

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 860**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06759288 .1**

96 Fecha de presentación: **08.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1888082**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Compuestos motílicos**

30 Prioridad:

24.05.2005 US 684612 P
08.09.2005 US 715406 P
08.12.2005 US 748898 P
02.05.2006 US 416519

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

14.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

14.12.2012

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08540, US

72 Inventor/es:

SHAW, SIMON, JAMES;
LI, YONG;
MYLES, DAVID, C.;
CARRERAS, CHRISTOPHER;
LIU, YAOQUAN;
FU, HONG;
BURLINGAME, MARK, A.;
LI, YANDONG;
ZHENG, HAO y
CHEN, YUE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 860 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

Compuestos motílicos

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a agentes para el tratamiento de los trastornos de la motilidad gastrointestinal, y a procedimientos para su preparación y uso.

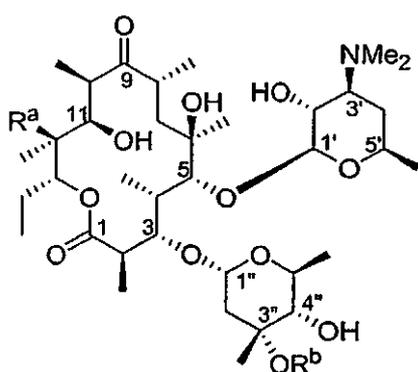
Antecedentes de la invención

10 La motilidad gastrointestinal ("GI") regula el movimiento ordenado del material ingerido a través del intestino para garantizar la absorción adecuada de los nutrientes, electrolitos y líquidos. El tránsito adecuado del contenido gastrointestinal a través del esófago, estómago, intestino delgado y colon depende del control regional de la presión intraluminal y de varios esfínteres que regulan su movimiento hacia delante y evitan el reflujo. El patrón normal de la motilidad GI puede alterarse por una variedad de circunstancias que incluyen la enfermedad y la cirugía.

15 Los trastornos de la motilidad GI incluyen gastroparesia y la enfermedad de reflujo gastroesofágico ("GERD"). La gastroparesia, cuyos síntomas incluyen malestar estomacal, ardor de estómago, náuseas y vómitos, es el retraso en el vaciado del contenido gástrico. ERGE se refiere a la variedad de manifestaciones clínicas del reflujo del contenido del estómago y del duodeno hacia el esófago. Los síntomas más frecuentes son ardor de estómago y disfagia, sabiéndose también que se produce pérdida de sangre por la erosión esofágica. Otros ejemplos de trastornos gastrointestinales en los que está implicada la alteración de la motilidad GI incluyen anorexia, estasis de la vesícula biliar, íleo paralítico postoperatorio, esclerodermia, pseudo-obstrucción intestinal, síndrome de intestino irritable, gastritis, emesis y estreñimiento crónico (inercia colónica).

20 La motilina es una hormona peptídica de 22 aminoácidos secretada por las células endocrinas en la mucosa intestinal. Su unión al receptor de la motilina en el tracto GI estimula la motilidad GI. Se ha propuesto la administración de agentes terapéuticos que actúan como agonistas de la motilina ("agentes procinéticos") como un tratamiento para los trastornos GI.

25 Las eritromicinas son una familia de antibióticos macrólidos formados mediante la fermentación de los actinomicetos *Saccharopolyspora erythraea*. La eritromicina A, un antibiótico comúnmente usado, es el miembro más abundante e importante de la familia. (En las eritromicinas, el anillo de lactona de 16 miembros se denomina la parte macrolactona o aglicona de la molécula y los residuos glucosídicos que cuelgan del carbono en las posiciones 3 y 5 se denominan residuos de cladinosa y desosamina, respectivamente).

