

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 898**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06821966 .6**

96 Fecha de presentación: **13.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1950219**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **NUEVOS DERIVADOS DE DIHIDROPSEUDOERITROMICINA.**

30 Prioridad:
14.10.2005 JP 2005301070

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.12.2011

73 Titular/es:
**THE KITASATO INSTITUTE
9-1 SHIROKANE 5-CHOME MINATO-KU
TOKYO 108-8642, JP y
APHOENIX, INC.**

72 Inventor/es:
**OMURA, Satoshi;
SUNAZUKA, Toshiaki;
NAGAI, Kenichiro;
SHIMA, Hideaki y
YAMABE, Haruko**

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 898 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

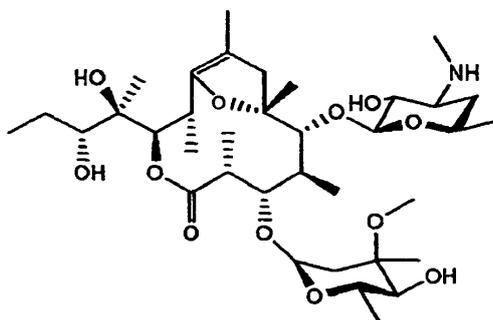
DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de dihidropseudoeritromicina.

La presente invención se refiere a un derivado de dihidropseudoeritromicina. Particularmente, la presente invención se refiere a un nuevo derivado de dihidropseudoeritromicina que es superior en la acción antiinflamatoria y estable.

5 **Técnica anterior**

10 La eritromicina (macrólido anular de 14 miembros) es difícil de utilizar como agente antiinflamatorio porque presenta simultáneamente una función antiinflamatoria y una función antibacteriana. Para resolver este problema, se ha informado acerca de un derivado de pseudoeritromicina (anillo de 12 miembros, véase THE KITASATO INSTITUTE, serie EM700, WO2002/14338 y WO2004/39823) que presenta una acción antiinflamatoria pero no presenta acción antibacteriana. Un compuesto representativo es el EM703 que se muestra en la siguiente fórmula:



El derivado de pseudoeritromicina mencionado anteriormente presenta el problema de que su acción farmacológica no se percibe de forma suficiente mediante la administración oral, ya que el derivado se descompone en parte por la acción de un ácido y se vuelve comparativamente inestable.

15 Una forma dihidro obtenida mediante reducción para resolver el problema es estable para el ácido y muestra una buena acción farmacológica mediante administración oral. Aunque la preparación de Faghih R, Nellans HN, Lartey PA, Petersen A, Marsh K, Bennani YL, Plattner JJ. de 9-deoxo-4"-deoxy-6,9-epoxyerythromycin lactams "motilactides": potent and orally active prokinetic agents. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8(7): 805-10 describe derivados de dihidropseudoeritromicina, todos ellos son formas 4"-deshidroxi de cladinosa (azúcar en la posición 3). El documento describe que los derivados de dihidropseudoeritromicina muestran una baja actividad de promoción de la motilidad gastrointestinal, pero no describe una acción antiinflamatoria.

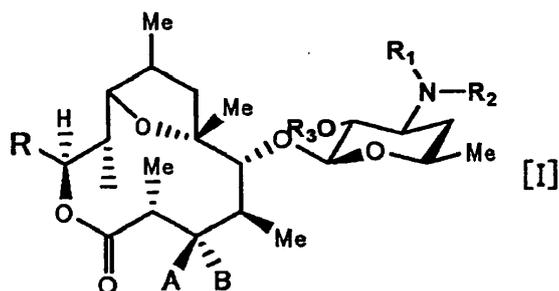
20 La patente europea EP-A-1 256 587 divulga derivados de pseudoeritromicina que presentan 8-9 enlaces dobles de carbono en el anillo de macrólido como compuestos antiinflamatorios.

Descripción de la invención

25 La presente invención apunta a evitar la acción antibacteriana de la eritromicina y a desarrollar un compuesto que tiene solamente una función antiinflamatoria, particularmente, para desarrollar un derivado de pseudoeritromicina estable.

30 Los presentes inventores llevaron a cabo estudios intensivos en un intento por resolver el problema mencionado anteriormente y lograron evitar la acción antibacteriana mediante el uso de un anillo de 12 miembros y la reducción adicional del compuesto para proporcionar una forma dihidro, por lo cual se mejora la estabilidad para proporcionar un ácido, lo que resulta en la conclusión de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención proporciona lo que se describe a continuación.

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I]

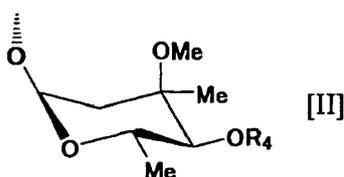


donde Me es un grupo metilo,

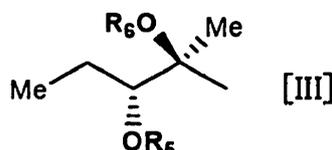
5 R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo sulfonilo, un grupo alquilo sustituido por arilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilocarbonilo sustituido por arilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo, o R₁ y R₂ en combinación forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido no sustituido,

R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo sustituido o no sustituido o un grupo alquilocarbonilo sustituido por arilo,

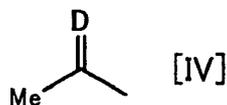
A es un átomo de hidrógeno, B es un grupo hidroxilo o un grupo representado por la siguiente fórmula [II]



10 donde Me es un grupo metilo y R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, o A y B en combinación muestran =O, R es un grupo representado por la siguiente fórmula [III]



15 donde Me es un grupo metilo, R₅ y R₆ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, o R₅ y R₆ en combinación muestran un grupo carbonilo o un grupo alquileo sustituido o no sustituido, un sustituyente representado por la siguiente fórmula [IV] que figura a continuación

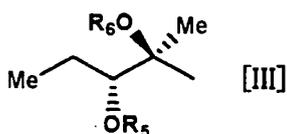


donde Me es un grupo metilo, D es O o N-OH, o D es un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo (-H, -OH), o un sustituyente representado por la siguiente fórmula [V]



20 donde Me es un grupo metilo,
o su sal farmacológicamente aceptable.

[2] El compuesto de [1] mencionado anteriormente, donde R es un grupo representado por la siguiente fórmula [III]

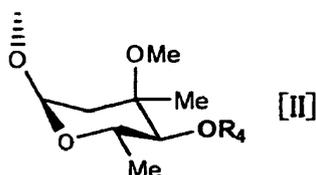


donde Me es un grupo metilo, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, o R_5 y R_6 en combinación muestran un grupo carbonilo o un grupo alquileo sustituido o no sustituido, o su sal farmacológicamente aceptable.

5 [3] El compuesto de [1] o [2] mencionado anteriormente, donde A y B en combinación muestran =O o su sal farmacológicamente aceptable.

[4] El compuesto de [1] o [2] mencionado anteriormente, donde A es un átomo de hidrógeno y B es un grupo hidroxilo o su sal farmacológicamente aceptable.

10 [5] El compuesto de [1] o [2] mencionado anteriormente, donde A es un átomo de hidrógeno y B es un grupo representado por la siguiente fórmula [II]



donde Me es un grupo metilo y R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo o su sal farmacológicamente aceptable.

15 [6] El compuesto de [5] mencionado anteriormente, donde R_4 es un átomo de hidrógeno o su sal farmacológicamente aceptable.

[7] El compuesto de cualquiera de [1] a [6] mencionados anteriormente, donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo bencilo sustituido o no sustituido o un grupo a benciloxicarbonilo o R_1 y R_2 en combinación forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido o su sal farmacológicamente aceptable.

20 [8] El compuesto de [7] mencionado anteriormente, donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un grupo bencilo sustituido por halógeno o su sal farmacológicamente aceptable.

25 [9] El compuesto de [7] mencionado anteriormente, donde el grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido formado por R_1 y R_2 en combinación con el átomo de nitrógeno adyacente es un anillo de morfolina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de pirrolidina sustituido o no sustituido o su sal farmacológicamente aceptable.

[10] El compuesto de cualquiera de [1] a [9] mencionados anteriormente, donde R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo benzoilo sustituido o no sustituido o un grupo benciloxicarbonilo o su sal farmacológicamente aceptable.

30 [11] El compuesto de [10] mencionado anteriormente, donde R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo o grupo benzoilo sustituido o no sustituido o su sal farmacológicamente aceptable.

[12] El compuesto que se describe a continuación

(1) 9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(2) de(3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

35 (3) de(3'-N-metil)-3'-N-bencil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(4) bis-de (3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(5) bis-de (3'-N-metil)-bis-(3'-N-bencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(6) de(3'-N-metil)- 3'-N-(p-clorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

- (7) de[12-(1-hidroxipropil)]-9-dihidro-12-oxo-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (8) de[12-(1-hidroxipropil)]-9-dihidro-12-hidroxioxima-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (9) de[12-(1-hidroxipropil)]-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (10) 12,13-epoxi-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- 5 (11) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (12) 4",13-O-diacetilo-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (13) 2'-O-acetil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (14) de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (15) 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- 10 (16) de (3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- (17) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (18) 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- (19) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- 15 (20) de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxicarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- (21) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- 20 (22) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- (23) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal o
- (24) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, o su sal farmacológicamente aceptable.
- 25 [13] El compuesto que figura a continuación
- (1) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (2) de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido o
- (3) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato,
- 30 o su sal farmacéuticamente aceptable.
- [14] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de [1] a [13] mencionados anteriormente o su sal farmacológicamente aceptable como un ingrediente activo.
- [15] La composición farmacéutica de [14] mencionado anteriormente, para el uso en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
- 35 [16] La composición farmacéutica de [15] mencionado anteriormente, donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria intestinal.

Descripción detallada de la Invención

40 En el compuesto representado por la fórmula [I] mencionada anteriormente, las estructuras estéricas en la posición 8 y en la posición 9 no se encuentran limitadas de forma particular. El compuesto de la presente invención abarca todos los estereoisómeros en la posición 8 y en la posición 9.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquilo" es un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejem-

plos de estos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-heptilo, un grupo n-octilo, un grupo n-nonilo, un grupo n-decilo, un grupo n-undecilo, un grupo n-dodecilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo isopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 2-hexilo, un grupo terc-octilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 1-adamantilo y similares, preferentemente un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo etc.).

En la presente memoria descriptiva, el "grupo acilo" es un grupo formilo, un grupo acilo que tiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene un grupo alqueno de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono o un grupo alqueno cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo acilo que tiene un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Como se utiliza en la presente, el grupo arilo es un grupo hidrocarburo aromático monocíclico - tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de estos incluyen un grupo fenilo, un grupo bifenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, un grupo fenantrilo y similares. Los ejemplos del grupo acilo incluyen un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo, un grupo acrilóilo, un grupo metacrilóilo, un grupo crotonoilo, un grupo isocrotonoilo, un grupo benzoilo, un grupo naftoilo y similares, preferentemente un grupo acetilo y al grupo benzoilo.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo acilo sustituido o no sustituido" significa un grupo acilo no sustituido (como se define anteriormente) o un grupo acilo sustituido. Los ejemplos de sustituyentes incluyen halógeno (yodo, bromo, cloro, fluoro), un grupo alquilo (como se define anteriormente), un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido por halógeno, un grupo alcoxi sustituido por halógeno y similares, preferentemente un halógeno. Como se utiliza en la presente, el grupo alcoxi es un grupo alcoxi que tiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo alquilo-cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de estos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo 1-metiletoxi, un grupo butoxi, un grupo 2-metilpropoxi, un grupo 1,1-dimetiletoxi, un grupo pentoxi, un grupo 3-metilbutoxi, un grupo hexoxi, un grupo 4-metilpentoxi, un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi y similares. El grupo alquilo sustituido por halógeno y el grupo alcoxi sustituido por halógeno son un grupo alquilo (como se define anteriormente) y un grupo alcoxi (como se define anteriormente), que se encuentran cada uno sustituido por uno o una pluralidad de halógenos (como se define anteriormente).

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquilo sustituido por arilo sustituido o no sustituido" significa un grupo alquilo sustituido por arilo no sustituido o un grupo alquilo sustituido por arilo sustituido. El "grupo alquilo sustituido por arilo" es un grupo alquilo (como se define anteriormente) sustituido por un grupo arilo (como se define anteriormente) como un grupo fenilmetilo (grupo bencilo), un grupo difenilmetilo, un grupo trifenilmetilo (grupo tritilo), un grupo feniletilo (grupo fenetilo), un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 2-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo bifenilmetilo, un grupo naftilmetilo y similares, preferentemente un grupo bencilo. Los ejemplos del sustituyente del grupo alquilo sustituido por arilo incluyen un grupo alcoxi (como se define anteriormente), un halógeno (como se define anteriormente), un grupo alquilo (como se define anteriormente), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido por halógeno (como se define anteriormente), un grupo alcoxi sustituido por halógeno (como se define anteriormente) y similares, preferentemente un halógeno.

A menos que se indique lo contrario, las posiciones y números de estos sustituyentes son opcionales y no se limitan de forma particular. Cuando se sustituyen en uno o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquilo carbonilo sustituido por arilo" significa un grupo alcoxycarbonilo que tiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, que se encuentra sustituido por un grupo arilo (como se define anteriormente). Los ejemplos de estos incluyen un grupo benciloxycarbonilo, un grupo difenilmetiloxycarbonilo, un grupo fenetiloxycarbonilo y similares, preferentemente un grupo benciloxycarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alqueno" significa un grupo alqueno de cadena recta o de cadena ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono o un grupo alqueno cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y un enlace no saturado (enlace doble). Los ejemplos de estos incluyen un grupo alilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo ciclohexenilo y similares. Se prefiere el grupo alilo.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquino" significa un grupo alquino de cadena recta o de cadena ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono o un grupo alquino cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y un enlace no saturado (enlace triple). Los ejemplos de estos incluyen un grupo propargilo y un grupo 1-pentino.

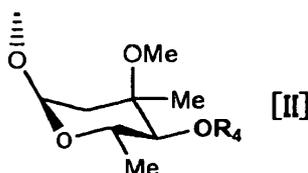
En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido" significa un grupo heterocíclico alicíclico no sustituido o un grupo heterocíclico alicíclico sustituido. El "heterociclo alicíclico" es un monociclo libre de enlaces dobles conjugados en el número máximo, que se forma mediante el enlace del átomo de

5 carbono con al menos un heteroátomo como un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y similares. Los ejemplos específicos de estos incluyen un anillo de pirrolina, un anillo de pirrolidina, un anillo de imidazolina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolina, un anillo de pirazolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, un anillo de morfolina y similares. Se prefiere un anillo de morfolina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina y un anillo de pirrolidina y se prefiere particularmente un anillo de morfolina y un anillo de piperazina. Los ejemplos del sustituyente del grupo heterocíclico alicíclico incluyen un grupo alquilo (como se define anteriormente), un grupo arilo (como se define anteriormente), un grupo carbonilo (por ejemplo, el grupo alquilo oxycarbonilo sustituido por arilo mencionado anteriormente) y similares.

10 R₁ and R₂ son preferentemente iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo bencilo sustituido o no sustituido o un grupo benciloxycarbonilo o R₁ and R₂ que en combinación forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido. Más preferentemente, R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo bencilo sustituido por halógeno o R₁ and R₂ que en combinación forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo de morfolina sustituido o no sustituido, un anillo de piperidina o un anillo de pirrolidina (preferentemente un anillo de morfolina o un anillo de piperazina). Los ejemplos del sustituyente del grupo heterocíclico alicíclico incluyen un grupo alquilo (como se define anteriormente), un grupo arilo (como se define anteriormente), un grupo carbonilo (como se define anteriormente) y similares. Se prefiere un grupo alquilo oxycarbonilo sustituido por arilo y aún más preferentemente un grupo benciloxycarbonilo.

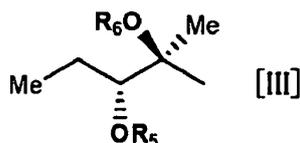
20 R₃ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo benzoilo sustituido o no sustituido o un grupo benciloxycarbonilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo.

A es un átomo de hidrógeno, B es un grupo hidroxilo o un grupo representado por la siguiente fórmula [II]



25 donde Me es un grupo metilo y R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo o A y B que en combinación preferentemente muestran =O. R₄ es particular y preferentemente un átomo de hidrógeno.

R es preferentemente un grupo representado por la siguiente fórmula [III]



donde Me es un grupo metilo, R₅ y R₆ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo o R₅ y R₆ en combinación muestran un grupo carbonilo o un grupo alqueno sustituido o no sustituido.

30 Los ejemplos específicos de los compuestos preferidos de la presente invención se muestran en las siguientes tablas; no obstante, el compuesto de la presente invención no se limita a ellas. La definición de cada símbolo en la presente memoria descriptiva es la que se describe a continuación.

35 Me: grupo metilo, Et: grupo etilo, iPr: grupo isopropilo, nHex: grupo n-hexilo, Ac: grupo acetilo, Bzl: grupo bencilo, pCl-Bzl: un grupo bencilo sustituido por un grupo cloro en la posición para, pBr-Bzl: un grupo bencilo sustituido por un grupo bromo en la posición para, pF-Bzl: un grupo bencilo sustituido por un grupo fluoro en la posición para, pI-Bzl: un grupo bencilo sustituido por un grupo yodo en la posición para, oCl-Bzl: un grupo bencilo sustituido por un grupo cloro en la posición orto, mCl-Bzl: un grupo bencilo sustituido por un grupo cloro en la posición meta, pCF₃-Bzl: un grupo bencilo sustituido por un grupo trifluorometilo en la posición para, pOMe-Bzl: un grupo bencilo sustituido por un grupo metoxi en la posición para, Cbz: un grupo benciloxycarbonilo, pBr-Bz: un grupo benzoilo sustituido por un grupo bromo en la posición para, pMe-Bzl: un grupo bencilo sustituido por un grupo metilo en la posición para.

