación de 1'-hidroximidazolam como una función del tiempo de incubación previa y de la concentración del compuesto de ensayo. Los datos se convirtieron en porcentaje de actividad remanente estableciendo la cantidad de 1'-hidroximidazolam formado en el tiempo de incubación previa
15 cero como 100 por ciento. El log natural (Ln) del porcentaje de la actividad remanente se representó gráficamente para cada concentración del compuesto de ensayo como una función del tiempo de incubación previa, y la velocidad de inactivación (K_{obs}) para cada concentración se determinó calculando la pendiente de la parte lineal de la curva del porcentaje de actividad remanente.
20 Un gráfico de K_{obs} contra la concentración se generó después, y se calcularon los parámetros K_i y K_{inact} mediante regresión no lineal de este gráfico usando un programa de ajuste hiperbólico de 3 parámetros (SigmaPlot v 8.0). Se evaluó la estimación del efecto de la inhibición dependiente del tiempo sobre la actividad de CYP3A in vivo mediante la incorporación de los parámetros K_i y
25 K_{inact} in vitro en la siguiente ecuación en estado estacionario, como se describe

12/16

por Mayhew et al., *Drug Metab Dispos.*, 28 (9): 1031 - 7 (2000).

$$\frac{AUC_{inh}}{AUC} = \frac{k_{deg} + \frac{[I] \times k_{inact}}{[I] + K_I}}{k_{deg}}$$

5 Los términos se definen como se describe a continuación:

AUC_{inh}/AUC (también conocido como “cambio en número de veces predicho en AUC) es la proporción de área bajo la curva concentración en plasma - tiempo en presencia de inhibidor (AUC_{inh}) y AUC en la ausencia de inhibidor, para un fármaco administrado conjuntamente que se elimina
10 exclusivamente por el metabolismo de CYP3A.

k_{deg} representa la constante de velocidad de degradación *in vivo* estimada de CYP3A. Se usa un valor de $0,0005 \text{ min}^{-1}$ ($t_{1/2}$ aproximadamente 23 horas).

K_{inact} representa la velocidad máxima de inactivación, determinada *in*
15 *vitro*.

K_I representa la concentración de inhibidor que conduce al 50% de inactivación máxima, determinada *in vitro*.

$[I]$ representa la concentración media en estado estacionario libre predicha de inhibidor *in vivo*. El valor de $[I]$ se estima en $0,17 \text{ } \mu\text{M}$, que es la
20 concentración media en estado estacionario no unida eficaz predicha para un cetólido.

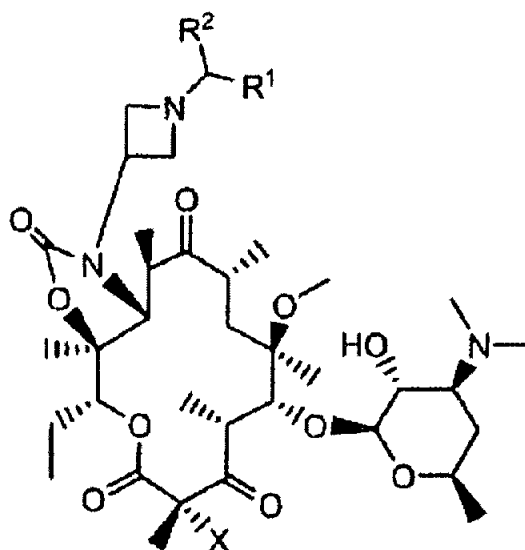
149

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

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por 3-hidroxi-[1,5]-
10 naftiridin-4-ilo,

3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo, y 3-hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-ilo, en la que
dichos 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-ilo, 3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo, y 3-hidroxi-
[1,7]-naftiridin-4-ilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado
entre el grupo constituido por alquilo ($C_1 - C_3$), ciclopropilo, y ciclobutilo;

15



R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, y etilo;

y

X es hidrógeno o flúor;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

5

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-ilo.

10

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es 3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo.

15

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es 3-hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-ilo.

20

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que dichos 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-ilo, 3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo, y 3-hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-ilo están sustituidos con metilo.