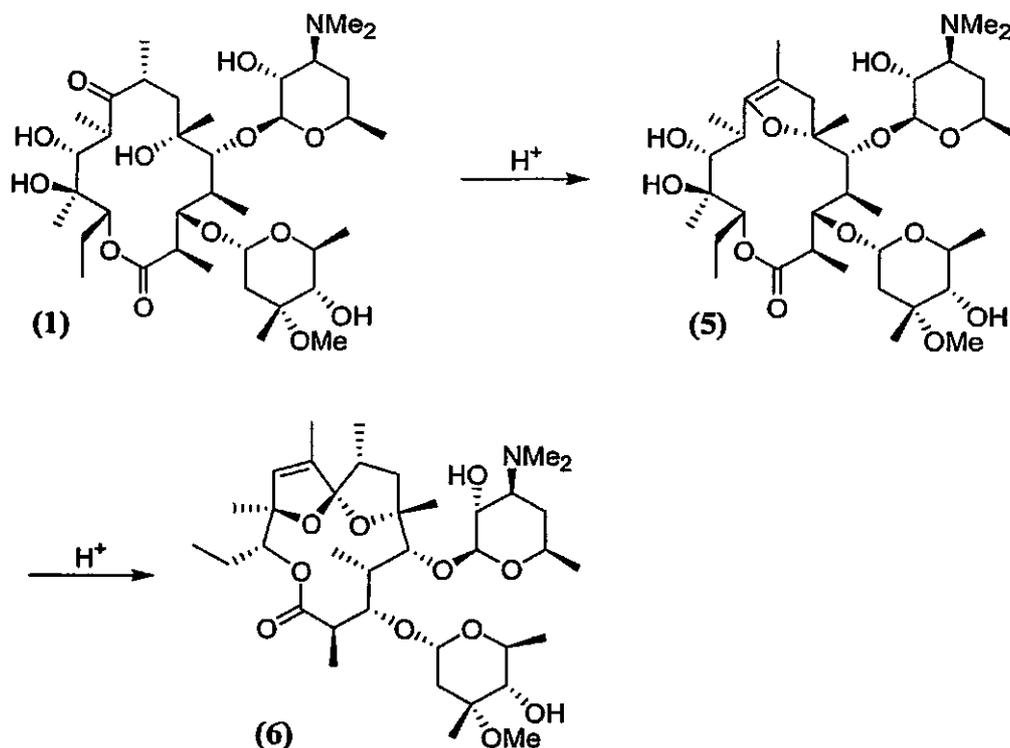


- (1) Eritromicina A $R^a = OH$ $R^b = Me$
 (2) Eritromicina B $R^a = H$ $R^b = Me$
 (3) Eritromicina C $R^a = OH$ $R^b = H$
 (4) Eritromicina D $R^a = H$ $R^b = H$

30

Los efectos secundarios de la eritromicina A incluyen náuseas, vómitos y molestias abdominales. Estos efectos se han relacionado con la actividad agonista hacia la motilina en la eritromicina A (1) y, más aún, con su producto de degradación inicial catalizada por ácido (5). (El producto de degradación secundario, el espiroacetálico (6), está inactivo).

35

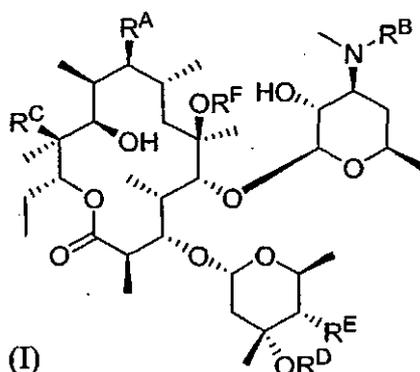


Estimulados por el descubrimiento de la actividad agonista hacia la motilina en la eritromicina A y el producto de degradación 5, los investigadores se han esforzado por descubrir nuevos motilidos, como se denominan los macrólidos con actividad procinética. Gran parte de la investigación se ha centrado en la generación de nuevos análogos de eritromicina, bien a través de la transformación química posterior a la fermentación de una eritromicina producida de forma natural o mediante modificaciones (incluyendo ingeniería genética) del procedimiento de fermentación. Las descripciones ilustrativas relativas a los motilidos incluyen: Omura *et al.*, US 5.008.249 (1991) y US 5.175.150 (1992); Harada *et al.*, US 5.470.961 (1995); Freiberg *et al.*, US 5.523.401 (1996); US 5.523.418 (1996); US 5.538.961 (1996); y US 5.554.605 (1996); Lartey *et al.*, US 5.578.579 (1996); US 5.654.411 (1997); US 5.712.253 (1998); y US 5.834.438 (1998); Koga *et al.*, US 5.658.888 (1997); Miura *et al.*, US 5.959.088 (1998); Premchandran *et al.*, US 5.922.849 (1999); Keyes *et al.*, US 6.084.079 (2000); Ashley *et al.*, US 2002/0025936 A1 (2002); Ashley *et al.*, US 2002/0094962 A1 (2002); Carreras *et al.*, US 2002/0192709 A1 (2002); Ito *et al.*, JP 60-218321 (1985) (correspondiente al sumario de sumarios químicos n.º 104:82047); Santi *et al.*, US 2004/138150 A1 (2004); Carreras *et al.*, US 2005/0113319 A1 (2005); Carreras *et al.*, US 2005/0119195 A1 (2005); Liu *et al.*, US 2005/0256064 A1 (2005); Omura *et al.*, *J. Antibiotics* 1985, 38, 1631-2; Faghieh *et al.*, *Biorg. & Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 805-810; Faghieh *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 3402-3408; Faghieh *et al.*, *Synlett.*, Jul. 1998, 751; y Lartey *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1793-1798.