Tabla 1

Compuesto No. (EM) (Ejemplo No.)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
903 (Ejemplo 4)	H	H	H	H	H	H
901 (Ejemplo 2)	H	Me	H	H	H	H
912 (Ejemplo 13)	H	Bzl	H	H	H	H
928 (Ejemplo 29)	H	pCl-Bzl	H	H	H	H
900 (Ejemplo 1)	Me	Me	H	H	H	H
933 (Ejemplo 34)	Me	Et	H	H	H	H
940 (Ejemplo 41)	Me	iPr	H	H	H	H
962 (Ejemplo 62)	Me	nHex	H	H	H	H
902 (Ejemplo 3)	Me	Bzl	H	H	H	H
904 (Ejemplo 5)	Bzl	Bzl	H	H	H	H
905 (Ejemplo 6)	Me	pCl-Bzl	H	H	H	H
919 (Ejemplo 20)	Me	pCF ₃ -Bzl	H	H	H	H
920 (Ejemplo 21)	Me	pBr-Bzl	H	H	H	H
921 (Ejemplo 22)	Me	pF-Bzl	H	H	H	H
922 (Ejemplo 23)	Me	oCl-Bzl	H	H	H	H
923 (Ejemplo 24)	Me	mCl-Bzl	H	H	H	H
924 (Ejemplo 25)	Me	pI-Bzl	H	H	H	H
959 (Ejemplo 59)	Me	pOMe-Bzl	H	H	H	H
957 (Ejemplo 57)	Me	alilo	H	H	H	H
929 (Ejemplo 30)	Me	propinilo	H	H	H	H
958 (Ejemplo 58)	Me	pMe-Bzl	H	H	H	H
961 (Ejemplo 61)	Me	SO ₂ Me	H	H	H	H
960 (Ejemplo 60)	Me	Ac	H	H	H	H

Tabla 2

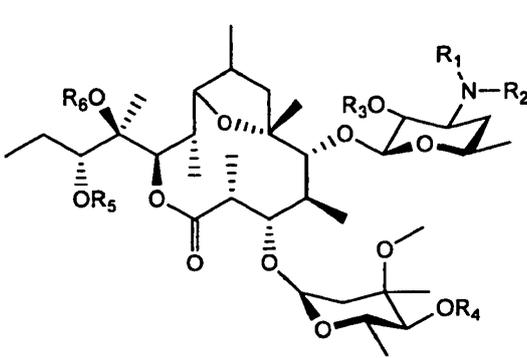
						
Compuesto No. (EM) (Ejemplo No.)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
911 (Ejemplo 12)	Me	Me	H	Ac	Ac	H
913 (Ejemplo 14)	Me	Me	Ac	H	H	H
927 (Ejemplo 28)	Me	Me	pBr-Bz	H	H	H
930 (Ejemplo 31)	Me	Cbz	Cbz	H	H	H
914 (Ejemplo 15)	morfolina		H	H	H	H
955 (Ejemplo 55)	piperidina		H	H	H	H
956 (Ejemplo 56)	pirrolidina		H	H	H	H
965 (Ejemplo 63)	N-Cbz-piperazina		H	H	H	H
966 (Ejemplo 64)	piperazina		H	H	H	H

Tabla 3

Compuesto No. (EM) (Ejemplo No.)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆
910 (Ejemplo 11)	Me	Me	H	H	H
934 (Ejemplo 35)	Me	H	H	H	H
941 (Ejemplo 42)	H	H	H	H	H
915 (Ejemplo 16)	Me	Me	Ac	H	H
916 (Ejemplo 17)	Me	Me	Ac	C=O	
925 (Ejemplo 26)	Me	pCl-Bzl	H	H	H
926 (Ejemplo 27)	morfolina		H	H	H
946 (Ejemplo 46)	morfolina		H	C=O	
948 (Ejemplo 48)	morfolina		Ac	C=O	
931 (Ejemplo 32)	Me	Cbz	Cbz	H	H
936 (Ejemplo 37)	Me	Cbz	Cbz	C=O	
942 (Ejemplo 43)	Me	Cbz	Cbz	C(CH ₃) ₂	
950 (Ejemplo 50)	morfolina		H	C(CH ₃) ₂	
951 (Ejemplo 51)	morfolina		Ac	C(CH ₃) ₂	

Tabla 4

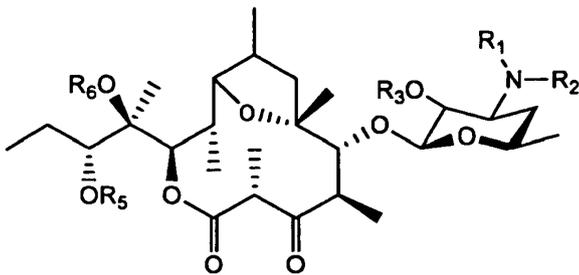
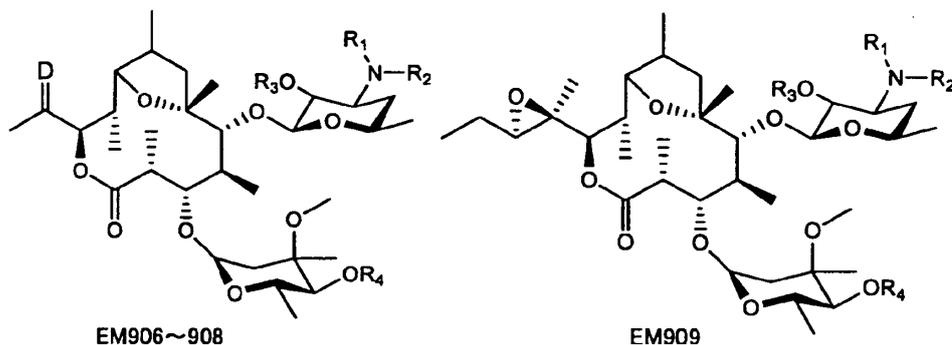
					
Compuesto No.(EM) (Ejemplo No.)	R1	R2	R3	R5	R6
918 (Ejemplo 19)	Me	Me	H	C=O	
917 (Ejemplo 18)	Me	Me	Ac	C=O	
938 (Ejemplo 39)	Me	H	H	C=O	
944 (Ejemplo 45)	Me	H	H	C(CH ₃) ₂	
949 (Ejemplo 49)	Me	pCl- Bzl	H	H	H
939 (Ejemplo 40)	Me	pCl- Bzl	H	C=O	
947 (Ejemplo 47)	Me	pCl- Bzl	H	C(CH ₃) ₂	
937 (Ejemplo 38)	Me	Cbz	Cbz	C=O	
943 (Ejemplo 44)	Me	Cbz	Cbz	C(CH ₃) ₂	
935 (Ejemplo 36)	morfolina		H	C=O	
932 (Ejemplo 33)	morfolina		Ac	C=O	
953 (Ejemplo 53)	morfolina		H	C(CH ₃) ₂	
952 (Ejemplo 52)	morfolina		Ac	C(CH ₃) ₂	
954 (Ejemplo 54)	morfolina		H	H	H

Tabla 5



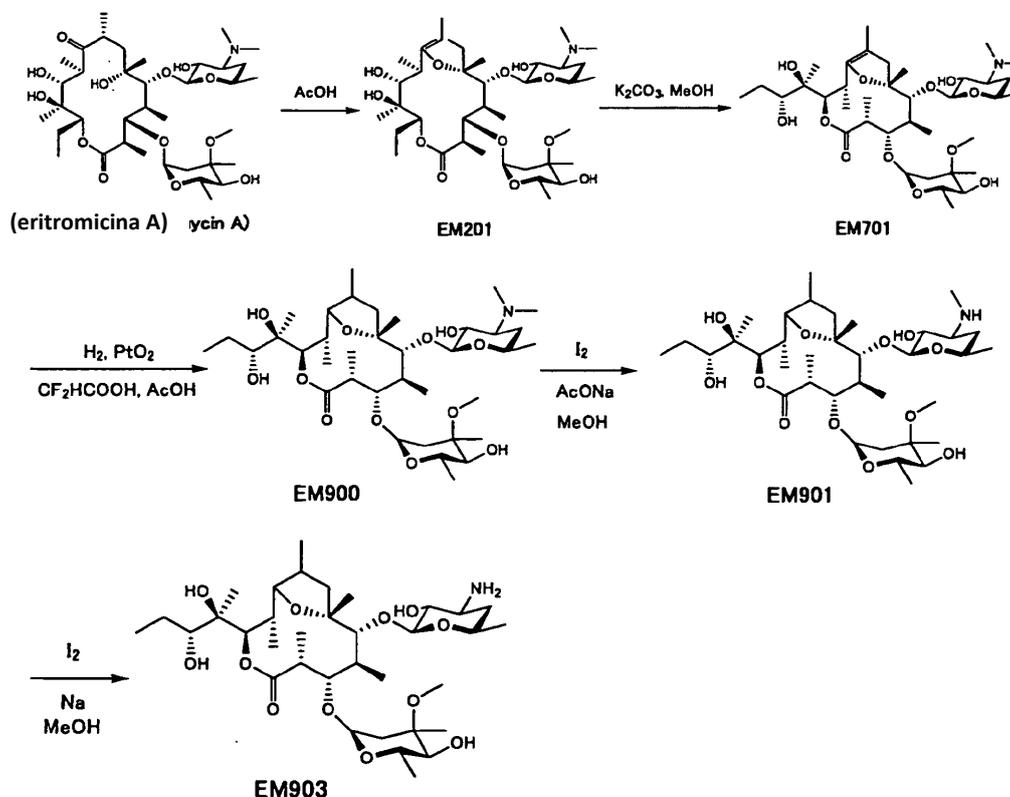
Compuesto No. (EM) (Ejemplo No.)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	D
906 (Ejemplo 7)	Me	Me	H	H	O
907 (Ejemplo 8)	Me	Me	H	H	N-OH
908 (Ejemplo 9)	Me	Me	H	H	H, OH
909 (Ejemplo 10)	Me	Me	H	H	

5 Los compuestos particularmente preferidos son (1) 9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (2) de(3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (3) de(3'-N-metil)-3'-N-bencil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (4) bis-de(3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (5) bis-de(3'-N-metil)-bis-(3'-N-bencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (6) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (7) de[12-(1-hidroxipropil)]-9-dihidro-12-oxo-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (8) de[12-(1-hidroxipropil)]-9-dihidro-12-hidroxioxima-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (9) de[12-(1-hidroxipropil)]-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (10) 12,13-epoxi-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (11) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (12) 4",13-O-diacetil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (13) 2'-O-acetil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (14) de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (15) 2'-O-acetilde(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (16) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (17) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (18) 2'-O-acetil de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (19) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (20) de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxicarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (21) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (22) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (23) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal y (24) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido.

25 Los compuestos preferidos adicionales son (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido y de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato.

30 El procedimiento de producción del compuesto de la presente invención no se encuentra limitado de forma particular y, por ejemplo, puede producirse de conformidad con los siguientes procedimientos y similares. Asimismo, los ejemplos de la presente memoria descriptiva más concretamente muestran los procedimientos de producción de los compuestos preferidos de la presente invención. Los entendidos en la técnica pueden producir cualquier compuesto de la presente invención mediante la referencia a las siguientes explicaciones generales y las explicaciones específicas de los ejemplos, y mediante la modificación o cambio de forma adecuada de los materiales de partida, condiciones de reacción, reactivos y similares como fuera necesario.

Por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula [I] anterior, un compuesto donde A es un átomo de hidrógeno y B es un grupo representado por la fórmula [II] mencionada anteriormente pueden producirse de conformidad con un procedimiento mostrado en el esquema que figura a continuación.



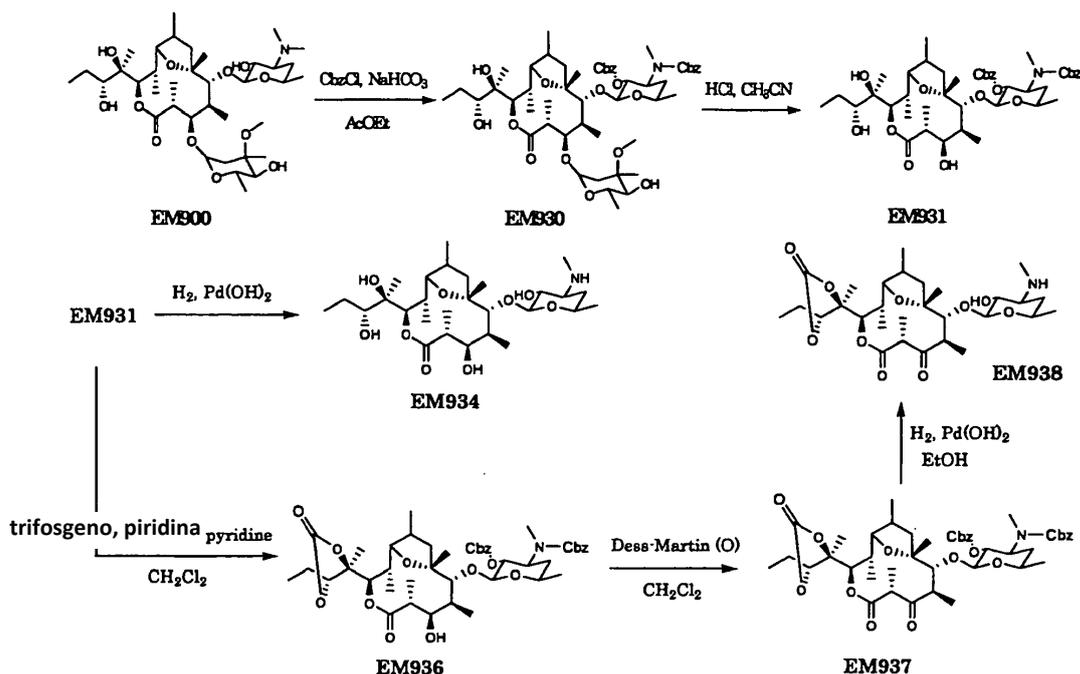
- 5 Es decir, de conformidad con las referencias (a) I.O. Kibwage, R. Busson, G. Janssen, J. Hoogmartens, H. Vanderhaeghe, Translactonization of Erythromycins, *J. Org. Chem.*, 52, 990-996, 1987, (b) H.A. Kirst, J.A. Wind, J.W. Paschal, Synthesis of Ring-Contracted Derivatives of Erythromycin, *J. Org. Chem.* 52, 4359-4362, 1987, la eritromicina A se trató con ácido acético glacial para proporcionar 8,9-anhidroeritromicina A 6,9-hemicetal (EM201). A continuación, el compuesto se calentó bajo reflujo en la presencia de carbonato de potasio en metanol para proporcionar 8,9-anhidro-pseudoeritromicina A 6,9-hemicetal (EM701).
- 10

Después, se realizó una hidrogenación catalítica mediante el uso de óxido de platino y ácido difluoroacético en ácido acético para sintetizar 9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM900).

- A continuación, el compuesto se trató con yodo y acetato de sodio para proporcionar de(3'-N-metil)-9-dihidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM901), que se trató de forma adicional con yodo y metóxido de sodio para proporcionar bis-de(3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM903).
- 15

Mediante el uso de EM901 o EM903 mencionados anteriormente, pueden sintetizarse varios derivados que son los compuestos de la presente invención, como de(3'-N-metil)-3'-N-bencil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM902) mediante varias alquilaciones, acilaciones y similares.

- Por otra parte, de los compuestos representados por la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede producirse un compuesto donde A y B en combinación muestran =O, o A es un átomo de hidrógeno y B es un grupo hidroxilo, por ejemplo, de conformidad con un procedimiento que se muestra en el esquema que figura a continuación.
- 20



Específicamente, el 9-dihidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM900) mencionado anteriormente como material de partida se trata con cloruro de benciloxycarbonilo para proporcionar de (3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxycarbonilo)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM930), que después se trata con ácido clorhídrico en acetonitrilo para proporcionar de (3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxycarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM931). El EM931 mencionado anteriormente se somete a hidrogenación catalítica mediante el uso de un catalizador de hidróxido de paladio para sintetizar de (3-O-cladinosil)-de(3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM934). El EM931 se trata con trifosgeno en piridina para proporcionar de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxycarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM936), que después se oxida con el reactivo de Dess-Martin para proporcionar de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxycarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM937), que se somete además a hidrogenación catalítica mediante el uso de un catalizador de hidróxido de paladio para sintetizar de(3-O-cladinosil)-de(3'-N-metil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM938).

Mediante el uso de EM934 y EM938 mencionados anteriormente o similares, se realizan varias alquilaciones, acilaciones y similares para sintetizar varios derivados, que son los compuestos de la presente invención como de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM925).

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables que pueden formarse mediante el compuesto de la presente invención incluyen sales de ácido inorgánico como hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato y similares, sales de ácido orgánico como succinato, fumarato, acetato, metanosulfonato, toluenosulfonato y similares, sales de metal alcalino, sales de potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos como sal de magnesio, sal de calcio y similares, sales de amonio como sal de amonio, sal de alquilamonio, etc. y similares.

Asimismo, los solvatos del compuesto mencionado anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable también se encuentran comprendidos en la presente invención. Los ejemplos de solventes incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo y similares.

Debido a que el compuesto de la presente invención y su sal farmacéuticamente aceptable muestran una acción antiinflamatoria superior en mamíferos que incluyen a seres humanos y bovinos, equinos, perros, ratones, ratas y similares, pueden utilizarse preferentemente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de las enfermedades correspondientes incluyen Enfermedades Inflamatorias Intestinales (IBD) como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y similares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), bronquitis crónica, enfermedad respiratoria, fibrosis cística, panbronquiolititis difusa (DPB), neumonía, fibrosis pulmonar, sinusitis, bronquioectasia, síndrome sinobronquial, neumonía intersticial (neumonitis), otitis media exudativa, psoriasis, polaquiuria, cistitis intersticial y similares.

Como ingrediente activo del agente farmacéutico de la presente invención, puede utilizarse una o más sustancias seleccionadas de los compuestos mencionados anteriormente y sus sales así como sus hidratos y solvatos. La vía de administración del agente farmacéutico de la presente invención no se encuentra limitada de forma particular y el agente puede administrarse por vía oral o parenteral. Como agente farmacéutico de la presente invención, la sustancia mencionada anteriormente puede administrarse de forma directa a los pacientes. No obstante, preferentemente debe administrarse como una preparación en forma de una composición farmacéutica que contiene un ingrediente activo y un aditivo farmacológicamente y farmacéuticamente aceptable. Como aditivo farmacológicamente y farmacéuticamente aceptable pueden utilizarse, por ejemplo, excipientes, desintegrantes o auxiliares de desintegración, aglutinantes, agentes de recubrimiento, tintes, diluyentes, bases, solubilizantes o auxiliares de solubilización, agentes de isotonicidad, reguladores de pH, estabilizadores, propelentes, adhesivos y similares. Los ejemplos de una preparación adecuada para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos finos, gránulos, líquidos, jarabes y similares y los ejemplos de una preparación adecuada para la administración parenteral incluyen inyecciones, fluidos intravenosos, ungüentos, cremas, absorbentes percutáneos, gotas para los ojos, gotas para los oídos, inhaladores, supositorios y similares. No obstante, la forma de preparación no se limita a estos.

La preparación adecuada para la administración oral puede contener, como un aditivo, por ejemplo, excipientes como glucosa, lactosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina y similares; desintegrantes o auxiliares de la desintegración como carboximetilcelulosa, almidón, calcio de carboximetilcelulosa y similares; aglutinantes como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina y similares; lubricantes como estearato de magnesio, talco y similares; bases como hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, polietilenglicol, gelatina, kaolina, glicerol, agua purificada, grasas saturadas y similares. La preparación adecuada para la inyección o fluido intravenoso puede contener aditivos para la preparación como un solubilizante o un auxiliar de solubilización capaz de constituir una inyección acuosa o una inyección que para disolver al momento de utilizarla (por ejemplo, agua destilada para la inyección, solución salina, propilenglicol y similares); agente de isotonicidad (por ejemplo, glucosa, cloruro de sodio, D-manitol, glicerol y similares); reguladores de pH (por ejemplo, ácido inorgánico, ácido orgánico, base inorgánica u orgánica, etc.) y similares.

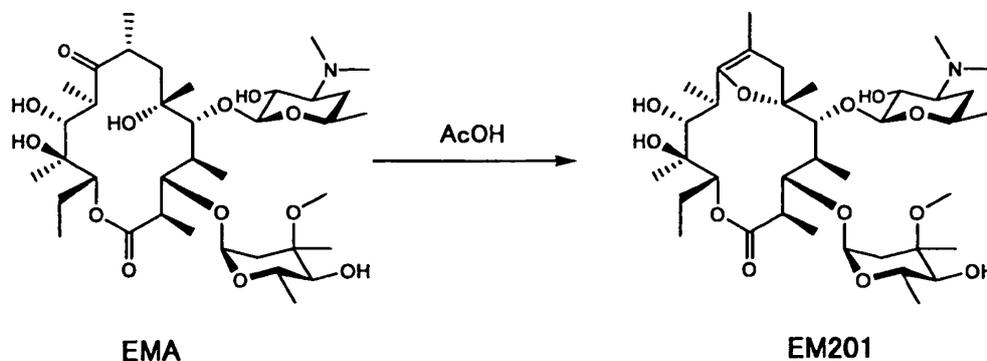
Aunque la dosis del agente farmacéutico de la presente invención debería variarse de forma adecuada según el tipo de enfermedad para la cual se aplica, el objeto de la profilaxis o tratamiento, las condiciones de los pacientes como la edad, peso corporal, síntomas y similares, la dosis diaria para un adulto generalmente es de aproximadamente 0,05 - 500 mg del ingrediente activo mediante administración oral. En general, la dosis mencionada anteriormente puede administrarse en una o varias porciones por día o puede administrarse cada pocos días. Cuando se utilizan dos o más tipos de ingredientes activos, la cantidad total se establece dentro de este intervalo.

Ejemplos

La presente invención se explica en más detalle a continuación mediante la referencia a los ejemplos de síntesis de materiales de partida, los ejemplos, los ejemplos experimentales y los ejemplos de formulación que no deben interpretarse de manera restrictiva. Todas las publicaciones citadas a lo largo de la presente invención se incorporan en su totalidad a la presente a modo de referencia. A menos que se especifique lo contrario, los reactivos, aparatos y materiales que se utilizan en la presente invención se encuentran disponibles comercialmente.