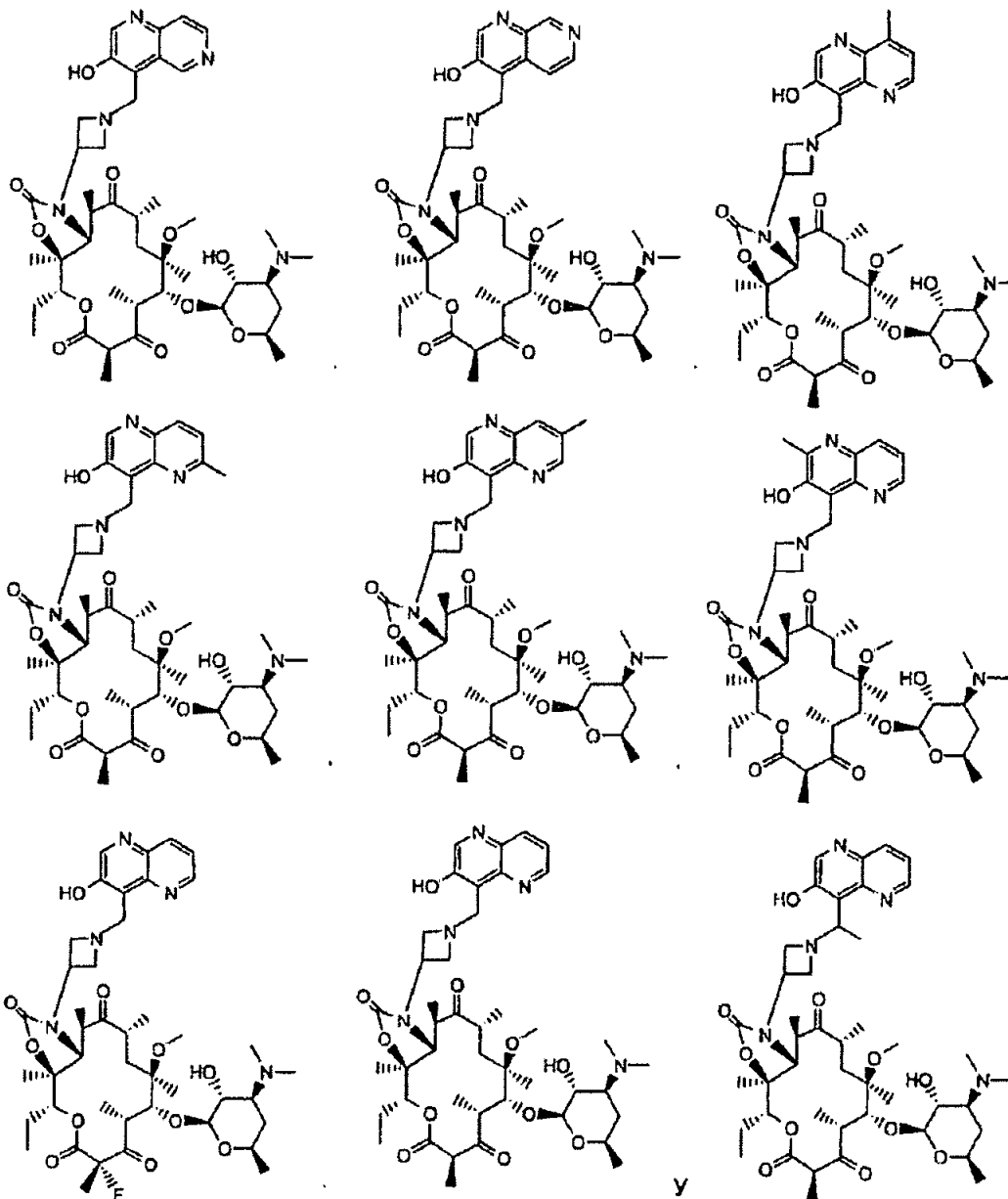
6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es hidrógeno.

25

12/19

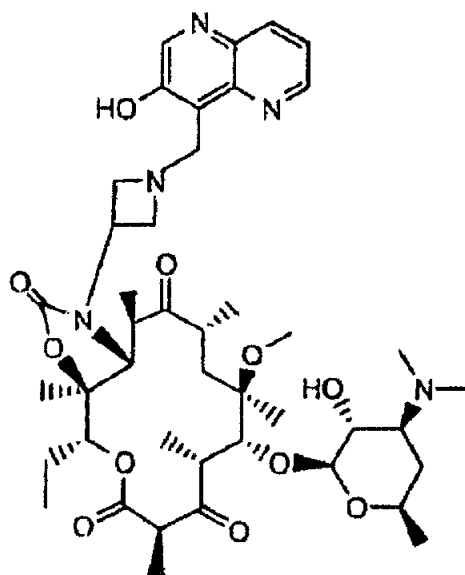
7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es metilo.

8. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:



o su sal farmacéuticamente aceptable.

9. El compuesto de la reivindicación 8, que es



o su sal farmacéuticamente aceptable.

5

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

11. Un procedimiento para el tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable de las reivindicaciones 1 a 9 que es eficaz en el tratamiento de una infección bacteriana.

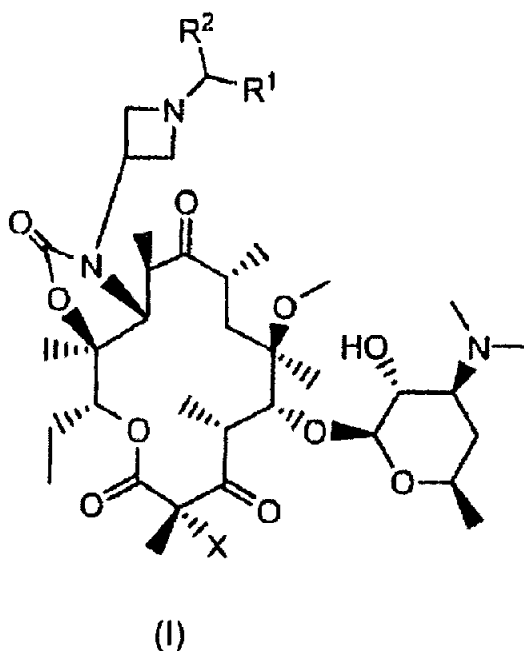
15

12. Un procedimiento de tratamiento de infección provocada por al

151

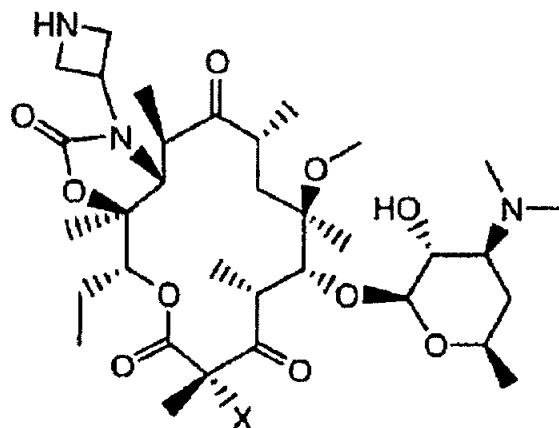
5 menos uno de *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Moraxella catarrhalis* que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable de las reivindicaciones 1 a 9 a un sujeto mamífero en necesidad del mismo.

13. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (I),



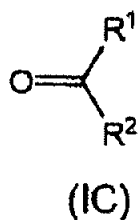
10 o su sal farmacéuticamente aceptable, que comprende una primera etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII),

152



(VIII)

con un compuesto de fórmula (IC),



(IC)

5 en la presencia de un catalizador ácido y un disolvente aprótico polar para formar una mezcla;

 y una segunda etapa de tratamiento de dicha mezcla con un agente reductor;

 en la que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por 3-hidroxi-[1,5]-
10 naftiridin-4-ilo,

 3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo, y 3-hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-ilo en la que dichos 3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-ilo, 3-hidroxi-[1,6]-naftiridin-4-ilo, y 3-hidroxi-[1,7]-naftiridin-4-ilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre el grupo constituido por alquilo (C₁ - C₃), ciclopropilo, y ciclobutilo;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, y etilo;

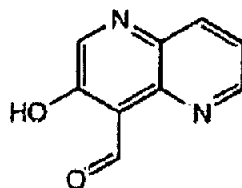
y

X es hidrógeno o flúor.

- 5 14. Fumarato de 3-descladinosil-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil-(1-((3-hidroxi-[1,5]-naftiridin-4-il)-metil)-azetidin-3-il)-imino)-eritromicina A.