También son potencialmente pertinentes para la presente invención los compuestos de matriz de eritromicina que tienen un oxígeno o nitrógeno del éter derivado en la posición 9, incluso cuando dichos compuestos no son agonistas de la motilina, siendo las descripciones ilustrativas: Krowicki *et al.*, US 3.855.200 (1974); Radobolja *et al.*, US 3.939.144 (1976); Kobrehel *et al.*, US 3.983.103 (1976); Toscano, US 4.588.712 (1986); Agouridas *et al.*, US 5.444.051 (1995); Agouridas *et al.*, US 5.561.118 (1996); Agouridas *et al.*, US 5.770.579 (1998); Asaka *et al.*, US 6.169.168 B1 (2001); Kobrehel *et al.*, DE 2.402.200 (1974); Pliva Pharmaceuticals, GB 1.416.281 (1975); Pliva Pharmaceuticals, GB 1.461.032 (1977); Asaga *et al.*, JP 2002/241391 (2002); Ryden *et al.*, *J. Med. Chemistry*, 1973, 16 (9), 1059-1060; Naperty *et al.*, *Roczniki Chemii*, 1977, 51 (6), 1207-10; Kobrehel *et al.*, *Eur. J. Med. Chemistry*, 1978, 13 (1), 83-7; Egan *et al.*, *J. Antibiotics*, 1978, 31 (1), 55-62; Matijasevic *et al.*, *Croatica Chemica Acta*, 1980, 53 (3), 519-24; Radobolja *et al.*, *Croatica Chemica Acta*, 1985, 58 (2), 219-25; Hunt *et al.*, *J. Antibiotics*, 1989, 42 (2), 293-298; Myles *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 1636-1648. El documento WO-A-2004/019879 describe derivados de eritromicina que se dice que son motilidos que tienen una menor actividad antibacteriana, una mayor estabilidad metabólica y una menor desensibilización del receptor. Estos compuestos tienen un grupo hidroxilo en la posición del carbono 10. El documento WO-A-2005/042554 describe compuestos heterocíclicos macrólidos que se dice que son útiles como agentes antiinfectivos y/o agentes antiproliferativos o como agentes antiinflamatorios y/o procinéticos.

Breve resumen de la invención

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



y las sales, los solvatos y los hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

(A) R^A es

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

(B) R^B se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_2-C_4 , alquenilo C_3-C_4 o alquinilo C_3-C_4 , cicloalifático de 3 ó 4 miembros y heterocicloalifático de 3 ó 4 miembros, estando cada miembro del grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, CN y halógeno;

15 (C) R^C es H o OH;

(D) R^D es H o Me;

(E) R^E es H o OH;

y

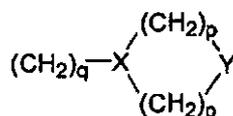
(F) R^F es H o Me; en el que:

20 R^1 es alquilo C_1-C_4 que está opcionalmente sustituido con OH, CN, O(alquilo C_1-C_3), halógeno, arilo, cicloalifático, heteroarilo o heterocicloalifático, estando dichos restos arilo, cicloalifático, heteroarilo y heterocicloalifático opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_4 ;

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

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

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



en la que:

X es N o CH;

30 Y es O, S, NH, N(alquilo C_1-C_3), CH_2 o un enlace;

cada p es (i) independientemente 1 ó 2 cuando X es CH_2 ; (ii) 2 cuando X es N e Y es distinto de CH_2 o un enlace; y (iii) independientemente 1 ó 2 cuando X es N e Y es CH_2 o un enlace; y