Síntesis de material de partida – Ejemplo 1

Síntesis de 8,9-anhidroeritromicina A 6,9-hemicetal (EM201)



Una solución (710,0 mL) de EMA (eritromicina A; 104,4 g, 16,90 mmol) en ácido acético helado se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se agregó lentamente solución de NaHCO_3 acuoso para neutralizar la solución. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl_3 y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (99,30 g). El producto bruto que se obtuvo se disolvió en CHCl_3 (250

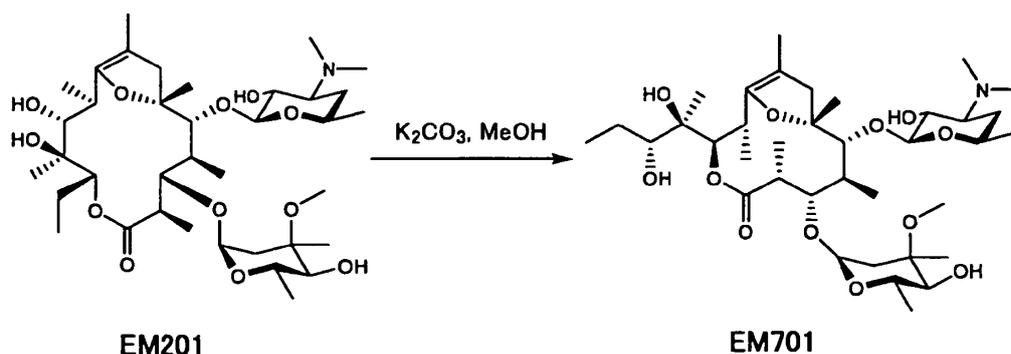
mL) y la solución se recristalizó mediante la adición de hexano (50 mL) para proporcionar EM201 (74,50 g, 71%) como un polvo blanco.

EM201

Rf=0,63 (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=15:1:0,2)

5 Síntesis del material de partida del ejemplo 2

Síntesis de 8,9-anhidropseudoeritromicina A 6,9-hemicetal (EM701)



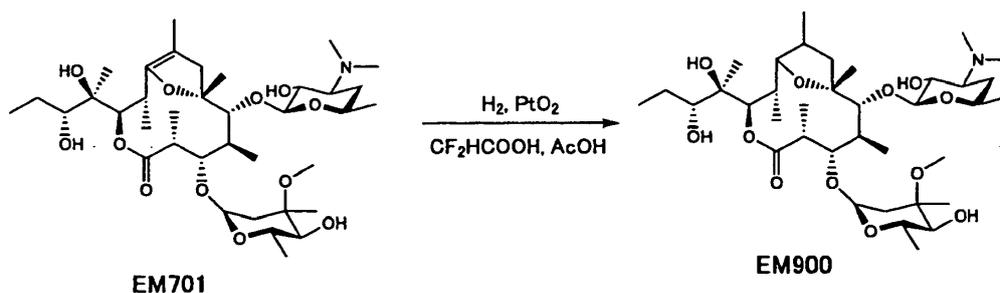
10 A una solución (150,0 mL) de EM201 (7,600 g, 10,60 mmol) en MeOH se agregó K₂CO₃ (1,400 g, 10,60 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en solución de NaHCO₃ acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (9,300 g). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=10:0,5:0,01-10:1:0,05) para proporcionar EM701 (5,900 g, 78%) como un polvo blanco.

EM701

15 Rf=0,47(CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=15:1:0,2)

Ejemplo 1

Síntesis de 9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM900)

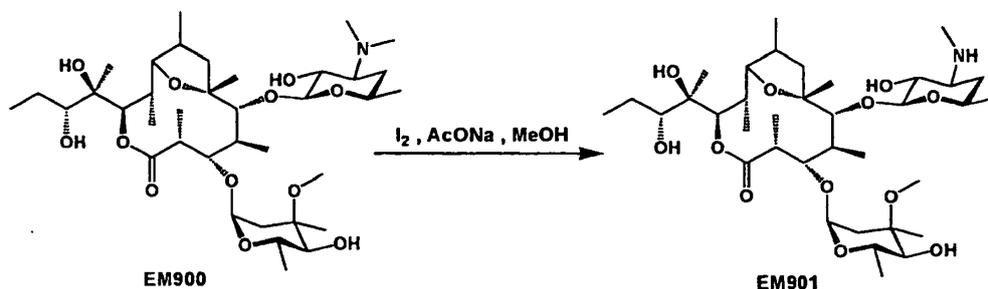


20 A ácido acético (AcOH; 7,000 mL) se agregaron PtO₂ (476,2 mg, 2,100 mmol) y CF₂HCOOH (299,0 μl, 4,750 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ a 5 atm y temperatura ambiente durante 1 hr. Se agregó una solución (7,000 mL) de EM701 (1,000 g, 1,400 mmol) en AcOH y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ a 5 atm y temperatura ambiente durante 4 hr. Después se agregó CH₃CO₂NH₄ (7,000 g), la mezcla se agitó y se filtró y el filtrado se concentró. La solución concentrada se extrajo con CHCl₃ y el extracto se lavó con solución saturada de NaHCO₃ acuoso y salmuera. La capa orgánica lavada se secó sobre Na₂SO₄, el residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (968,4 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,02-30:1:0,02) para proporcionar EM900 (767,7 mg, 76%) como un polvo blanco.

EM900

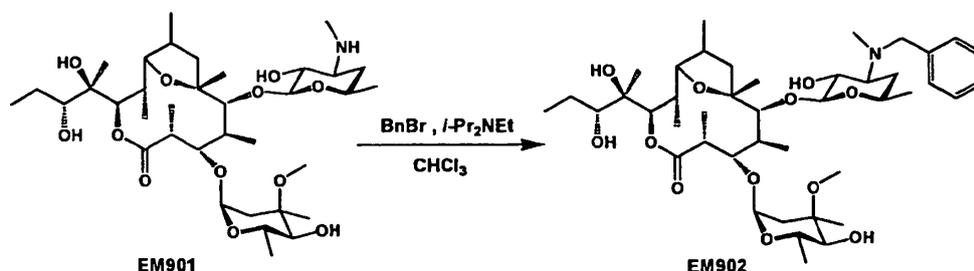
Rf=0,53(CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=15:1:0,2);

30 HR-MS m/z:718,4767[M+H]⁺, Calc. para C₃₇H₆₈NO₁₂:718,4742[M+H]

Ejemplo 2**Síntesis de de (3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM901)**

5 A una solución de EM900 (706,3 mg, 0,984 mmol) en metanol (MeOH) (9,840 mL) se agregaron sodio acetato (AcONa; 403,6 mg, 4,920 mmol), I₂ (499,5 mg, 1,968 mmol) y solución saturada de NaHCO₃, se confirmó que la mezcla era básica con un indicador universal y se agitó a 50°C durante 20 min. Después de agitar, se agregó Na₂S₂O₃ (400,0 mg) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con una solución mezcla de salmuera y NH₄OH ac, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (700,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-30:1:0,1) para proporcionar EM901 (546,5 mg, 79%) como un polvo blanco.

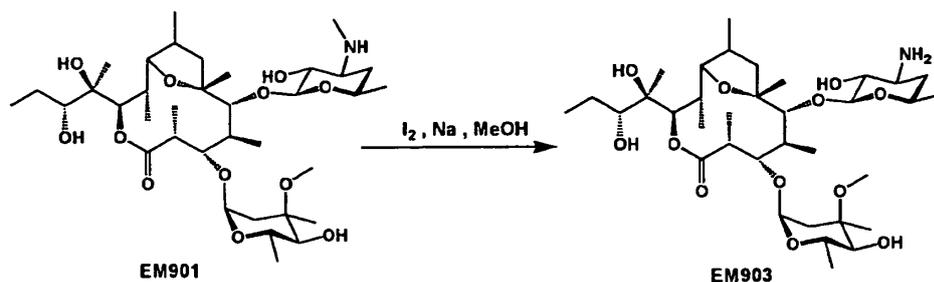
EM901

Rf=0,53(CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=10:1:0,2)HR-MS m/z:704,4615[M+H]⁺, Calc. para C₃₆H₆₆NO₁₂:704,4585[M+H]**Ejemplo 3****Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-bencil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM902)**

20 A una solución (850,0 µl) de EM901 (60,00 mg, 0,0852 mmol) en CHCl₃ se agregaron diisopropiletilamina (i-Pr₂NEt; 74,00 µl, 0,426 mmol) y bromuro de bencilo (BnBr; 51,00 µl, 0,426 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de Ar a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (10,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ después de lavar con solución saturada de Na₂S₂O₃, solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (70,10 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1) para proporcionar EM902 (62,30 mg, 92%) como un polvo blanco.

EM902

HR-MS m/z:794,5073[M+H]⁺, Calc. para C₄₃H₇₂NO₁₂:794,5055[M+H]**Ejemplo 4****Síntesis de bis-de (3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM903)**



Una solución (15,80 mL) de Na (21,80 mg, 0,9480 mmol) en MeOH se enfrió a 0°C, se agregaron EM901 (111,5 mg, 0,1580 mmol) e I₂ (200,5 mg, 0,7900 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de Ar a 0°C durante 40 min. Después de agitar, se agregó Na₂S₂O₃ (100,0 mg) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con una solución mezcla de salmuera y NH₄OH ac, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (100,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM903 (98,40 mg, 90%) como un polvo blanco.

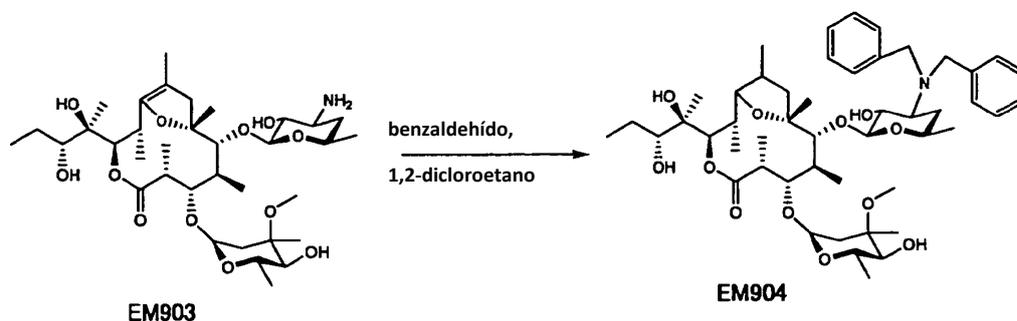
EM903

10 R_f=0,43(CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=10:1:0,2)

HR-MS m/z:690,4431[M+H]⁺, Calc. para C₃₅H₆₄NO₁₂:690,4429[M+H]

Ejemplo 5

Síntesis de bis-de(3'-N-metil)-bis-(3'-N-bencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM904)



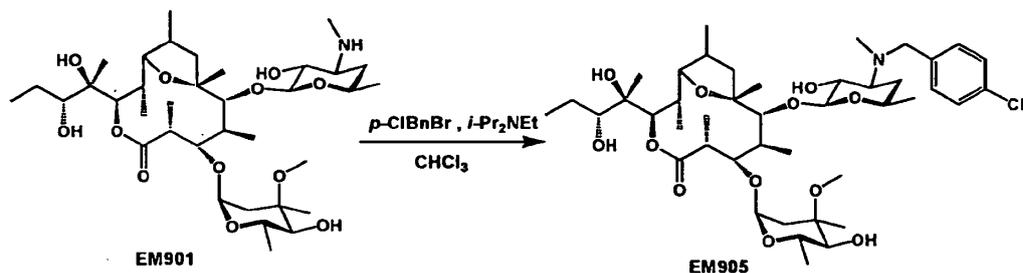
15 Bajo atmósfera de Ar, una solución (580,0 μl) de EM903 (20,00 mg, 0,0290 mmol) en 1,2-dicloroetano se enfrió a 0°C, se agregaron benzaldehído (3,100 μl, 0,0300 mmol), AcOH (2,500 μl, 0,0440 mmol) y NaBH(OAc)₃(9,300 mg, 0,0440 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 hr. Después de agitar, se agregaron benzaldehído (14,80 μl, 0,1430 mmol), AcOH (8,300 μl, 0,1460 mmol) y NaBH(OAc)₃ (31,00 mg, 0,1460 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (7,000 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (23,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-50:1:0,1) para proporcionar EM904 (15,80 mg, 63%) como un polvo blanco.

25 EM904

HR-MS m/z:870,5385[M+H]⁺, Calc. para C₄₉H₇₆NO₁₂:870,5368[M+H]

Ejemplo 6

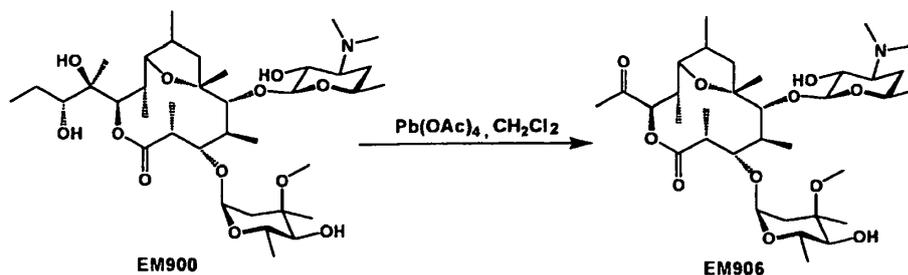
Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM905)



- 5 A una solución (280,0 μl) de EM901 (20,00 mg, 0,0280 mmol) en CHCl_3 se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (24,40 μl , 0,14 mmol) y $p\text{-ClBnBr}$ (bromuro de p -clorobencilo: 28,80 mg, 0,1400 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (7,000 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NH_4Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (24,10 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH ac}=100\text{:}1\text{:}0,1$) para proporcionar EM905 (21,60 mg, 93%) como un polvo blanco.

EM905

- 10 $R_f=0,59(\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH ac}=30\text{:}1\text{:}0,2)$

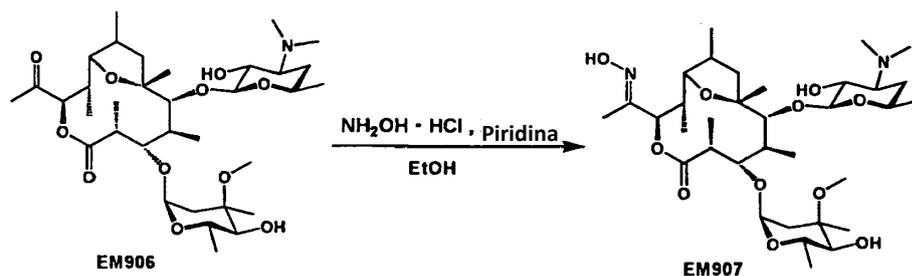
HR-MS m/z :828,4657 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{NO}_{12}\text{Cl}$:828,4665 $[\text{M}+\text{H}]$ **Ejemplo 7****Síntesis de de[12-(1-hidroxiopropil)]-9-dihidro-12-oxo-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM906)**

- 15 Bajo atmósfera de N_2 , una solución (14,00 mL) de EM900 (301,4 mg, 0,420 mmol) en CH_2Cl_2 se enfrió a 0°C , se agregó Pb(OAc)_4 (300,0 mg, 0,6720 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO_3 (25,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (305,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH ac}=100\text{:}1\text{:}0,1\text{-}50\text{:}1\text{:}0,1$) para proporcionar EM906 (154,7 mg, 56%) como un polvo blanco.

EM906

HR-MS m/z :658,4172 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{NO}_{11}$:658,4166 $[\text{M}+\text{H}]$ **Ejemplo 8**

- 25 **Síntesis de de[12-(1-hidroxiopropil)]-9-dihidro-12-hidroxióxime-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM907)**



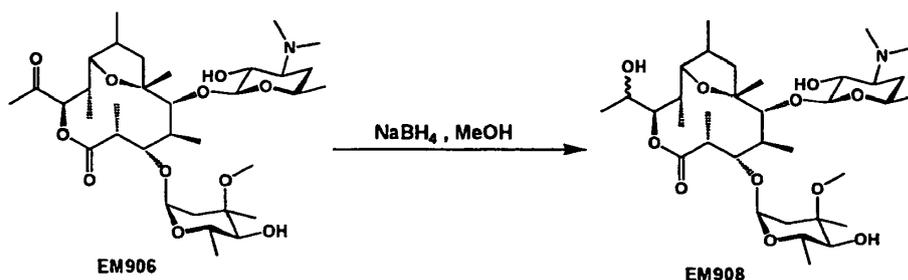
5 Bajo atmósfera de N_2 , una solución (1,100 mL) de EM906 (147,6 mg, 0,2250 mmol) en EtOH se enfrió a 0°C , se agregó $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (48,00 mg, 0,6750 mmol), se agregó por goteo piridina (1,1 mL, 13,60 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO_3 (5 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (162,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=30:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM907 (140,4 mg, 93%) como un polvo blanco.

EM907

10 HR-MS m/z :673,4256 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_{11}$:673,4275 $[\text{M}+\text{H}]$

Ejemplo 9

Síntesis de de[12-(1-hidroxiopropil)]-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM908)



15 Bajo atmósfera de N_2 , una solución (3,000 mL) de EM906 (39,00 mg, 0,0593 mmol) en MeOH se enfrió a -78°C , se agregó NaBH_4 (22,40 mg, 0,5930 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 hr. Después de agitar, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con CHCl_3 , se agregó salmuera (30,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (40,30 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=30:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM908 (30,80 mg, 79%) como un polvo blanco.

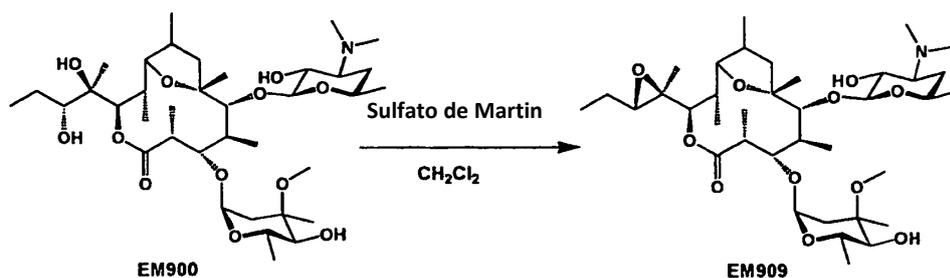
EM908

HR-MS m/z :660,4319 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{NO}_{11}$:660,4323 $[\text{M}+\text{H}]$

Ejemplo 10

Síntesis de 12,13-epoxi-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM909)

25



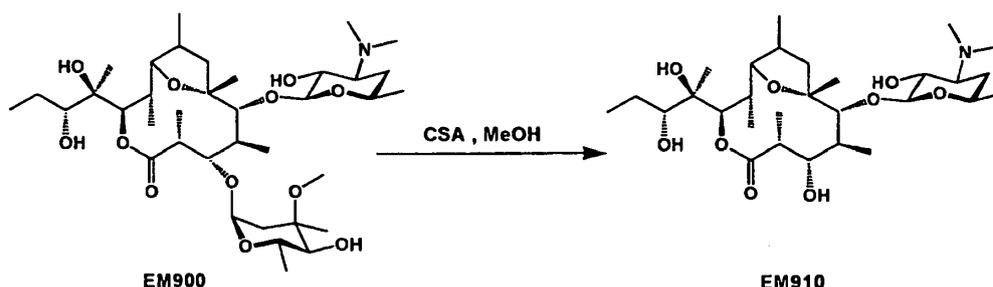
- 5 Bajo atmósfera de N₂, a una solución (1,500 mL) de EM900 (106,8 mg, 0,1490 mmol) en CH₂Cl₂ se agregó sulfato de Martin (250,0 mg, 0,3720 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,0 hr. Después de agitar, se agregó sulfato de Martin (50,00 mg, 0,0740 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (5,000 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (110,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=40:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM909 (34,60 mg, 33%) como un polvo blanco.