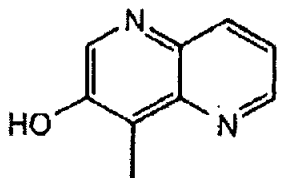
15. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (C),

10



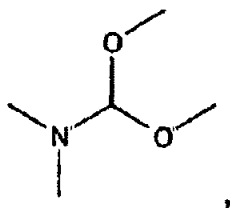
(C)

que comprende una primera etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX),



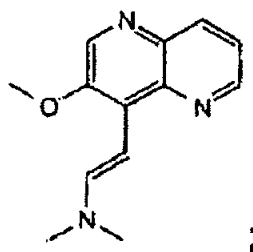
(IX)

- 15 con un compuesto de Fórmula (X),



(X)

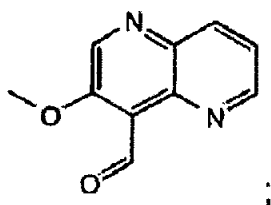
en la presencia de una base para preparar un compuesto de Fórmula (XI),



(XI)

5

una segunda etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XI) con peryodato de sodio en agua para formar un compuesto de Fórmula (XII),

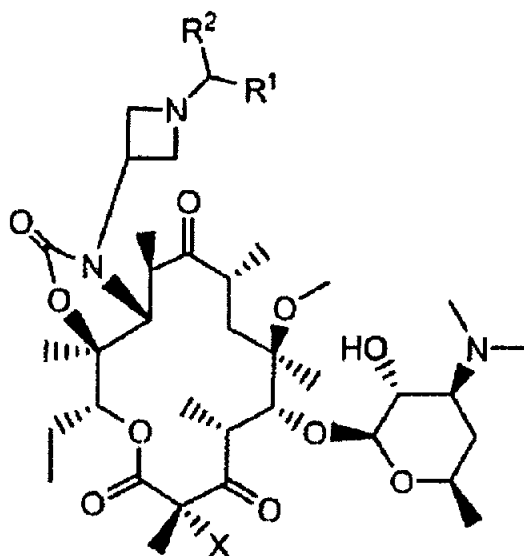


(XII)

10 y una tercera etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XII) en LiCl o HCl para formar un compuesto de Fórmula (C).

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



(I)

5

en la que R¹, R², y X son como se definen en el presente documento. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas usando los compuestos de Fórmula

10 (I).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

156

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC33354A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2008/000715	International filing date (day/month/year) 04/03/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/03/2007
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

ERYTHROMYCIN-BASED MACROLIDES

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/000715

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H17/08 A61K31/7048 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/067589 A (PFIZER PROD INC [US]; CHUPAK LOUIS STANLEY [US]; FLANAGAN MARK EDWARD) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application claims 14,16 pages 50-53; table 1; compounds 1.26, 1.27, 1.106 pages 70-71; table 17 ----- -/--	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 2008

Date of mailing of the international search report

03/12/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gohlke, Pascale

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/000715

159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006067589 A	29-06-2006	AR 052824 A1	04-04-2007
		AU 2005317735 A1	29-06-2006
		CA 2591746 A1	29-06-2006
		EP 1836211 A1	26-09-2007
		JP 4111994 B1	02-07-2008
		JP 2008524319 T	10-07-2008
		KR 20070089191 A	30-08-2007
		NL 1030713 C2	12-12-2006
		NL 1030713 A1	22-06-2006
		UY 29285 A1	31-07-2006

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2008/000715

International filing date (day/month/year)
04.03.2008

Priority date (day/month/year)
13.03.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07H17/08 A61K31/7048 A61P31/04

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

Patent Dept-GRO
JAN 8 2009
Pfizer Inc

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gohlke, Pascale

Telephone No. +49 89 2399-8549



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **161**
PCT/IB2008/000715

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/000715

162

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-10, 13-15</u>
	No: Claims	<u>11, 12</u>

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.

1 Reference is made to the following document:

D1 : WO 2006/067589 (2006-06-29) cited in the application

2 Claims 1-14:

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses macrolide compounds (see formula (I) of claim 1) as antibacterial and antiprozoal agents, and more particularly structurally close compounds of Table 1 (see pages 50-53) namely compounds 1.26, 1.27 and 1.106.

From this, the subject-matter of independent claim 1 differs in that the macrolides are substituted with a 3-hydroxy-naphthyridin-4-yl moiety in the place of unsubstituted naphthyridinyl (see compounds 1.26 or 1.27) or of 3-bromo-naphthyridinyl (see compound 1.106).

2.1 The subject-matter of claim 1 is therefore novel (Article 33(2) PCT)

The problem to be solved by the present invention may be regarded as providing further antibacterial and antiprozoal macrolides with improved properties.