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

R^4 es $N(R^3R^{3A})$ o alquilo C_1-C_4 ;

35 R^5 es $S(O_2)$ (alquilo C_1-C_4), $C(=O)$ (alquilo C_1-C_4), $C(=O)$ arilo, $C(=O)$ (heteroarilo), $C(=O)H$ o $C(=W)NH$ (alquilo C_1-C_4), en el que W es O o S;

R^6 es alquilo C_1-C_4 , ciclobutilo, ciclopropilo, CF_3 o $N(R^3R^{3A})$;

m es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

n es, independientemente para cada una de sus apariciones, 2, 3 ó 4.

40 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad de motilidad gástrica alterada.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente.

45 En otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad de motilidad gástrica alterada.

Descripción detallada de la invención**Definiciones**

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

10 "Alquilo" significa un resto alifático saturado, siendo aplicable la misma convención para designar el número de átomos de carbono. A modo de ejemplo, los restos alquilo C₁-C₄ incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1-butilo, 2-butilo y similares.

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

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

20 "Cicloalifático" significa un resto de hidrocarburo saturado o insaturado no aromático que tiene de 1 a 3 anillos, teniendo cada anillo de 3 a 8 (preferentemente, de 3 a 6) átomos de carbono. "Cicloalquilo" significa un resto cicloalifático en el que todos los anillos están saturados. "Cicloalquenilo" significa un resto cicloalifático en el que al menos un anillo tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. "Cicloalquinilo" significa un resto cicloalifático en el que al menos un anillo tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. A modo de ejemplo, los restos cicloalifáticos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo y adamantilo. Los restos cicloalifáticos preferidos son los restos cicloalquilo, especialmente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25 "Heterocicloalifático" significa un resto cicloalifático en el que, en al menos uno de sus anillos, se han reemplazado hasta tres (preferentemente, de 1 a 2) átomos de carbono por un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O o S, en el que el N y S pueden estar opcionalmente oxidados y el N puede estar opcionalmente cuaternizado. De manera similar, "heterocicloalquilo", "heterocicloalquenilo" y "heterocicloalquinilo" significa un resto cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo, respectivamente, en el que se ha modificado al menos uno de sus anillos. Los ejemplos de restos heterocicloalifáticos incluyen aziridinilo, azetidino, 1,3-dioxanilo, oxetanilo, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, tetrahidrotiopirranilsulfona, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, 1,4-dioxanilo, tietanilo y similares.

35 "Alcoxilo", "ariloxilo", "alquiltio" y "ariltio" significan -O(alquilo), -O(arilo), -S(alquilo) y -S(arilo), respectivamente. Los ejemplos son metoxilo, fenoxilo, metiltio y feniltio, respectivamente.

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

40 "Arilo" significa un resto de hidrocarburo que tiene un sistema de anillos mono-, bi-, o tricíclico en el que cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un anillo es aromático. Los anillos del sistema de anillos pueden estar fusionados entres sí (como en naftilo) o unidos entre sí (como en bifenilo) y pueden estar fusionados o unidos a anillos no aromáticos (como en indanilo o ciclohexilfenilo). A modo de ilustración adicional, los restos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antraceno y acenafilo.

45 "Heteroarilo" significa un resto que tiene un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclico, en el que cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un anillo es un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el N y S pueden estar opcionalmente oxidados y el N puede estar opcionalmente cuaternizado. Dicho al menos un anillo aromático que contiene un heteroátomo puede estar fusionado a otros tipos de anillos (como en benzofuranilo o tetrahidroisoquinolilo) o directamente unido a otros tipos de anillos (como en fenilpiridilo o 2-ciclopentilpiridilo). A modo de ilustración adicional, los restos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo (tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, *N*-oxopiridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiofenilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, dibenzotiofenilo, acridinilo y similares.