EM909

- 10 HR-MS m/z:700,4655[M+H]⁺, Calc. para C₃₇H₆₆NO₁₁:700,4636[M+H]

Ejemplo 11

Síntesis de de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM910)



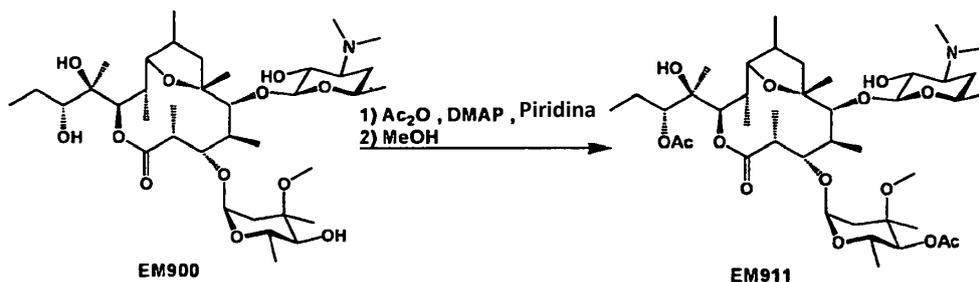
- 15 A una solución (1,390 mL) de EM900 (100,0 mg, 0,1390 mmol) en MeOH se agregó CSA (ácido camforsulfónico: 48,60 mg, 0,2090 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (10,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (99,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM910 (18,70 mg, 24%) como un polvo blanco.

20 EM910

HR-MS m/z:560,3813[M+H]⁺, Calc. para C₂₉H₅₄NO₉:560,3799[M+H]

Ejemplo 12

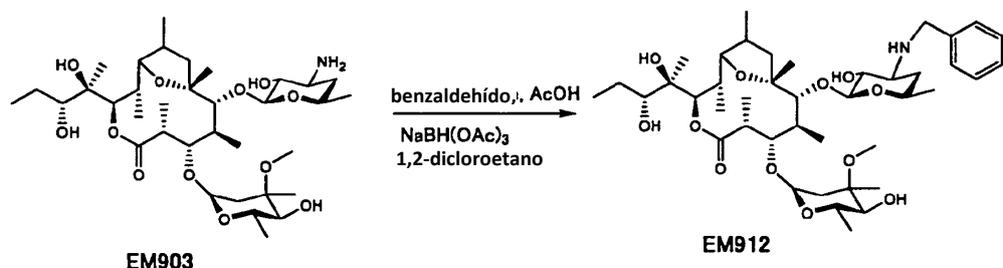
Síntesis de 4'',13-O-diacetil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM911)



25

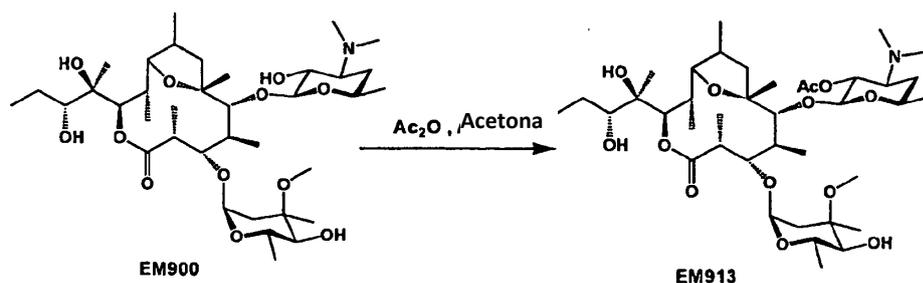
5 Bajo atmósfera de N₂, a una solución (1,390 mL) de EM900 (100,0 mg, 0,1390 mmol) en piridina se agregaron DMAP (4-(N,N-dimetilamino)piridina: 1,698 mg, 0,0139 mmol) y Ac₂O (78,69 µl, 0,8340 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hr. Después de agitar, se agregaron DMAP (1,698 mg, 0,0139 mmol) y Ac₂O (78,69 µl, 0,8340 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución de ácido cítrico al 10% (10,00 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (120,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1) para proporcionar un producto resultante (116,0 mg) como un polvo blanco. Una solución (1,390 mL) del producto resultante (116,0 mg) en MeOH se agitó a 50°C durante 12 hr. Después de agitar, la solución se concentró para proporcionar un producto bruto (117,1 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM911 (104,5 mg, 94%) como un polvo blanco.

EM911

HR-MS m/z:802,4973[M+H]⁺, Calc. para C₄₁H₇₂NO₁₄:802,4953[M+H]15 **Ejemplo 13****Síntesis de bis-de(3'-N-metil)-3'-N-bencil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM912)**

20 Bajo atmósfera de Ar, una solución (580,0 µl) de EM903 (20,00 mg, 0,0290 mmol) en 1,2-dicloroetano se enfrió a 0°C, se agregaron benzaldehído (3,100 µl, 0,0300 mmol), AcOH (2,500 µl, 0,0440 mmol) y NaBH(OAc)₃(9,300 mg, 0,0440 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 hr. Después de agitar, se agregaron benzaldehído (14,80 µl, 0,1430 mmol), AcOH (8,300 µl, 0,1460 mmol) y NaBH(OAc)₃ (31,00 mg, 0,1460 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (7,000 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (23,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-50:1:0,1) para proporcionar EM912 (6,900 mg, 31%) como un polvo blanco.

EM912

HR-MS m/z:780,4900[M+H]⁺, Calc. para C₄₂H₇₀NO₁₂:780,4898 [M+H]30 **Ejemplo 14****Síntesis de 2'-O-acetil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM913)**

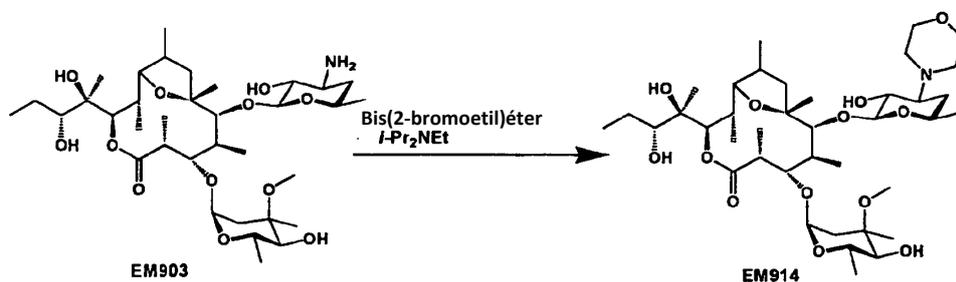
5 Bajo atmósfera de N₂, a una solución (8,950 mL) de EM900 (641,9 mg, 0,8950 mmol) en acetona se agregó Ac₂O (506,7 µl, 5,370 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (100,0 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (670,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1-20:1:0,1) para proporcionar EM913 (602,3 mg, 89%) como un polvo blanco.

EM913

HR-MS m/z:760,4879[M+H]⁺, Calc. para C₃₉H₇₀NO₁₃:760,4847[M+H]

10 Ejemplo 15

Síntesis de de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM914)



15 Bajo atmósfera de Ar, a una solución (7,000 mL) de EM903 (24,20 mg, 0,0350 mmol) en CH₃CN se agregaron *i*-Pr₂NEt (61,00 µl, 0,3500 mmol) y bis(2-bromoetil)éter (44,00 µl, 0,3500 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 20 hr. Después de agitar, se agregaron *i*-Pr₂NEt (61,00 µl, 0,3500 mmol) y bis(2-bromoetil)éter (44,00 µl, 0,3500 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (7,000 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de Na₂S₂O₃, solución saturada de NH₄Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (36,50 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-30:1:0,1) para proporcionar EM914 (23,60 mg, 89%) como un polvo blanco.

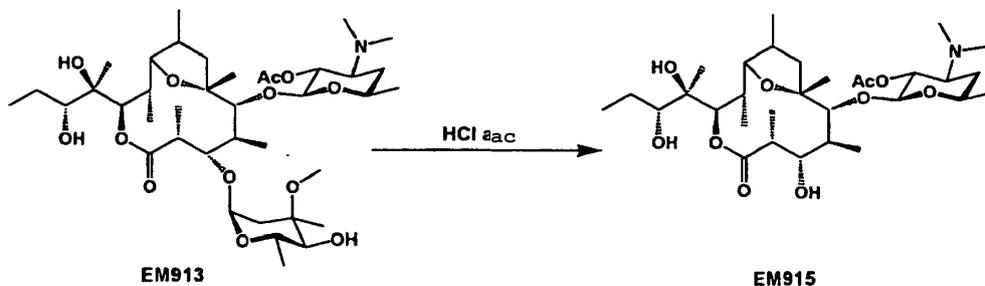
EM914

R_f=0,44(CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=30:1:0,2)

25 HR-MS m/z:760,4885[M+H]⁺, Calc. para C₃₉H₇₀NO₁₃:760,4847[M+H]

Ejemplo 16

Síntesis de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM915)



30 A EM913 (104,5 mg, 0,1380 mmol) se agregó HCl 1,0N ac (1,380 mL) y la mezcla se agitó durante 5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (20,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (91,10 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-30:1:0,1) para proporcionar EM915 (23,60 mg, 89%) como un polvo blanco.

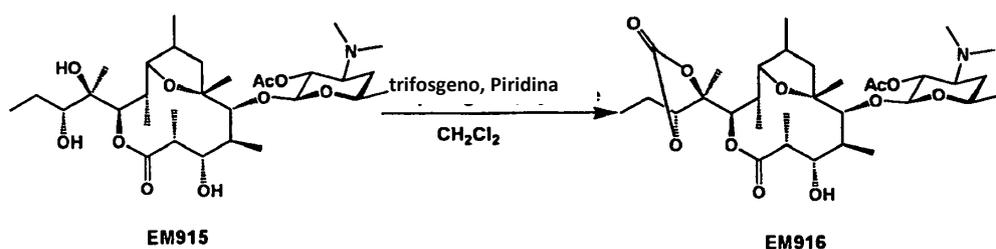
cida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=50:1:0,1-20:1:0,1) para proporcionar EM915 (37,60 mg, 46%) como un polvo blanco.

EM915

HR-MS m/z :602,3899 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{NO}_{10}$:602,3904 $[\text{M}+\text{H}]$

5 Ejemplo 17

Síntesis de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM916)



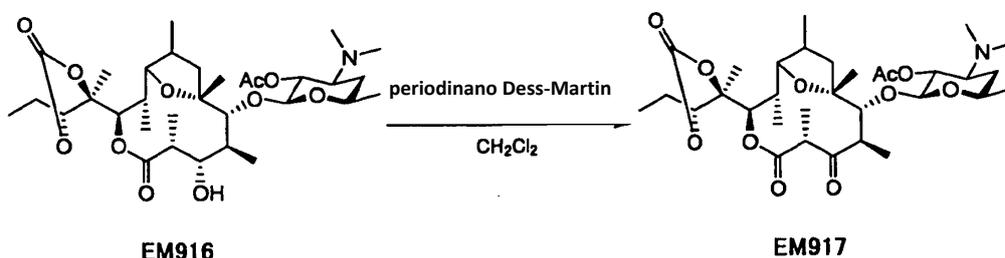
- 10 Bajo atmósfera de N_2 , una solución (1,100 mL) de EM915 (32,90 mg, 0,0547 mmol) en CH_2Cl_2 se enfrió a -78°C , se agregó piridina (79,10 μl , 0,6560 mmol), se agregó por goteo una solución (2,200 mL) de trifosgeno (32,30 mg, 0,1090 mmol) en CH_2Cl_2 y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 hr. Después de agitar, se agregó piridina (106,2 μl , 1,312 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NH_4Cl (15,00 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Después de lavar con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (35,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=50:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM916 (25,00 mg, 73%) como un polvo blanco.

EM916

- 20 HR-MS m/z :628,3697 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{NO}_{11}$:628,3697 $[\text{M}+\text{H}]$

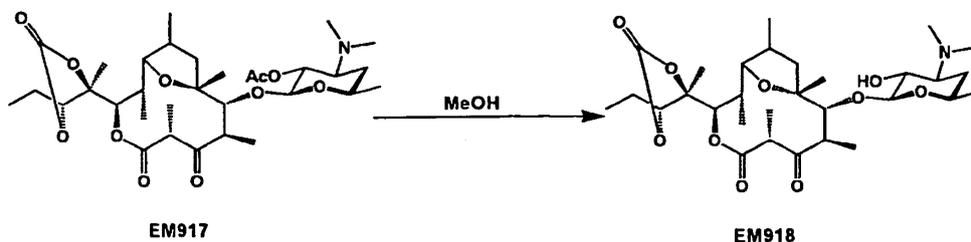
Ejemplo 18

Síntesis de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM917)



- 25 Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (782,0 μl) de EM916 (24,50 mg, 0,0391 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó periodinano Dess-Martin (165,8 mg, 0,3910 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 hr. Después de agitar, se agregó periodinano Dess-Martin (165,8 mg, 0,3910 mmol) y la mezcla se agitó durante 41 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15,00 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (31,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=50:1:0,1) para proporcionar EM917 (19,50 mg, 80%) como un polvo blanco.

EM917

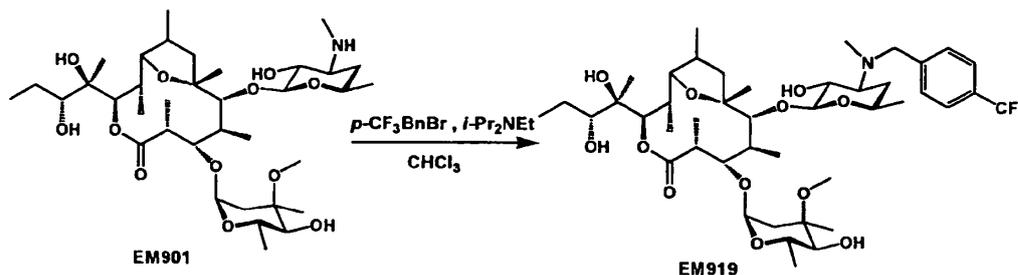
MS m/z:626[M+H]⁺**Ejemplo 19****Síntesis de de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM918)**

Una solución

- 5 (225,0 μ l) de EM917 (14,10 mg, 0,0225 mmol) en MeOH se calentó hasta 50°C, y la mezcla se agitó durante 30 hr. Después de agitar, la mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto (14,20 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=30:1:0,1) para proporcionar EM918 (12,20 mg, 92%) como un polvo blanco.

EM918

- 10 HR-MS m/z:584,3452[M+H]⁺, Calc. para C₃₀H₅₀NO₁₀:584,3435[M+H]

Ejemplo 20**Síntesis de de(3'-N-metil)-9-dihidro-3'-N-(p-trifluorometilbencil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM919)**

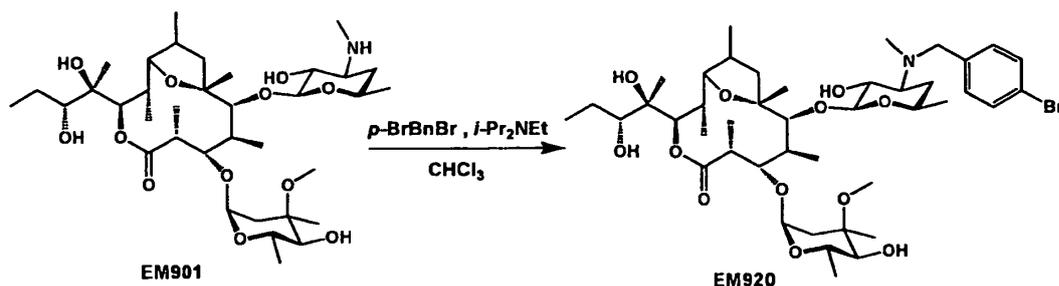
- 15 Bajo atmósfera de N₂, a una solución (520,0 μ l) de EM901 (36,70 mg, 0,0522 mmol) en CHCl₃ se agregaron *i*-Pr₂NEt (45,50 μ l, 0,2610 mmol) y *p*-CF₃BnBr (bromuro de *p*-trifluorometilbencilo: 62,40 mg, 0,2610 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de agitar, se agregaron *i*-Pr₂NEt (45,50 μ l, 0,2610 mmol) y *p*-CF₃BnBr (62,40 mg, 0,2610 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (10,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de Na₂S₂O₃, solución saturada de NH₄Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (50,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1) para proporcionar EM919 (33,30 mg, 74%) como un polvo blanco.

EM919

HR-MS m/z:862,4966[M+H]⁺, Calc. para C₄₄H₇₁NO₁₂F₃:862,4928[M+H]

- 25 **Ejemplo 21**

Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-bromobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM920)



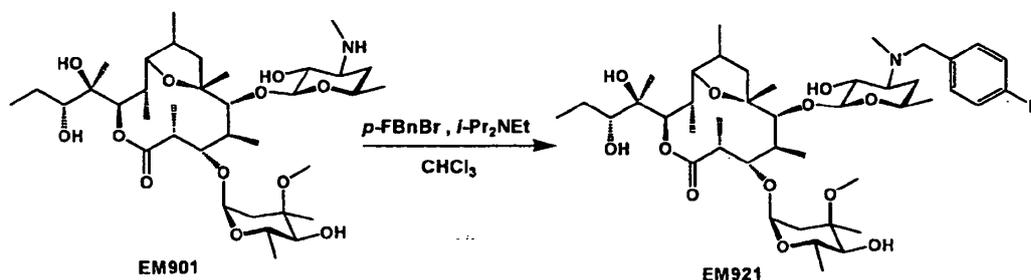
5
10
Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (574,0 μl) de EM901 (40,40 mg, 0,0574 mmol) en CHCl_3 se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (50,00 μl , 0,2870 mmol) y $p\text{-BrBnBr}$ (bromuro de p -bromobencilo: 71,70 mg, 0,2870 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de agitar, se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (50,00 μl , 0,2870 mmol) y $p\text{-BrBnBr}$ (71,70 mg, 0,2870 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NH_4Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (53,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1) para proporcionar EM920 (33,30 mg, 67%) como un polvo blanco.

EM920

HR-MS m/z :872,4158 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{NO}_{12}\text{Br}$:872,4160 $[\text{M}+\text{H}]$

Ejemplo 22

Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-(p -fluorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM921)



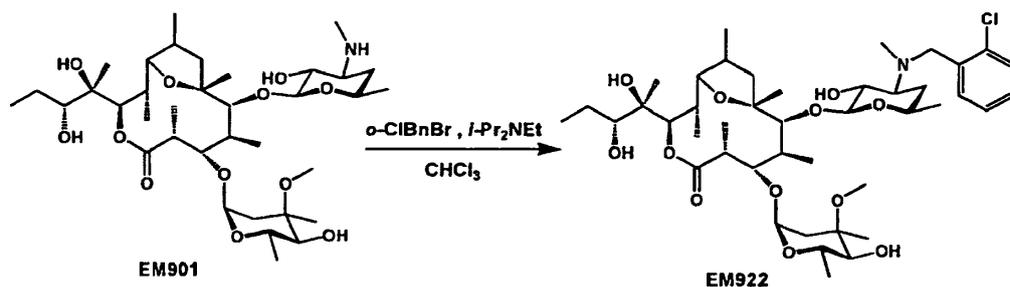
15
20
Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (607,0 μl) de EM901 (42,70 mg, 0,0607 mmol) en CHCl_3 se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (53,00 μl , 0,3040 mmol) y $p\text{-FBnBr}$ (bromuro de p -fluorobencilo: 37,90 μl , 0,3040 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de agitar, se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (53,00 μl , 0,3040 mmol) y $p\text{-FBnBr}$ (37,90 μl , 0,3040 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NH_4Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (50,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1) para proporcionar EM921(42,40 mg, 86%) como un polvo blanco.