2.2 The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

- In view of the in vitro activity data of example 1 provided on pages 44-45; this example 1 demonstrates equivalent activity to the known structurally closest compounds 1.26 and 1.106 of D1 (see MIC data provided on pages 70-71); furthermore
- in view of the comparative data provided in present application (see Table 3 of page 47), the compound of example 1 of present application exhibits further favourable properties vis-à-vis compounds 1.26 and 1.106 of D1 (called comparative examples A and B respectively in present application), in particular it exhibits unexpected highly desirable metabolic properties as determined by in vitro assessment of human liver metabolism and cytochrome P450 3A inhibition.

164

- 2.3 Therefore claim 1 meets the requirements of Articles 33(2) and (3) PCT.
Claims 2-14 are dependent on claim 1 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.

3 Claim 15:

Independent claim 15 relates to a process for the preparation of the intermediate compound of formula (C).

None of the available prior art discloses the compound of formula (C); since it is useful for the preparation of the novel and inventive macrolides of claim 1, it also meets the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.

4 Claims 11 and 12:

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to a method for therapeutic treatments, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 September 2008 (18.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/110918 A2

(51) International Patent Classification: **Not classified**

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/000715

(22) International Filing Date: 4 March 2008 (04.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/894,475 13 March 2007 (13.03.2007) US
61/023,370 24 January 2008 (24.01.2008) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BUZON, Sr., Richard, Allen** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **FLANAGAN, Mark, Edward** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **LI, Zhengong, Bryan** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **MAGEE, Thomas, Victor** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **NOE, Mark, Carl** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **REILLY, Usa, Datta**

[GB/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **WIDLICKA, Daniel, William** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: **FULLER, Grover, F., Jr.** et al.; C/o GEORGE, Nancy, McGraw, Pfizer Inc. MS8260-1615, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

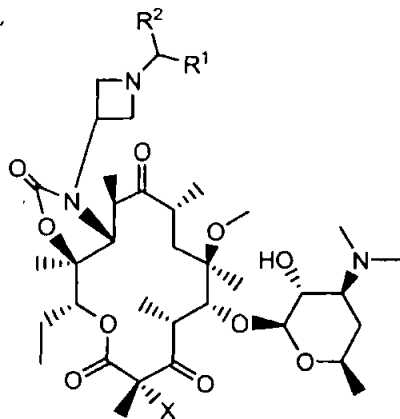
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: **MACROLIDES**



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of Formula (I) wherein R^1 , R^2 , and X are as defined herein. The invention also relates to pharmaceutical compositions and methods of treating bacterial infections using compounds of Formula (I).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/000715

116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H17/08 A61K31/7048 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/067589 A (PFIZER PROD INC [US]; CHUPAK LOUIS STANLEY [US]; FLANAGAN MARK EDWARD) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application claims 14,16 pages 50-53; table 1; compounds 1.26, 1.27, 1.106 pages 70-71; table 17 ----- -/--	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 November 2008	03/12/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gohlke, Pascale

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/000715

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WU Y-J ET AL: "RECENT DEVELOPMENTS ON KETOLIDES AND MACROLIDES" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 8, no. 14, 1 December 2001 (2001-12-01), pages 1727-1758, XP009056485 ISSN: 0929-8673 abstract page 1728; figure 1 page 1752; schema 25	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2008/000715

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006067589 A	29-06-2006	AR 052824 A1	04-04-2007
		AU 2005317735 A1	29-06-2006
		CA 2591746 A1	29-06-2006
		EP 1836211 A1	26-09-2007
		JP 4111994 B1	02-07-2008
		JP 2008524319 T	10-07-2008
		KR 20070089191 A	30-08-2007
		NL 1030713 C2	12-12-2006
		NL 1030713 A1	22-06-2006
		UY 29285 A1	31-07-2006

168



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha.



No. 09-093261- -00000-0000

Fecha: 2009-09-02 16:32:13 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTE/II .Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167

Arrieta 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 169

020
Bogotá D.C.,

A doctor(a)
ALVARO GARCIA CARLOS REYNALDO
Acreditado(a) y/o Representante de
PILZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 93261
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/000715
	Fecha inicio fase nacional	13/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9062
	Folios	1

Enviando en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cumplase
Bogotá DC,

23 OCT. 2009

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

Adpall