55 Cuando se indica que un resto puede estar sustituido, tal como mediante el uso de la expresión "sustituido o no sustituido" u "opcionalmente sustituido" como en "alquilo C₁-C₅ sustituido o no sustituido" o "heteroarilo opcionalmente sustituido", dicho resto puede tener uno o más sustituyentes seleccionados independientemente; preferentemente, un número de uno a cinco, más preferentemente, un número de uno o dos. Los sustituyentes y los

patrones de sustitución pueden ser seleccionados por un experto habitual en la técnica, teniendo en cuenta el resto al que está unido el sustituyente, para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar mediante técnicas conocidas en la materia, así como mediante los procedimientos establecidos en la presente memoria.

- 5 "Arilalquilo", "alquilo (heterocicloalifático)", "arilalqueno", "arilalquino", "biarilalquilo" y similares significan un resto alquilo, alqueno o alquino, según el caso, sustituido con un resto arilo, heterocicloalifático, biarilo, etc., según el caso, con la valencia abierta (sin ocupar) en el resto alquilo, alqueno o alquino, por ejemplo, como en bencilo, fenetilo, *N*-imidazoiletilo, *N*-morfolinoetilo y similares. Por el contrario "alquilarilo", "alquencilcloalquilo" y similares significan un resto arilo, cicloalquilo, etc., según el caso, sustituido con un resto alquilo, alqueno, etc., según el caso, por ejemplo, como en metilfenilo (tolilo) o alilciclohexilo. "Hidroxiarquilo", "haloarquilo", "alquilarilo", "cianoarilo" y similares significan un resto alquilo, arilo, etc., según el caso, sustituido con uno o más de los sustituyentes identificados (hidroxilo, halo, etc., según el caso).

- A modo de ejemplo, los sustituyentes permitidos incluyen, pero sin limitación, alquilo (especialmente, metilo o etilo), alqueno (especialmente, alilo), alquino, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, halo (especialmente, fluoro), haloarquilo (especialmente, trifluorometilo), hidroxilo, hidroxialquilo (especialmente, hidroxietilo), ciano, nitro, alcoxilo, -O(hidroxiarquilo), -O(haloarquilo) (especialmente, -OCF₃), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), alquilitio, arilitio, =O, =NH, =N(alquilo), =NOH, =NO(alquilo), -C(=O)H, -CO₂H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)O(hidroxiarquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)(hidroxialquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxiarquilo), -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)₂, azido, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(arilo), -NH(hidroxiarquilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)₂, -NHC(=NH)NH₂, -OSO₂(alquilo), -SH, -S(alquilo), -S(arilo), -S(cicloalquilo), -S(=O)alquilo, -SO₂(alquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), -SO₂N(alquilo)₂ y similares.

- 25 Cuando el resto que se está sustituyendo es un resto alifático, los sustituyentes preferidos son arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxilo, -O(hidroxiarquilo), -O(haloarquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), alquilitio, arilitio, =O, =NH, =N(alquilo), =NOH, =NO(alquilo), -CO₂H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)O(hidroxiarquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)(hidroxialquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxiarquilo), -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)₂, azido, -NH₂, -NH(arilo), -NH(hidroxiarquilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)₂, -NHC(=NH)NH₂, -OSO₂(alquilo), -SH, -S(alquilo), -S(arilo), -S(cicloalquilo), -S(=O)alquilo, -SO₂(alquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo) y -SO₂N(alquilo)₂. Los sustituyentes más preferidos son halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxilo, -O(arilo), =O, =NOH, =NO(alquilo), -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)₂, azido, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(arilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)₂ y -NHC(=NH)NH₂.

- 40 Cuando el resto que se está sustituyendo es un resto cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo, los sustituyentes preferidos son alquilo, alqueno, alquino, halo, haloarquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, nitro, alcoxilo, -O(hidroxiarquilo), -O(haloarquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), alquilitio, arilitio, -C(=O)(alquilo), -C(=O)H, -CO₂H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)O(hidroxiarquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)(hidroxialquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxiarquilo), -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)₂, azido, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(arilo), -NH(hidroxiarquilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)₂, -NHC(=NH)NH₂, -OSO₂(alquilo), -SH, -S(alquilo), -S(arilo), -S(cicloalquilo), -S(=O)alquilo, -SO₂(alquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo) y -SO₂N(alquilo)₂. Los sustituyentes más preferidos son alquilo, alqueno, halo, haloarquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, nitro, alcoxilo, -O(hidroxiarquilo), -C(=O)(alquilo), -C(=O)H, -CO₂H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)O(hidroxiarquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)(hidroxialquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxiarquilo), -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)₂, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(arilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)₂ y -NHC(=NH)NH₂.