25 EM921

HR-MS m/z :812,4985 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{FNO}_{12}$:812,4960 $[\text{M}+\text{H}]$

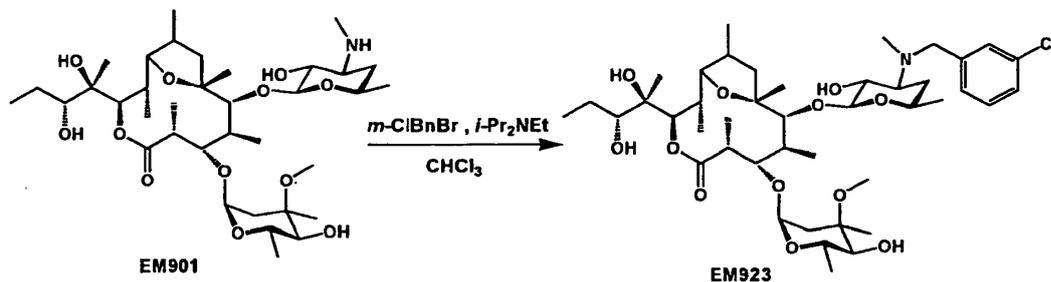
Ejemplo 23

Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-(o -clorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM922)



5
10
Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (597,0 μl) de EM901 (42,00 mg, 0,0597 mmol) en CHCl_3 se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NET}$ (77,50 μl , 0,8960 mmol) y $o\text{-ClBnBr}$ (104,0 μl , 0,5970 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. Después de agitar, se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NET}$ (38,80 μl , 0,2990 mmol) y $o\text{-ClBnBr}$ (52,00 μl , 0,2990 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NH_4Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (50,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1) para proporcionar EM922 (48,60 mg, 98%) como un polvo blanco.

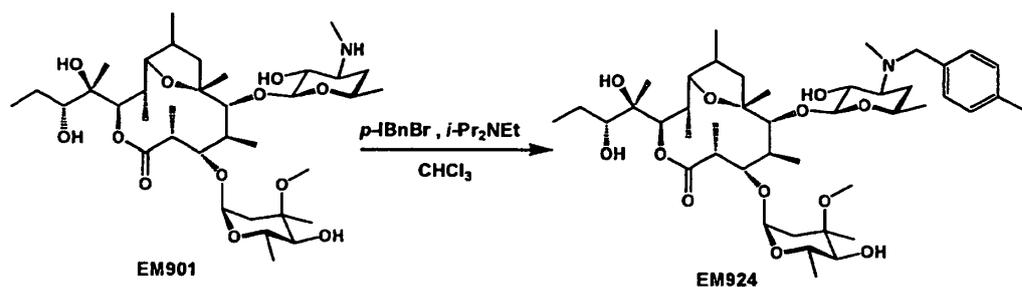
EM922

HR-MS m/z :828,4646 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{ClNO}_{12}$:828,4665 $[\text{M}+\text{H}]$ **Ejemplo 24****Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-(m-clorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM923)**

15
20
Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (634,0 μl) de EM901 (44,60 mg, 0,0634 mmol) en CHCl_3 se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NET}$ (55,20 μl , 0,3170 mmol) y $m\text{-ClBnBr}$ (41,60 μl , 0,3170 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de agitar, se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NET}$ (55,20 μl , 0,3170 mmol) y $m\text{-ClBnBr}$ (41,60 μl , 0,3170 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NH_4Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (55,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1) para proporcionar EM923 (45,10 mg, 86%) como un polvo blanco.

25 EM923

HR-MS m/z :828,4689 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{ClNO}_{12}$:828,4665 $[\text{M}+\text{H}]$ **Ejemplo 25****Síntesis de de(3'-N-metil)-9-dihidro-3'-N-(p-yodobencil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM924)**

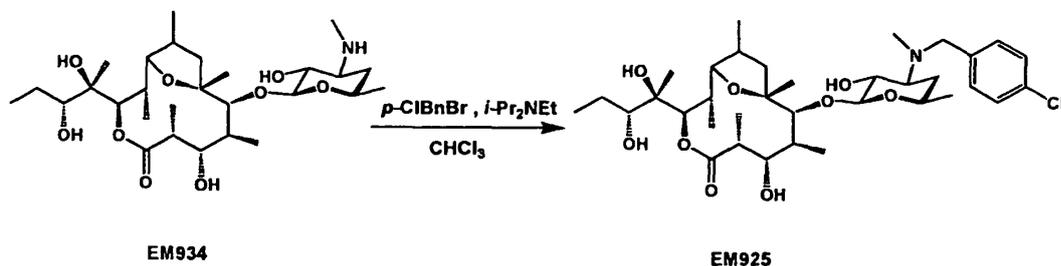


5
10
Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (580,0 μl) de EM901 (40,80 mg, 0,0580 mmol) en CHCl_3 se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (50,50 μl , 0,2900 mmol) y $p\text{-IBnBr}$ (bromuro de p -yodobencilo: 86,10 mg, 0,2900 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de agitar, se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (50,50 μl , 0,2900 mmol) y $p\text{-IBnBr}$ (86,10 mg, 0,2900 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NH_4Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (55,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1) para proporcionar EM924 (48,20 mg, 90%) como un polvo blanco.

EM924

HR-MS m/z :920,4011 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{NO}_{12}$:920,4021 $[\text{M}+\text{H}]$ **Ejemplo 26**

15
10
Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-(p -clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM925)

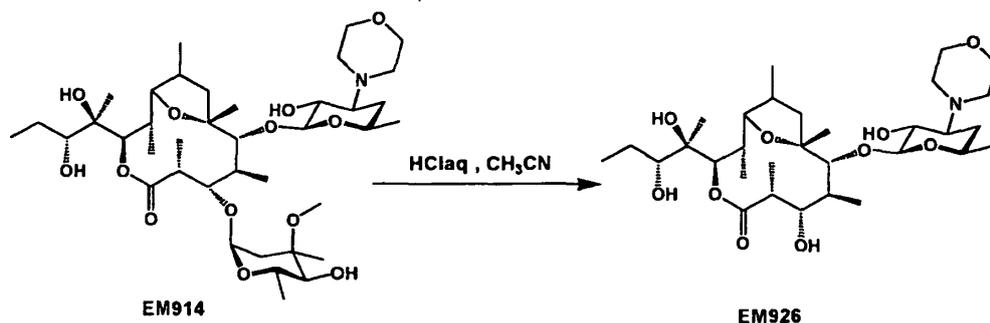


20
25
Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (689,0 μl) de EM934 (37,60 mg, 0,0689 mmol), que se obtuvo en el Ejemplo 35 que se menciona más adelante, en CHCl_3 se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (120,0 μl , 0,6890 mmol) y $p\text{-ClBnBr}$ (141,6 mg, 0,6890 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NH_4Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (50,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1) para proporcionar EM925 (33,00 mg, 72%) como un polvo blanco.

EM925

HR-MS m/z :670,3705 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{57}\text{ClNO}_9$:670,3722 $[\text{M}+\text{H}]$ **Ejemplo 27**

Síntesis de de(3-O-cladinosil)-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM926)



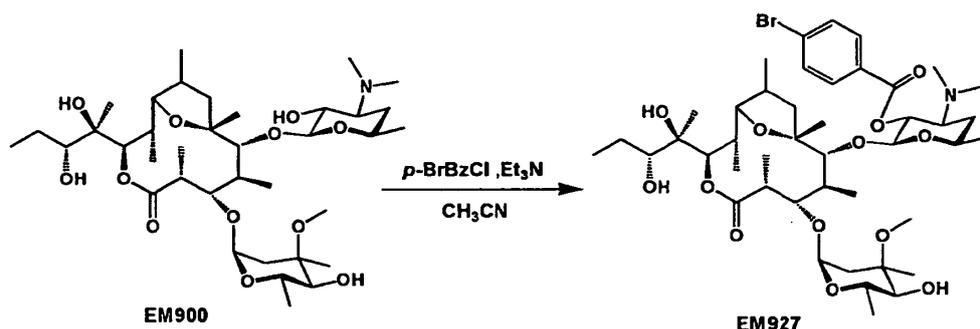
5 A una solución (937,0 μ l) de EM914 (71,20 mg, 0,0937 mmol) en CH_3CN se agregó HCl 1,0N ac (937,0 μ l) y la mezcla se agitó durante 0,5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO_3 (50,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (60,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl_3 : MeOH : NH_4OH ac=50:1:0,1-30:1:0,1) para proporcionar EM926 (25,30 mg, 44%) como un polvo blanco.

EM926

HR-MS m/z :602,3884 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{NO}_{10}$:602,3904 $[\text{M}+\text{H}]$

10 Ejemplo 28

Síntesis de 2'-O-(p-bromobenzoil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM927)



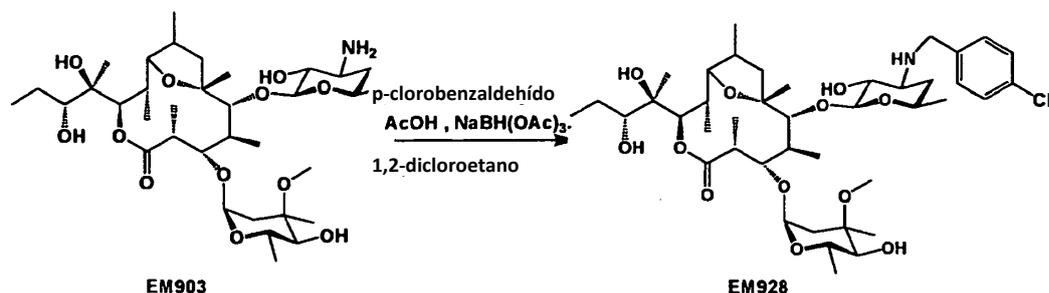
15 Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (4,200 mL) de EM900 (100,8 mg, 0,1400 mmol) en CH_3CN se agregaron Et_3N (58,30 μ l, 0,4200 mmol) y $p\text{-BrBzCl}$ (cloruro de p-bromobenzoil: 30,70 mg, 0,1400 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,0 hr. Después de agitar, se agregó solución de NH_3 acuoso (6,000 mL) y la mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto (126,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl_3 : MeOH : NH_4OH ac=50:1:0,1-30:1:0,1) para proporcionar EM927 (107,4 mg, 85%) como un polvo blanco.

EM927

20 HR-MS m/z :900,4091 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{71}\text{NO}_{13}\text{Br}$:900,4109 $[\text{M}+\text{H}]$

Ejemplo 29

Síntesis de bis-de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM928)



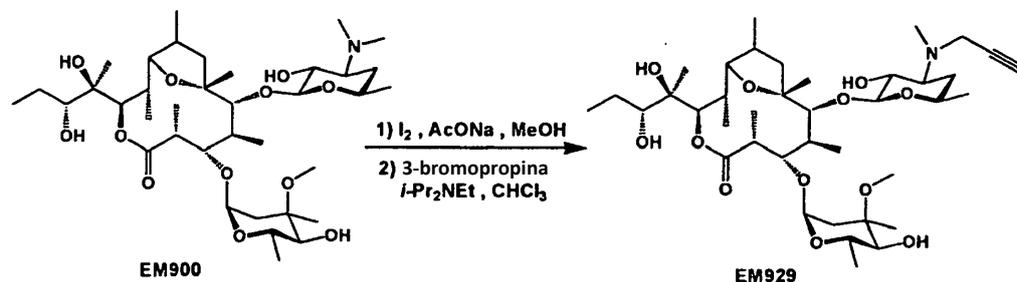
5 Bajo atmósfera de N_2 , una solución (1,440 mL) de EM903 (49,60 mg, 0,0719 mmol) en 1,2-dicloroetano se enfrió a 0°C , se agregaron p-clorobenzaldehído (10,60 mg, 0,0755 mmol), AcOH (6,180 μl , 0,1080 mmol) y NaBH(OAc)_3 (22,90 mg, 0,1080 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 hr, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO_3 (50,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (62,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM928 (32,30 mg, 55%) como un polvo blanco.

10 EM928

HR-MS m/z :814,4515 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_69\text{ClNO}_{12}$:814,4508 $[\text{M}+\text{H}]$

Ejemplo 30

Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-propargil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM929)



15

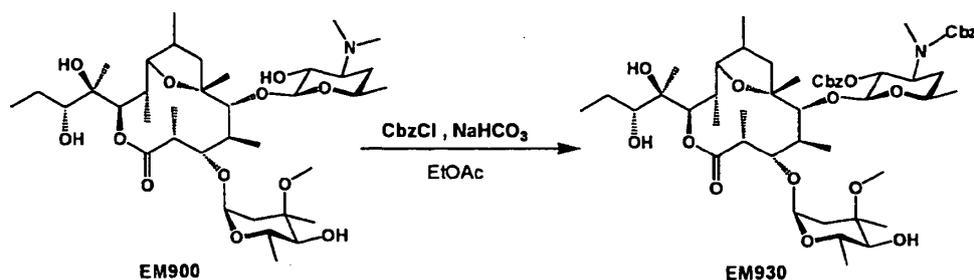
20 A una solución (12,67 mL) de EM900 (909,3 mg, 1,267 mmol) en MeOH se agregaron AcONa (519,7 mg, 6,335 mmol), I_2 (643,2 mg, 2,534 mmol) y solución saturada de NaHCO_3 , se confirmó que la mezcla era básica utilizando un indicador universal y se agitó a 50°C durante 20 min. Después de agitar, se agregó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (400,0 mg) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con una solución mezcla de salmuera y NH_4OH , la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto. Bajo atmósfera de N_2 , se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1,100 mL, 6,335 mmol) y 3-bromopropina (471,9 μl , 6,335 mmol) a una solución (12,67 mL) del producto bruto que se obtuvo (892,0 mg, 1,267 mmol) en CHCl_3 , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de agitar, se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1,100 mL, 6,335 mmol) y 3-bromopropina (471,9 μl , 6,335 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200,0 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NH_4Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (940,2 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1) para proporcionar EM929 (600,1 mg, 64%) como un polvo blanco.

30 EM929

HR-MS m/z :742,4730 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{NO}_{12}$:742,4742 $[\text{M}+\text{H}]$

Ejemplo 31

Síntesis de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxycarbonil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM930)



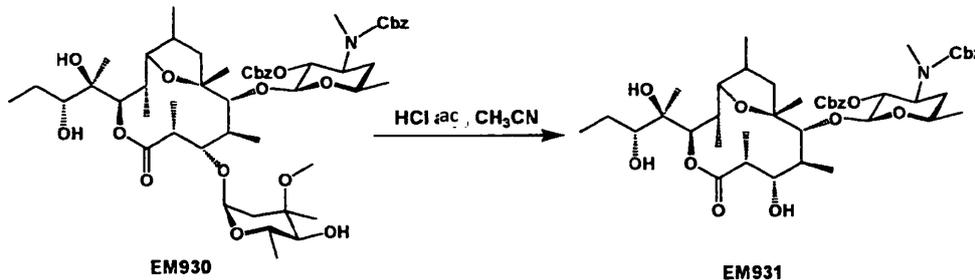
5 A una solución (69,80 mL) de EM900 (5,004 g, 6,975 mmol) en EtOAc se agregó NaHCO₃ (8,790 g, 104,6 mmol), se agregó por goteo CbzCl (cloruro de beniloxycarbonilo: 14,93 mL, 104,6 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70°C y se agitó durante 2 hr. Después de agitar, se agregó Et₃N y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (7,000 g). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1) para proporcionar EM930 (6,365 g, 94%) como un polvo blanco.

EM930

10 HR-MS m/z: 994,5170[M+Na]⁺, Calc. para C₅₂H₇₇NO₁₆Na: 994,5140[M+Na]

Ejemplo 32

Síntesis de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxycarbonil)-de (3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM931)



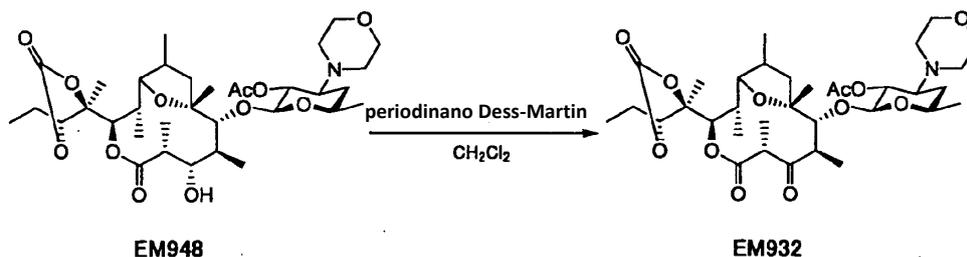
15 A una solución (104,6 mL) de EM930 (5,081 g, 5,230 mmol) en CH₃CN se agregó HCl 1,0N ac (52,30 mL) y la mezcla se agitó durante 4 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (400,0 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (4,312 g). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1) para proporcionar EM931 (4,028 g, 95%) como un polvo blanco.

EM931

HR-MS m/z: 814,4384[M+H]⁺, Calc. para C₄₄H₆₄NO₁₃: 814,4378[M+H]

Ejemplo 33

25 **Síntesis de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM932)**



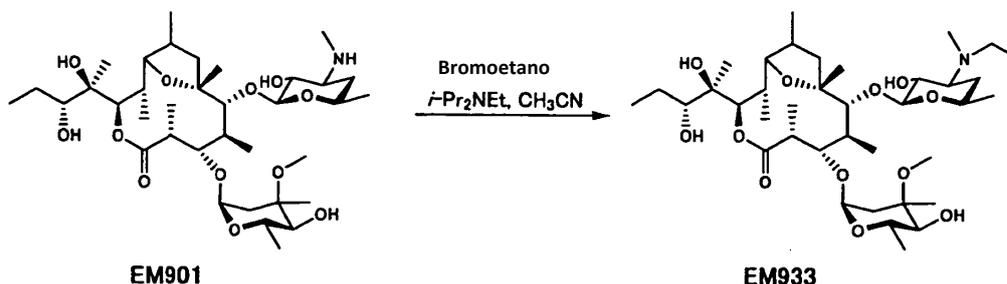
5 Bajo atmósfera de N₂, a una solución (4,560 mL) de EM948 (152,5 mg, 0,228 mmol), que se obtuvo en el Ejemplo 48 que se menciona más adelante, en CH₂Cl₂ se agregó periodinano Dess-Martin (165,8 mg, 0,391 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (50,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de Na₂S₂O₃, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (160,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1) para proporcionar EM932 (151,1 mg, 90%) como un polvo blanco.

EM932

10 HR-MS m/z:668,3642[M+H]⁺, Calc. para C₃₄H₅₄NO₁₂:668,3646[M+H]

Ejemplo 34

Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-etil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM933)



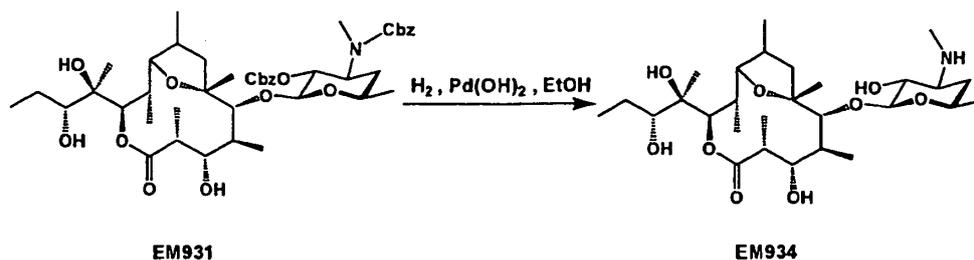
15 de N₂, a una solución (586,0 μl) de EM901 (41,20 mg, 0,0586 mmol) en CH₃CN se agregaron *i*-Pr₂NEt (102,1 μl, 0,5860 mmol) y bromoetano (43,70 μl, 0,5860 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 hr. Después de agitar, la mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó durante 134 hr. Además, se agregaron *i*-Pr₂NEt (102,1 μl, 0,5860 mmol) y bromoetano (43,70 μl, 0,5860 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 14 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (40,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de Na₂S₂O₃, solución saturada de NH₄Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (50,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1) para proporcionar EM933 (42,40 mg, 86%) como un polvo blanco.

EM933

25 HR-MS m/z:732,4911[M+H]⁺, Calc. para C₃₈H₇₀NO₁₂:732,4898 [M+H]

Ejemplo 35

Síntesis de de(3-O-cladinosil)-de(3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM934)



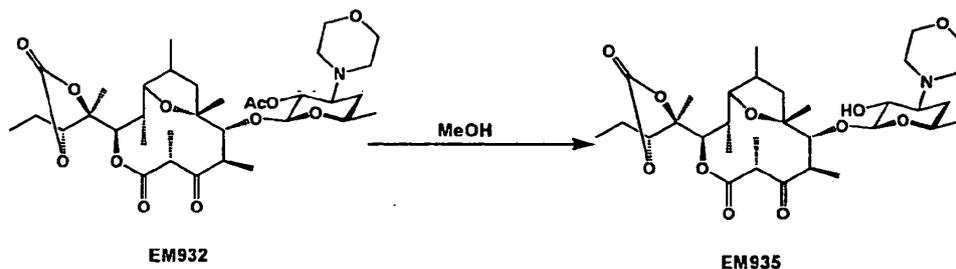
5 Bajo atmósfera de N₂, a EM931 (108,4 mg, 0,1330 mmol) se agregaron Pd(OH)₂ (21,70 mg) y EtOH (2,660 mL) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de agitar, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (150,1 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=30:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM934 (70,30 mg, 97%) como un polvo blanco.

EM934

HR-MS m/z:546,3622[M+H]⁺, Calc. para C₂₈H₅₄NO₉:546,3642[M+H]

Ejemplo 36

10 **Síntesis de de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM935)**



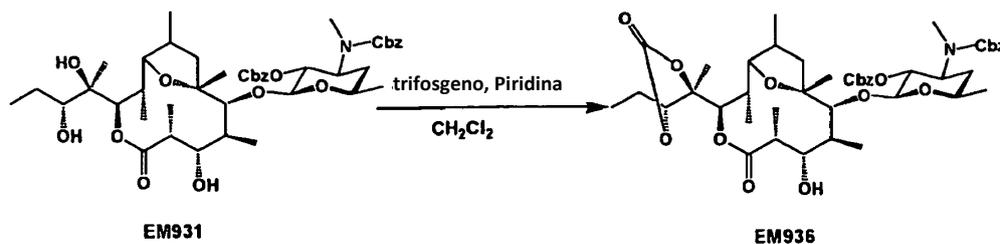
15 Una solución (6,280 mL) de EM932 (104,6 mg, 0,157 mmol) en MeOH se calentó hasta 50°C y se agitó durante 68 hr. Después de agitar, la mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto (101,2 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1) para proporcionar EM935 (98,00 mg, 100%) como un polvo blanco.

EM935

HR-MS m/z:626,3533[M+H]⁺, Calc. para C₃₂H₅₂NO₁₁:626,3540[M+H]

Ejemplo 37

20 **Síntesis de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxycarbonil)-de (3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM936)**



25 Bajo atmósfera de N₂, una solución (49,80 mL) de EM931 (2,027 g, 2,492 mmol) en CH₂Cl₂ se enfrió a -78°C, se agregó piridina (2,420 mL, 29,90 mmol), se agregó por goteo una solución (99,70 mL) de trifosgeno (1,479 g, 4,984 mmol) en CH₂Cl₂ y la mezcla se calentó desde -78°C a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 hr. Después de

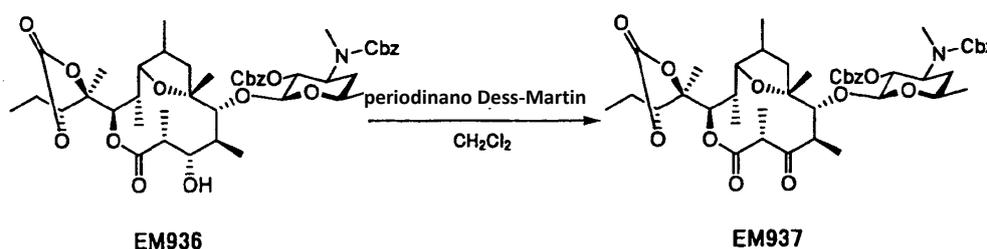
agitar, se agregó solución saturada de NH_4Cl (400,0 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Después de lavar con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (1,900 g). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1) para proporcionar EM936 (1,882 g, 90%) como un polvo blanco.

EM936

HR-MS m/z :862,4000 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{61}\text{NO}_{14}\text{Na}$:862,3990 $[\text{M}+\text{Na}]$

Ejemplo 38

Síntesis de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxicarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM937)



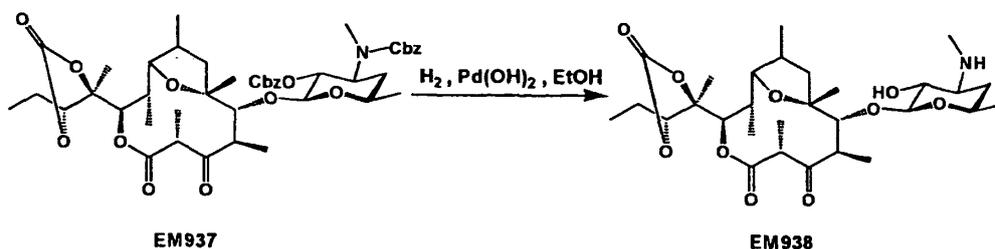
Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (40,80 mL) de EM936 (1,718 g, 2,047 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó periodinano Dess-Martin (4,343 g, 10,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300,0 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (1,700 g). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=50:1:0,1) para proporcionar EM937 (1,668 g, 97%) como un polvo blanco.

EM937

HR-MS m/z :838,4012 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{60}\text{NO}_{14}$:838,4014 $[\text{M}+\text{H}]$

Ejemplo 39

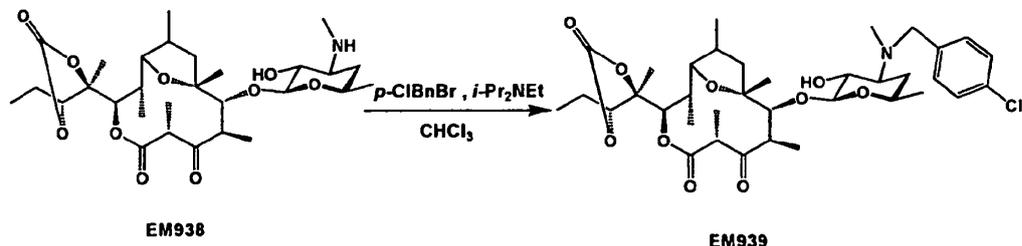
Síntesis de de (3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-N-metil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM938)



Bajo atmósfera de N_2 , a EM937 (1,461 g, 1,745 mmol) se agregaron $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (292,2 mg) y EtOH (34,90 mL) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 3 hr. Después de agitar, se agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (292,2 mg) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 2,5 hr. Además, después de agitar, se agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (146,1 mg) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (1,302 g). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=50:1:0,1-30:1:0,1) para proporcionar EM938 (967,3 mg, 97%) como un polvo blanco.

EM938

HR-MS m/z :570,3307 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NO}_{10}$:570,3278 $[\text{M}+\text{H}]$

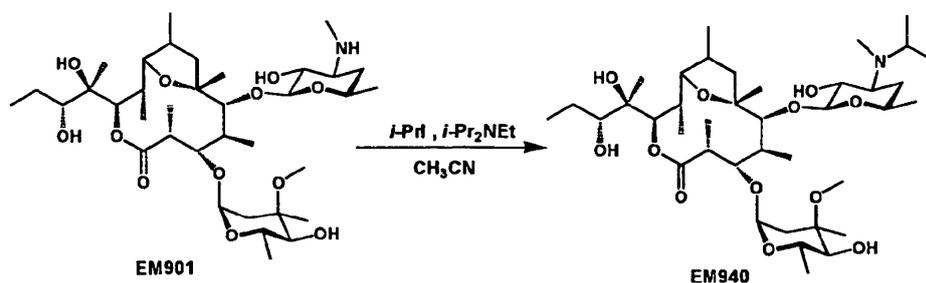
Ejemplo 40**Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM939)**

- 5 A una solución (5,330 mL) de EM938 (303,4 mg, 0,533 mmol) en CHCl_3 se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (928,4 μl , 5,330 mmol) y $p\text{-ClBnBr}$ (1,095 g, 5,330 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NH_4Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (350,1 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH ac}=100\text{:}1\text{:}0,1$) para proporcionar EM939 (342,5 mg, 93%) como un polvo blanco.

EM939

HR-MS m/z : 694,3353 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{NO}_{10}\text{Cl}$: 694,3358 $[\text{M}+\text{H}]$ **Ejemplo 41**

- 15 **Síntesis de 9-dihidro-de(3'-N-metil)-3'-N-*i*-propil-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM940)**

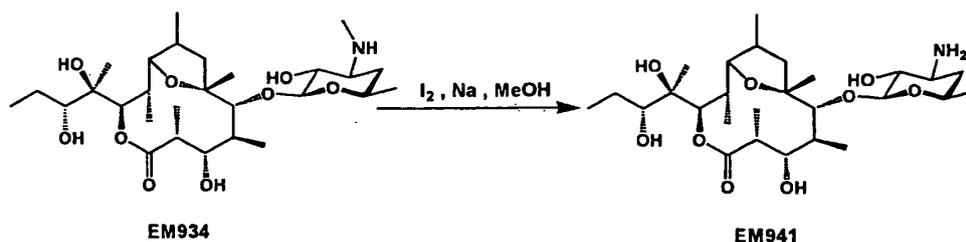


- 20 Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (564,0 μl) de EM901 (39,70 mg, 0,0564 mmol) en CH_3CN se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (98,20 μl , 0,5840 mmol) e $i\text{-PrI}$ (2-yodopropano: 56,30 μl , 0,5640 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 134 hr. Después de agitar, se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (98,20 μl , 0,5840 mmol) e $i\text{-PrI}$ (56,30 μl , 0,5640 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 26,5 hr. Además, se agregaron $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (196,4 μl , 1,128 mmol) e $i\text{-PrI}$ (112,6 μl , 1,128 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 97,5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NH_4Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (50,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_4\text{OH ac}=100\text{:}1\text{:}0,1\text{-}50\text{:}1\text{:}0,1$) para proporcionar EM940 (16,10 mg, 38%) como un polvo blanco.

EM940

HR-MS m/z : 746,5043 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{72}\text{NO}_{12}$: 746,5055 $[\text{M}+\text{H}]$ **Ejemplo 42**

- 30 **Síntesis de de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-bis-de(3'-N-metil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM941)**



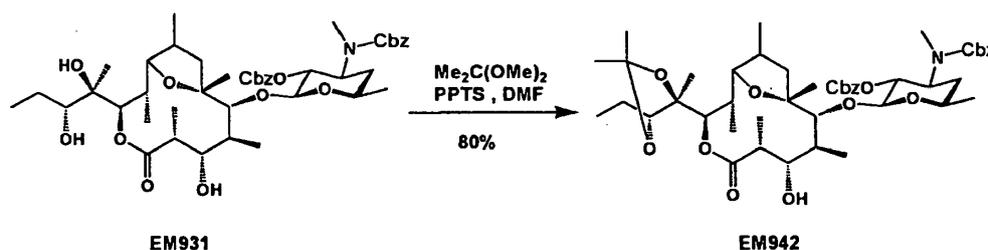
- 5 Una solución (161,1 mL) de Na (222,2 mg, 9,666 mmol) en MeOH se enfrió a 0°C, se agregaron EM934 (878,6 mg, 1,611 mmol) y I₂ (2,044 g, 8,055 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hr. Después de agitar, se agregó Na₂S₂O₃ (6,000 g) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución mezcla de salmuera y NH₄OH, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (870,2 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=30:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM941 (549,7 mg, 64%) como un polvo blanco.

EM941

- 10 HR-MS m/z:532,3509[M+H]⁺, Calc. para C₂₇H₅₀NO₉:532,3486[M+H]

Ejemplo 43

Síntesis de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxycarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM942)



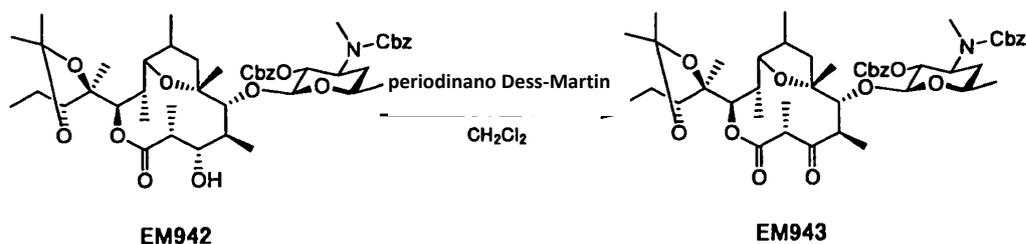
- 15 A una solución (8,434 mL) de EM931 (686,5 mg, 0,843 mmol) en DMF (dimetilformamida) se agregaron PPTS (p-Toluenosulfonato de piridinio: 2,120 g, 8,434 mmol), Me₂C(OMe)₂ (acetona dimetil acetal: 5,497 mL, 44,70 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 21 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (100,0 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con H₂O, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró. El concentrado se disolvió en hexano:AcOEt=1:1 y la solución se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (700,2 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1) para proporcionar EM942 (697,6 mg, 97%) como un polvo blanco.

EM942

- 25 HR-MS m/z:876,4503[M+Na]⁺, Calc. para C₄₇H₆₇NO₁₃Na:876,4510[M+Na]

Ejemplo 44

Síntesis de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxycarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM943)



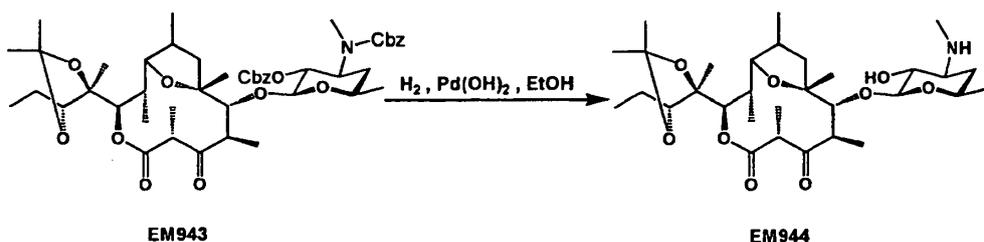
- 5 Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (11,30 mL) de EM942 (482,6 mg, 0,565 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó periodinano Dess-Martin (479,3 mg, 1,130 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100,0 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (1,700 g). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1) para proporcionar EM943 (480,0 mg, 100%) como un polvo blanco.

EM943

- 10 HR-MS m/z:874,4383[M+Na]⁺, Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{65}\text{NO}_{13}\text{Na}$:874,4354 [M+Na]

Ejemplo 45

Síntesis de de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-N-metil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM944)



- 15 Bajo atmósfera de N_2 , a EM943 (406,8 mg, 0,478 mmol) se agregaron Pd(OH)_2 (81,4 mg) y EtOH (9,56 mL) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (300,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=50:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM944 (275,6 mg, 99%) como un polvo blanco.

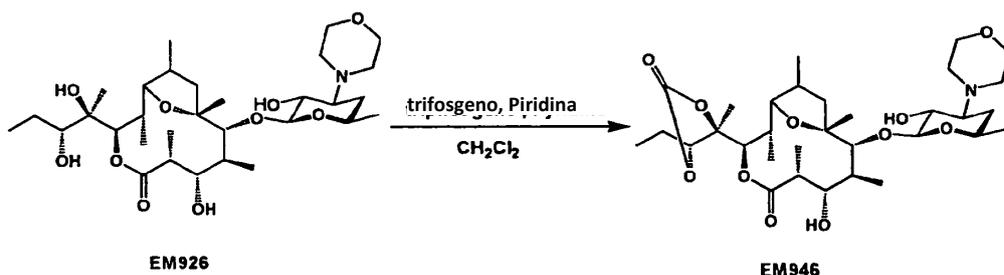
20 EM944

HR-MS m/z:584,3795[M+H]⁺, Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{NO}_9$:584,3799 [M+H]

Ejemplo 46

Síntesis de de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM946)

25



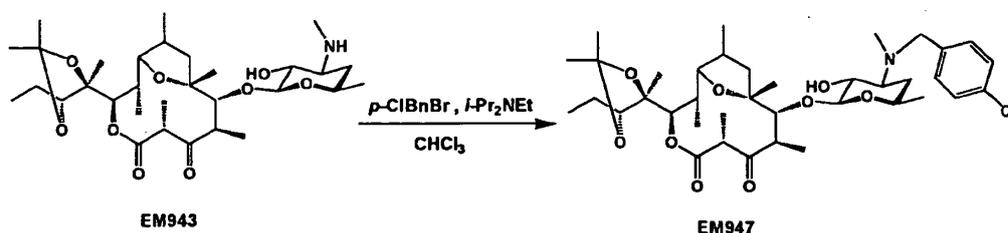
- 5 Bajo atmósfera de N₂, una solución (8,620 mL) de EM926 (259,3 mg, 0,431 mmol) en CH₂Cl₂ se enfrió a -78°C, se agregó piridina (418,3 µl, 5,172 mmol), se agregó por goteo una solución (17,24 mL) de trifosgeno (255,8 mg, 0,862 mmol) en CH₂Cl₂ y la mezcla se calentó desde -78°C a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NH₄Cl (100,0 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (285,3 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-50:1:0,1) para proporcionar EM946 (265,7 mg, 98%) como un polvo blanco.

EM946

- 10 HR-MS m/z:628,3669[M+H]⁺, Calc. para C₃₂H₅₄NO₁₁:628,3697[M+H]

Ejemplo 47

Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM947)



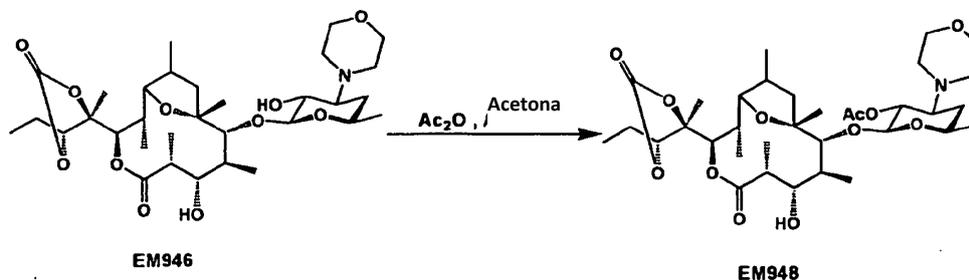
- 15 A una solución (3,960 mL) de EM943 (230,9 mg, 0,396 mmol) en CHCl₃ se agregaron i-Pr₂NEt (689,8 µl, 3,960 mmol) y p-ClBnBr (813,7 mg, 3,960 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (30,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de Na₂S₂O₃, solución saturada de NH₄Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (279,1 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-50:1:0,1) para proporcionar EM947 (250,0 mg, 89%) como un polvo blanco.

EM947

HR-MS m/z:708,3847 [M+H]⁺, Calc. para C₃₈H₅₉NO₉Cl:708,3878[M+H]

Ejemplo 48

- 25 **Síntesis de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM948)**



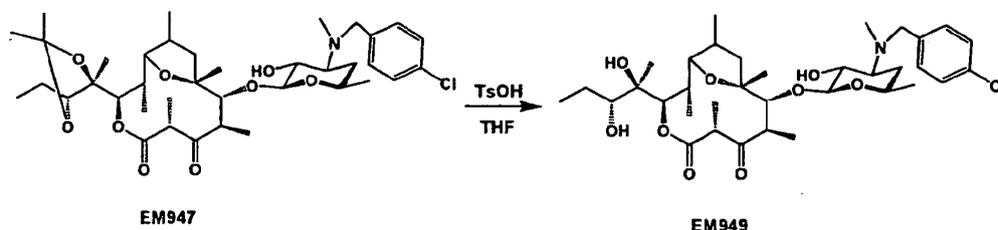
- 30 Bajo atmósfera de N₂, a una solución (3,340 mL) de EM946 (209,7 mg, 0,334 mmol) en acetona se agregó Ac₂O (189,0 µl, 2,004 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 hr. Además, después de agitar, se agregó Ac₂O (189,0 µl, 2,004 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (100,0 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (210,1 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1) para proporcionar EM948 (202,9 mg, 91%) como un polvo blanco.

- 35

HR-MS m/z:670,3809[M+H]⁺, Calc. para C₃₉H₅₆NO₁₂:670,3803[M+H]

Ejemplo 49

Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM949)



5

Bajo atmósfera de N₂, a una solución (2,120 mL) de EM947 (75,3 mg, 0,106 mmol) en THF (tetrahidrofuran) se agregó TsOH (ácido p-Toluenosulfónico: 41,30 mg, 0,217 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hr. Después de agitar, se agregó TsOH (41,30 mg, 0,217 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 hr. Además, se agregó TsOH (201,4 mg, 1,059 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (20,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (80,12 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1) para proporcionar EM949 (43,2 mg, 61%) como un polvo blanco.

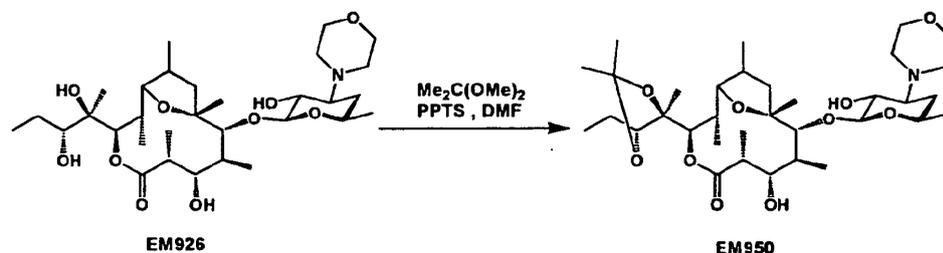
10

EM949

15 HR-MS m/z:690,3353 [M+Na]⁺, Calc. para C₃₅H₅₄NO₉ClNa:690,3385[M+Na]

Ejemplo 50

Síntesis de de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM950)



20 A una solución (3,910 mL) de EM926 (235,3 mg, 0,391 mmol) en DMF se agregaron PPTS (982,0 mg, 3,910 mmol) y Me₂C(OMe)₂ (2,550 mL, 20,72 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (30,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró. El concentrado se disolvió en hexano:AcOEt=1:1 y la solución se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (250,2 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-50:1:0,1) para proporcionar EM950 (236,6 mg, 94%) como un polvo blanco.

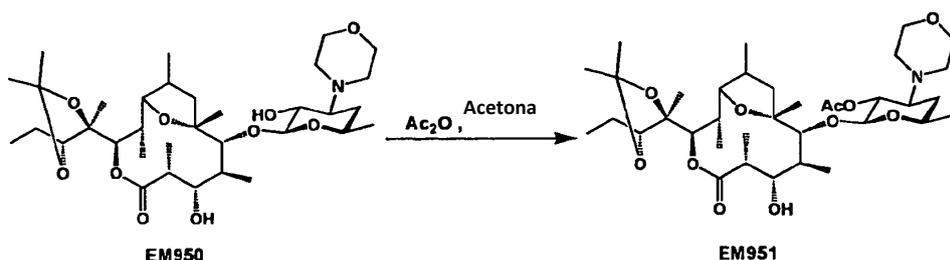
25

EM950

HR-MS m/z:642,4221 [M+H]⁺, Calc. para C₃₄H₆₀NO₁₀:642,4217 [M+Na]

30 Ejemplo 51

Síntesis de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM951)



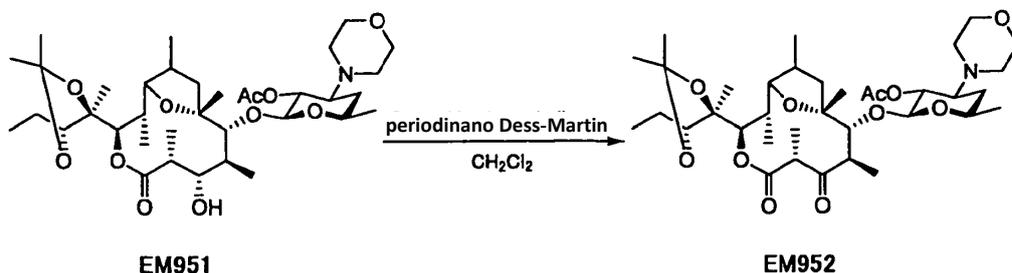
5 Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (2,820 mL) de EM950 (181,1 mg, 0,282 mmol) en acetona se agregó Ac_2O (79,80 μl , 0,846 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 hr. Además, se agregó Ac_2O (425,6 μl , 4,512 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO_3 (25,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (210,1 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=50:1:0,1) para proporcionar EM951 (192,0 mg, 100%) como un polvo blanco.

EM951

10 HR-MS m/z :684,4318 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{NO}_{11}$:684,4323 $[\text{M}+\text{H}]$

Ejemplo 52

Síntesis de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM952)



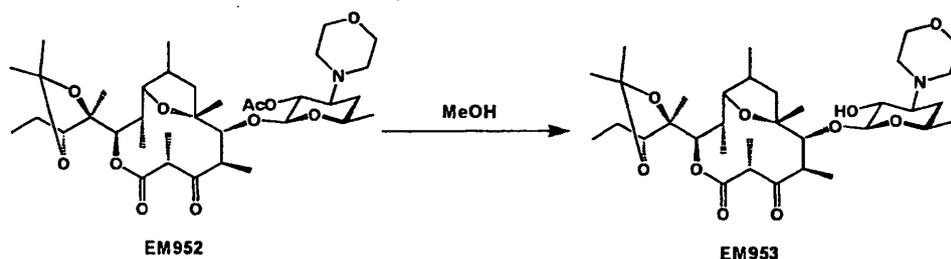
15 Bajo atmósfera de N_2 , a una solución (3,900 mL) de EM951 (132,3 mg, 0,194 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó periodinano Dess-Martin (164,4 mg, 0,388 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 . Después de lavar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (151,0 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1-50:1:0,1) para proporcionar EM952 (121,6 mg, 92%) como un polvo blanco.

EM952

20 HR-MS m/z :682,4163 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{NO}_{11}$:682,4166 $[\text{M}+\text{H}]$

25 Ejemplo 53

Síntesis de de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM953)



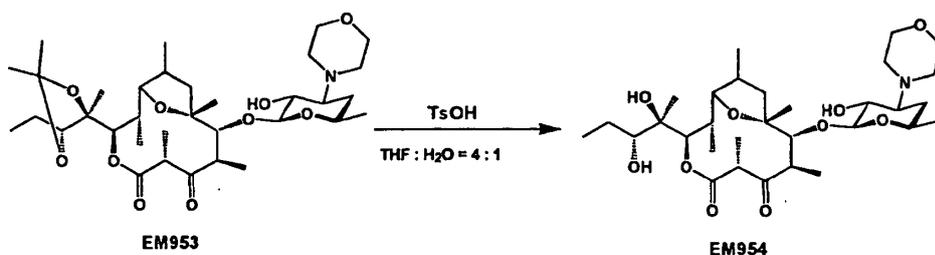
5 Una solución (5,440 mL) de EM952 (92,4 mg, 0,136 mmol) en MeOH se calentó hasta 50°C y se agitó durante 36 hr. Después de agitar, la solución se concentró para proporcionar un producto bruto (101,2 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-50:1:0,1) para proporcionar EM953 (85,50 mg, 98%) como un polvo blanco.

EM953

HR-MS m/z:640,4053 [M+H]⁺, Calc. para C₃₄H₅₈NO₁₀: 640,4061 [M+H]

Ejemplo 54

10 **Síntesis de de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM954)**



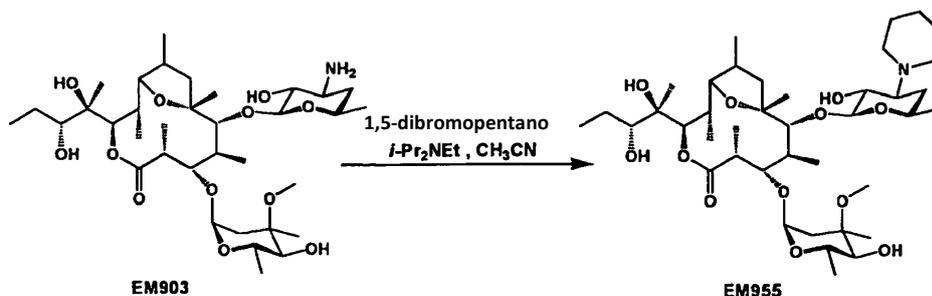
15 Bajo atmósfera de N₂, a una solución mezcla (1,770 mL) de EM953 (56,6 mg, 0,0885 mmol) en THF y H₂O (4:1) se agregó TsOH (33,70 mg, 0,177 mmol) y la mezcla se agitó durante 28 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (10,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (60,12 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1) para proporcionar EM954 (44,9 mg, 85%) como un polvo blanco.

EM954

HR-MS m/z:600,3749[M+H]⁺, Calc. para C₃₁H₅₄NO₁₀:600,3748 [M+Na]

20 Ejemplo 55

Síntesis de de(3'-dimetilamino)-3'-piperidino-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM955)



25 Bajo atmósfera de N₂, a una solución (31,80 mL) de EM903 (109,5 mg, 0,159 mmol) en CH₃CN se agregaron i-Pr₂NEt (554,0 μl, 3,180 mmol) y 1,5-dibromopentano (433,0 μl, 3,180 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 0,5

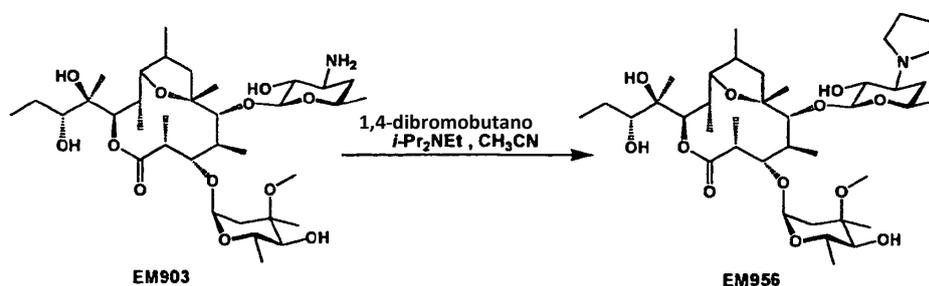
5 hr. Después de agitar, se agregaron *i*-Pr₂NEt (1,300 mL, 9,540 mmol) y 1,5-dibromopentano (1,660 mL, 9,540 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 21 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (100,0 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de Na₂S₂O₃, solución saturada de NH₄Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (102,7 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1) para proporcionar EM955 (98,20 mg, 82%) como un polvo blanco.

EM955

HR-MS m/z:758,5054 [M+H]⁺, Calc. para C₄₀H₇₂ZNO₁₂:758,5055[M+H]

10 Ejemplo 56

Síntesis de de(3'-dimetilamino)-3'-pyrrolidino-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM956)



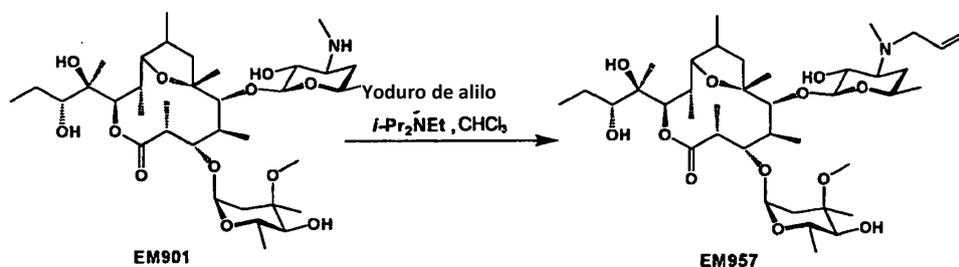
15 Bajo atmósfera de N₂, a una solución (32,80 mL) de EM903 (112,9 mg, 0,164 mmol) en CH₃CN se agregaron *i*-Pr₂NEt (571,3 μl, 3,280 mmol) y 1,4-dibromobutano (388,7 μl, 3,280 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 hr. Después de agitar, se agregaron *i*-Pr₂NEt (1,710 mL, 9,840 mmol) y 1,4-dibromobutano (1,170 mL, 9,840 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 22 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (100,0 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de Na₂S₂O₃, solución saturada de NH₄Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (100,7 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1-30:1:0,1) para proporcionar EM956 (75,10 mg, 62%) como un polvo blanco.

EM956

HR-MS m/z:744,4893 [M+H]⁺, Calc. para C₃₉H₇₀NO₁₂:744,4898[M+H]

25 Ejemplo 57

Síntesis de de(3'-N-metil)-3'-N-alil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM957)



30 Bajo atmósfera de N₂, a una solución (1,510 ml) de EM901 (106,4 mg, 0,151 mmol) en CHCl₃ se agregaron *i*-Pr₂NEt (263,0 μl, 1,510 mmol) y yoduro de alilo (137,1 μl, 1,510 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 hr. Después de agitar, se agregaron *i*-Pr₂NEt (263,0 μl, 1,510 mmol) y yoduro de alilo (137,1 μl, 1,510 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (10,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de Na₂S₂O₃, solución saturada de NH₄Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (80,50 mg). El pro-

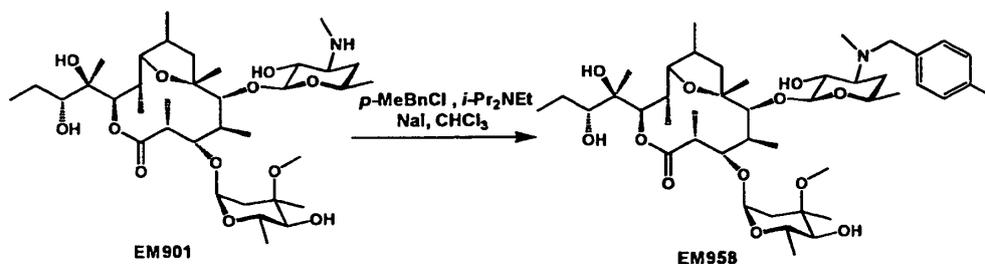
ducto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1-30:1:0,1) para proporcionar EM957 (60,50 mg, 54%) como un polvo blanco.

EM957

HR-MS m/z:744,4911[M+H]⁺, Calc. para C₃₉H₇₀NO₁₂:744,4898[M+H]

5 Ejemplo 58

Síntesis de de(3'-N-metil)-9-dihidro-3'-N-(p-metilbencil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM958)



10 Bajo atmósfera de N₂, a una solución (680,0 µl) de EM901 (47,80 mg, 0,0680 mmol) en CHCl₃ se agregaron i-Pr₂NEt (236,9 µl, 1,360 mmol) y p-MeBnCl (178,7 µl, 1,360 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hr. Después de agitar, se agregó NaI (203,9 mg, 1,360 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (15,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de Na₂S₂O₃, solución saturada de NH₄Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (40,30 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1) para proporcionar EM958 (24,20 mg, 45%) como un polvo blanco.

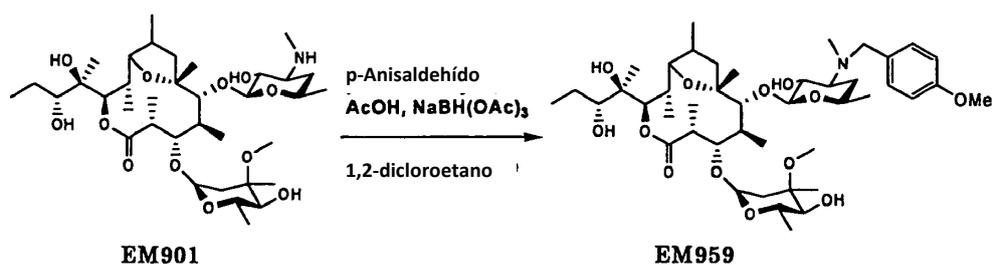
EM958

HR-MS m/z:808,5217 [M+H]⁺, Calc. para C₄₄H₇₄NO₁₂:808,5211[M+H]

Ejemplo 59

Síntesis de de(3'-N-metil)-9-dihidro-3'-N-(p-metoxibencil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM959)

20



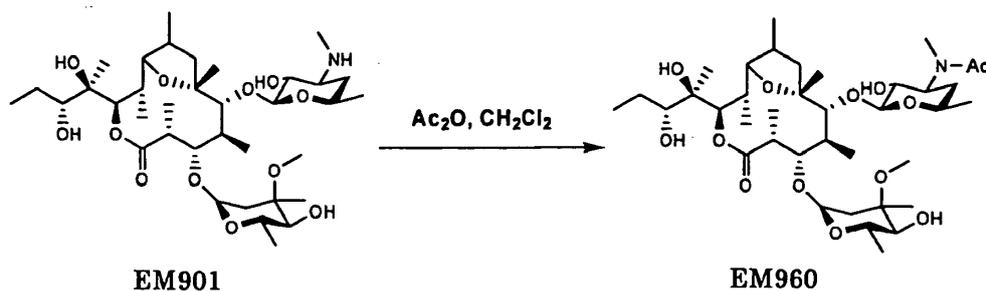
25 Bajo atmósfera de N₂, una solución (3,180 mL) de EM901 (112,1 mg, 0,159 mmol) en 1,2-dicloroetano se enfrió a 0°C, se agregaron p-anisaldehído (39,50 µl, 0,326 mmol), AcOH (27,30 µl, 0,477 mmol) y NaBH(OAc)₃ (101,1 mg, 0,477 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (20,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (100,00 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=100:1:0,1-10:1:0,1) para proporcionar EM959 (63,40 mg, 48%) como un polvo blanco.

30 EM959

HR-MS m/z:824,5173 [M+H]⁺, Calc. para C₄₄H₇₄NO₁₃:824,5160 [M+H]

Ejemplo 60

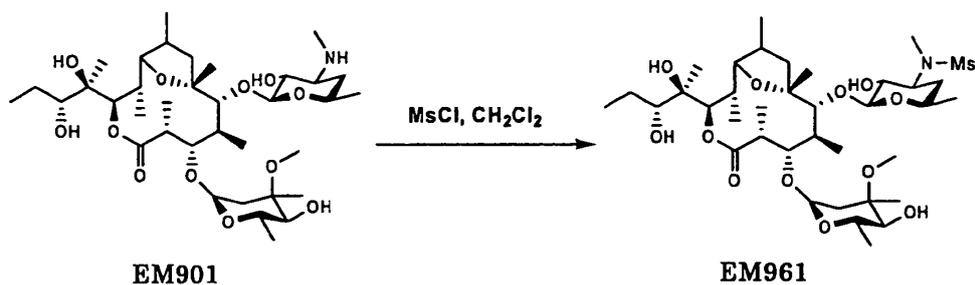
Síntesis de de(3'-N-metil)-9-dihidro-3'-N-acetil-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM960)



- 5 Bajo atmósfera de N₂, una solución (3,540 mL) de EM901 (124,9 mg, 0,177 mmol) en CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C, se agregó Ac₂O (25,10 μl, 0,266 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (10,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (140,2 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1) para proporcionar EM960 (132,0 mg, 100%) como un polvo blanco.

EM960

- 10 HR-MS m/z:768,4538 [M+Na]⁺, Calc. para C₃₈H₆₇NO₁₃Na:768,4510[M+Na]

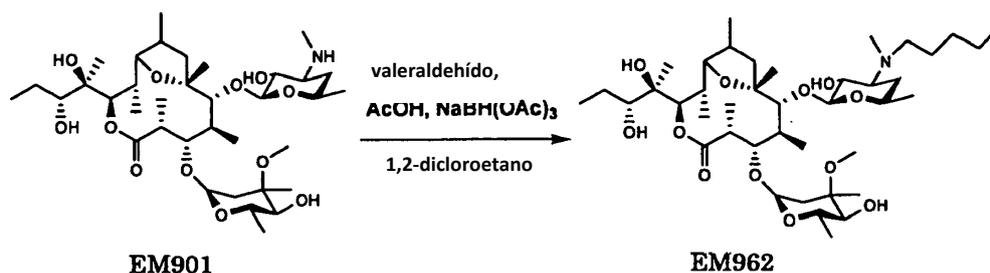
Ejemplo 61**Síntesis de de(3'-N-metil)-9-dihidro-3'-N-metanosulfonil-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM961)**

- 15 Bajo atmósfera de N₂, una solución (3,040 mL) de EM901 (107,0 mg, 0,152 mmol) en CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C, se agregó MsCl (23,50 μl, 0,304 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 hr, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 hr. Después de agitar, se agregó MsCl (47,00 μl, 0,608 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (20,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (111,1 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1) para proporcionar EM961 (75,80 mg, 64%) como un polvo blanco.

EM961

HR-MS m/z:804,4183 [M+Na]⁺, Calc. para C₃₇H₆₇NO₁₄SNa:804,4180 [M+Na]**Ejemplo 62**

- 25 **Síntesis de de(3'-N-metil)-9-dihidro-3'-N-n-pentil-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM962)**



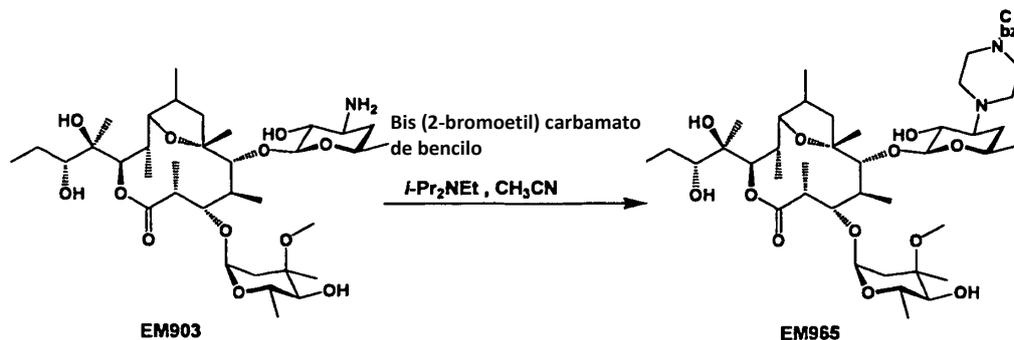
Bajo atmósfera de N₂, una solución (3,780 mL) de EM901 (131,5 mg, 0,189 mmol) en 1,2-dicloroetano se enfrió a 0°C, se agregaron *n*-valeraldehído (41,10 μl, 0,387 mmol), AcOH (32,50 μl, 0,567 mmol) y NaBH(OAc)₃ (120,2 mg, 0,567 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (20,00 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (120,5 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:NH₄OH ac=50:1:0,1) para proporcionar EM962 (118,8 mg, 81%) como un polvo blanco.

EM962

HR-MS *m/z*: 774,5383 [M+H]⁺, Calc. para C₄₁H₇₆NO₁₂: 774,5368 [M+H]

Ejemplo 63

Síntesis de de(3'-dimetilamino)-3'-(4'''-*N*-benciloxicarbonilpiperazinil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM965)



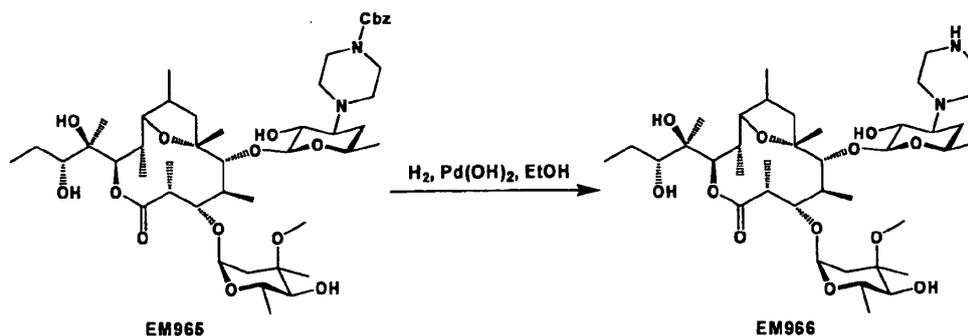
Bajo atmósfera de N₂, a una solución (61,6 mL) de EM903 (213 mg, 0,308 mmol) en CH₃CN se agregaron *i*-Pr₂NEt (537 μl, 3,08 mmol) y bis (2-bromoetil) carbamato de bencilo (760 mg, 2,08 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 12 hr. Después de agitar, se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ (60,0 mL) y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Después de lavar con solución saturada de NH₄Cl y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto (250 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CHCl₃:MeOH:30%NH₄OH ac=100:1:0,1) para proporcionar EM965 (169 mg, 61%) como un polvo blanco.

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3469, 2971, 2935, 2883, 1708, 1625, 1455, 1378, 1267, 1166, 1110, 1054, 1022

¹³C NMR (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 177,2 (C-1), 139,1 (2C, 4'''-NCO₂CH₂Ph, 4'''-NCO₂CH₂PhC-1), 128,9 (4'''-NCO₂CH₂PhC-3,5), 128,4 (4'''-NCO₂CH₂PhC-2,6), 127,1 (4'''-NCO₂CH₂PhC-4), 104,1(C-1'), 97,9 (C-1''), 83,9 (C-9), 83,2 (C-6), 82,9 (C-5), 80,5 (C-3), 78,1 (C-4''), 77,3 (C-12), 75,9 (C-13), 74,8 (C-11), 72,3 (C-3''), 70,8 (C-2'), 68,9 (C-5'), 65,3 (2C, C-5'', C-3'), 60,1 (4'''-NCO₂CH₂Ph), 53,6 (2C, 3'-N(CH₂CH₂)₂NZ), 49,2 (3'-OCH₃), 46,7 (2C, C-2, 3'-N(CH₂CH₂)₂NZ), 41,7 (C-7), 36,6 (C-4), 35,2 (C-2''), 33,8 (C-10), 33,7 (C-8), 22,5 (13-CH₂CH₃), 22,3 (6-CH₃), 21,5 (3'-CH₃), 21,1 (5'-CH₃), 18,0 (5''-CH₃), 17,6 (8-CH₃), 16,9 (12-CH₃), 16,1 (10-CH₃), 14,1 (2-CH₃), 12,0 (13-CH₂CH₃), 9,6 (4-CH₃)

Ejemplo 64

Síntesis de de(3'-dimetilamino)-3'-piperazinil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM966)



5 Bajo atmósfera de N_2 , se agregaron Pd(OH)_2 (24,2 mg) y EtOH (2,70 mL) a EM965 (122 mg, 0,137 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 4 hr. Después de agitar, la mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto (150 mg). El producto bruto que se obtuvo se separó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:30\%\text{NH}_4\text{OH}$ ac=100:1:0,1-50:1:0,1) para proporcionar EM966 (54,2 mg, 52%) como un polvo blanco.

IR (KBr) ν cm^{-1} ; 3451, 2973, 2935, 2884, 2786, 1706, 1631, 1457, 1382, 1270, 1166, 1078, 1018

10 ^{13}C NMR (67,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177,3 (C-1), 103,3 (C-1'), 98,0 (C-1''), 83,9 (C-9), 83,2 (C-6), 82,6 (C-5), 80,4 (C-3), 78,1 (C-4''), 77,2 (C-12), 75,9 (C-13), 74,8 (C-11), 72,4 (C-3''), 68,6 (2C, C-2', C-5'), 65,4 (2C, C-5'', C-3'), 52,1 (2C, 3'- $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$), 49,1 (3''- OCH_3), 46,6 (C-2), 41,8 (C-7), 40,6 (2C, 3'- $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$), 36,4 (C-4), 35,2 (C-2''), 33,7 (C-10, C-8), 33,5 (C-4'), 22,5 (13- CH_2CH_3), 22,1 (6- CH_3), 21,5 (3''- CH_3), 20,8 (5'- CH_3), 18,1 (5''- CH_3), 17,6 (8- CH_3), 17,0 (12- CH_3), 16,0 (10- CH_3), 13,9 (2- CH_3), 12,0 (13- CH_2CH_3), 10,2 (4- CH_3)

Ejemplo experimental 1

15 Como un índice de la acción antiinflamatoria del compuesto de la presente invención, se midió la actividad que promueve la inducción de la diferenciación de la célula THP-1. La medición se realizó de la forma que se muestra a continuación.

20 Las células THP-1 (ATCC No. TIB-202) se ajustaron a una concentración de 2×10^5 células/ml con un medio (RPMI 1640), se agregó PMA a una concentración final de 1 - 2 μM y la mezcla se dispensó en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en 100 μl . La solución (100 μl) que contenía la sustancia de prueba se ajustó a una concentración adecuada con el medio y se agregó a cada pocillo. La mezcla se agitó mediante leve agitación de la placa y se incubó a 37°C, en condiciones de CO_2 al 5% durante 72 - 96 horas. Cada pocillo se lavó con PBS, se agregó un medio que contenía el reactivo de medición de células viable SF (Nacalai Tesque) en 100 μl /pocillo y la mezcla se incubó en condiciones de 37°C, 5% CO_2 durante 3 - 5 horas. La absorbancia se midió con un lector de placa.

25 Los resultados de la actividad que promueve la inducción de la diferenciación de la THP-1 medida anteriormente se muestran en la tabla 6. En la tabla, el valor de actividad es la menor concentración necesaria para que el compuesto de prueba muestre un valor de actividad del 50% relativo al valor de actividad de la eritromicina A a 100 μM en este experimento.

Tabla 6

Compuesto No. (EM)	Actividad que promueve la inducción de la diferenciación de la THP-1
900	30
901	30
902	30
903	30
904	10
905	3

Compuesto No. (EM)	Actividad que promueve la inducción de la diferenciación de la THP-1
906	30
907	30
908	10
909	30
910	100
911	10
913	30
914	100
917	30
918	30
925	30
932	10
935	30
936	10
939	3
946	100
947	10
949	10

Actividad que promueve la inducción de la diferenciación de la THP-1: la menor concentración necesaria para que cada compuesto muestre una actividad del 50% relativa al valor de actividad de la eritromicina A a 100 µM.

Ejemplo experimental 2

5 Utilizada como un índice del efecto del tratamiento del compuesto de la presente invención sobre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, se examinó la acción de la colitis inducida por sulfonato de trinitrobenzeno (en adelante referido como TNBS) mediante el uso de ratas.

10 Mediante el uso de ratas SD de ocho semanas de edad anestesiadas con pentobarbital por vía rectal, la solución TNBS se inyectó en el recto de los animales después ayuno durante 24 horas o más y abstención de agua durante 5 horas o más. Después de la inyección, se insertó un tapón de silicona en el ano para realizar el tratamiento durante 3,5 – 4 horas, mediante lo cual se preparó el modelo de colitis. Dos días después de la administración de TNBS, se seleccionaron animales modelo basándose en el puntaje de sangre oculta en la materia fecal (sangre oculta en la materia fecal, diapositiva 5 shionogi II, Shionogi & Co. Ltd.), el peso corporal y los cambios en el peso corporal, condiciones de alimentación, puntaje de observación alrededor del ano y sangrado. Se administró el fármaco de prueba a los animales modelo dos veces al día durante 6 días. Al día siguiente de la administración final del fármaco, se extrajo el intestino grueso (aproximadamente 15 cm del ano) después de la decapitación y el sangrado y se puntuó

el nivel de daño mediante el procedimiento de (Wallace, J. L. et al, Inhibition of leukotriene synthesis markedly accelerates healing in a rat model of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 96, 2936 (1989)) y en base a este se evaluó la eficacia.

5 Los resultados se muestran en la tabla 7. Se encontró que el compuesto de la presente invención presenta el efecto de mejorar la úlcera inducida por TNBS en el intestino grueso.

Tabla 7

Grupo de prueba	Dosis (mg/kg)/día	n	Valor de inflamación en la úlcera
Control (0,5% CMC-Na)	-	15	4,27±0,38
EM905	10 × 2	14	3,29±0,22
EM905	30 × 2	15	2,67±0,40*
EM914	10 × 2	15	2,93±0,41
EM914	30 × 2	13	2,69±0,33*
*:p<0,05			

Ejemplo experimental 3

10 Se midió la actividad antibacteriana del compuesto de la presente invención y la eritromicina de conformidad con el procedimiento de medición de sensibilidad antibacteriana del Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS). Los resultados se muestran en la tabla 8. Los valores de la concentración inhibitoria mínima (MIC) (µg/ml) de cada compuesto contra la bacteria se muestran en dicha tabla. Se encontró que el compuesto de la presente invención no presenta la actividad antibacteriana que posee la eritromicina.

Tabla 8

Línea celular/material	MIC (µg/mL)					
	eritromicina	EM900	EM901	EM905	EM914	EM939
S. aureus FDA209P 2002.1.31	≤0,5	>128	>128	>128	>128	>64
S. aureus Smith 2002.1.31	≤0,5	>128	>128	>128	>128	>64
S. aureus 8325 (pEP2104)	64	>128	>128	>128	>128	>64
S. epidermidis IFO12648 2002.1.31	≤0,5	>128	>128	>128	-	>64
M. luteus ATCC9341 2002.1.31	≤0,5	128	>128	>128	-	>64
E. faecalis ATCC21212 2002.1.31	1	>128	>128	>128	>128	>64
E. coli NIHJ JC-2 2002.1.31	64	>128	>128	>128	>128	>64
K. pneumoniae NCTN9632 2002.1.31	32	>128	>128	>128	>128	>64
S. marcescens IFO12648 2002.2.1	128	>128	>128	>128	>128	>64
E. aerogen NCTC10006 2002.2.1	128	>128	>128	>128	>128	>64
A. calcoaceticus IFO2552 2002.2.1	4	>128	>128	>128	>128	>64

15

Ejemplo de formulación

5 La composición farmacéutica de la presente invención puede producirse mediante un procedimiento utilizado convencionalmente en el campo pertinente y mediante el uso de aditivos para las preparaciones. Aunque a continuación se muestra un ejemplo de formulación típico del agente farmacéutico de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención no se limita a este.

(1) comprimido

En un comprimido, cada compuesto ejemplar 1 - 500 mg

Contiene como aditivo, citrato de sodio, almidón de maíz, povidona, sodio de carmelosa , acetofalato de celulosa, propilenglicol, macrogol, éster de ácido graso de sorbitán y aceite de ricino.

10 **(2) ungüento**

En 1 g, cada compuesto ejemplar 10 mg (valor)

Contiene como aditivo, parafina líquida liviana y vaselina.

(3) inyección

15 Se agrega agua destilada (10 ml) para la inyección a cada compuesto ejemplar (500 mg, valor) para proporcionar una solución al 5%, que se diluye con solución de inyección de glucosa, solución salina fisiológica (para inyección) y similares para proporcionar una solución de infusión por goteo intravenoso.

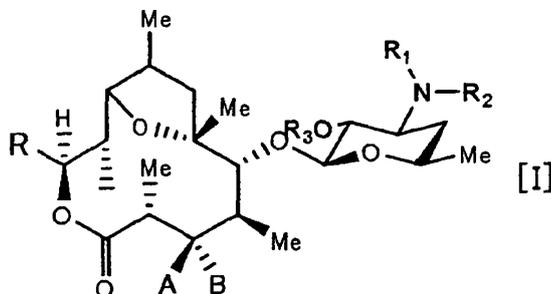
Aplicabilidad industrial

La presente invención puede proporcionar un derivado de dihidropseudoeritromicina que presenta una acción antiinflamatoria superior y es estable.

20 Aquí va el texto del título con el mismo formato que el resto de la descripción.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I]

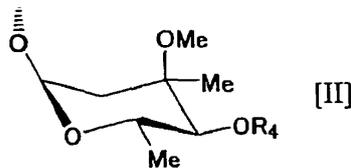


5 donde Me es un grupo metilo,

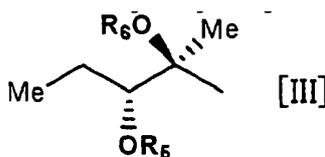
R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo sulfonilo, un grupo alquilo sustituido por arilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilocarbonilo sustituido por arilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo, o R₁ y R₂ que en combinación forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,

10 R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo sustituido o no sustituido o un grupo alquilocarbonilo sustituido por arilo,

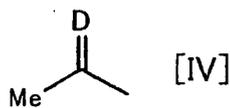
A es un átomo de hidrógeno, B es un grupo hidroxilo o un grupo representado por la fórmula [II] que se muestra a continuación



15 donde Me es un grupo metilo y R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, o A y B en combinación muestran =O, R es un grupo representado por la siguiente fórmula [III]



20 donde Me es un grupo metilo, R₅ y R₆ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, o R₅ y R₆ en combinación muestran un grupo carbonilo o un grupo alquileo sustituido o no sustituido, un sustituyente representado por la siguiente fórmula [IV]



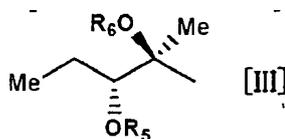
donde Me es un grupo metilo, D es O o N-OH, o D es un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo (-H, -OH), o un sustituyente representado por la siguiente fórmula [V]



25 donde Me es un grupo metilo,

o su sal farmacológicamente aceptable.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R es un grupo representado por la siguiente fórmula [III]

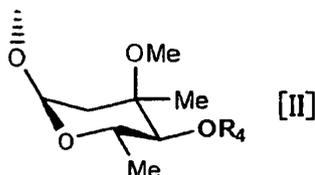


5 donde Me es un grupo metilo, R₅ y R₆ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, o R₅ y R₆ en combinación muestran un grupo carbonilo o un grupo alqueno sustituido o no sustituido, o su sal farmacológicamente aceptable.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, donde A y B en combinación muestran =O o su sal farmacológicamente aceptable.

10 4. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, donde A es un átomo de hidrógeno y B es un grupo hidroxilo o su sal farmacológicamente aceptable.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, donde A es un átomo de hidrógeno y B es un grupo representado por la siguiente fórmula [II]



15 donde Me es un grupo metilo y R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo o su sal farmacológicamente aceptable.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R₄ es un átomo de hidrógeno o su sal farmacológicamente aceptable.

20 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo bencilo sustituido o no sustituido o un grupo benciloxycarbonilo o R₁ y R₂ en combinación forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido o su sal farmacológicamente aceptable.

25 8. El compuesto de la reivindicación 7, donde R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un grupo bencilo sustituido por halógeno o su sal farmacológicamente aceptable.

9. El compuesto de la reivindicación 7, donde el grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido formado por R₁ y R₂ en combinación con el átomo de nitrógeno adyacente es un anillo de morfolina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o anillo de pirrolidina sustituido o no sustituido o su sal farmacológicamente aceptable.

30 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo benzoilo sustituido o no sustituido o un grupo benciloxycarbonilo o su sal farmacológicamente aceptable.

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo o grupo benzoilo sustituido o no sustituido o su sal farmacológicamente aceptable.

35 12. El compuesto de la reivindicación 1 representado por:

- (1) 9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (2) de(3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (3) de(3'-N-metil)-3'-N-bencil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (4) bis-de(3'-N-metil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

- (5) bis-de(3'-N-metil)-bis-(3'-N-bencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (6) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (7) de[12-(1-hidroxiopropil)]-9-dihidro-12-oxo-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (8) de[12-(1-hidroxiopropil)]-9-dihidro-12-hidroxióxima-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- 5 (9) de[12-(1-hidroxiopropil)]-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (10) 12,13-epoxi-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (11) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (12) 4",13-O-diacetil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (13) 2'-O-acetil-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- 10 (14) de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (15) 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- (16) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- (17) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- 15 (18) 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- (19) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- (20) de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benciloxicarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- 20 (21) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- (22) de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato
- (23) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal o
- 25 (24) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, o su sal farmacológicamente aceptable.
- 13.** El compuesto de la reivindicación 1 representado por:
- (1) 9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- (2) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido
- 30 (3) de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-dihidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido o
- (4) de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobencil)-de(3-O-cladinosil)-9-dihidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 14.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o su sal farmacológicamente aceptable como un ingrediente activo.
- 35 **15.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o su sal farmacológicamente aceptable o la composición farmacéutica de la reivindicación 14, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, preferentemente una enfermedad inflamatoria intestinal.