- 50 Cuando se indica un intervalo, como en "alquilo C₁ a C₅" o "del 5 al 10%", dicho intervalo incluye los valores inicial y final del intervalo.

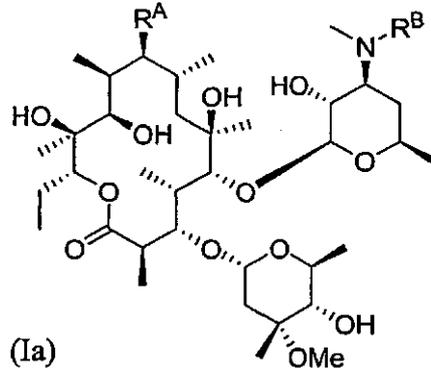
- A menos que se indiquen específicamente estereoisómeros concretos (por ejemplo, mediante un enlace en negrita o en línea discontinua en un estereocentro relevante de una fórmula estructural, mediante la representación de un enlace doble con la configuración *E* o *Z* de una fórmula estructural o mediante el uso de nomenclatura estereoquímica), todos los estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la invención como compuestos puros así como mezclas de los mismos. A no ser que se indique lo contrario, la presente invención abarca todos los enantiómeros individuales, diastereómeros, isómeros geométricos, y combinaciones y mezclas de los mismos.

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

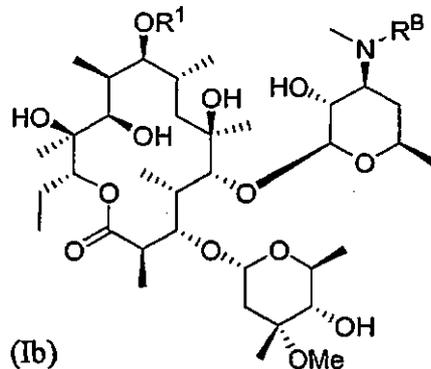
5 nitrato, clorhidrato, lactato, metilsulfato, fumarato, benzoato, succinato, mesilato, lactobionato, suberato, tosilato y similares. Cuando un compuesto tiene uno o más restos ácidos, la sal puede ser una sal tal como una sal calcio, sal potasio, sal magnesio, sal meglumina, sal amonio, sal cinc, sal piperazina, sal trometamina, sal litio, sal colina, sal dietilamina, sal 4-fenilciclohexilamina, sal benzatina, sal sodio, sal tetrametilamonio y similares. La presente invención también abarca las formas cristalinas polimórficas y los solvatos.

Composiciones y procedimientos

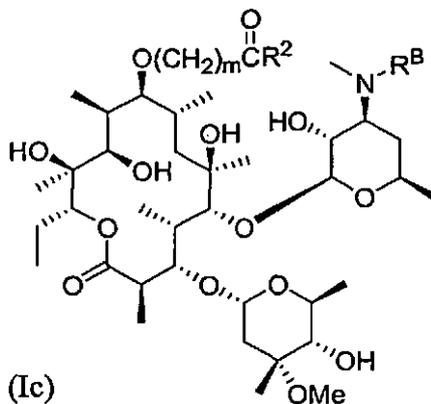
En una realización preferida de la invención, R^C es OH, R^D es Me, R^E es OH y R^F es H, correspondiendo a un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula Ia. Dicho compuesto se puede preparar a partir de eritromicina A, un material fácilmente obtenible, según lo descrito más adelante en la presente memoria.



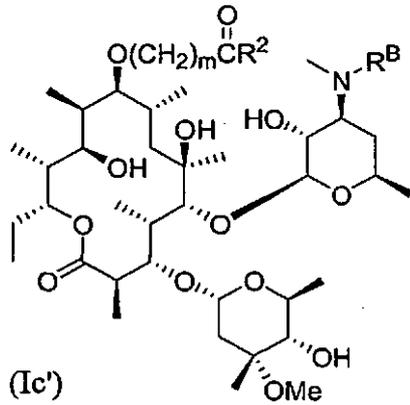
En una realización preferida, los compuestos según la fórmula Ia tienen una estructura representada por la fórmula Ib:



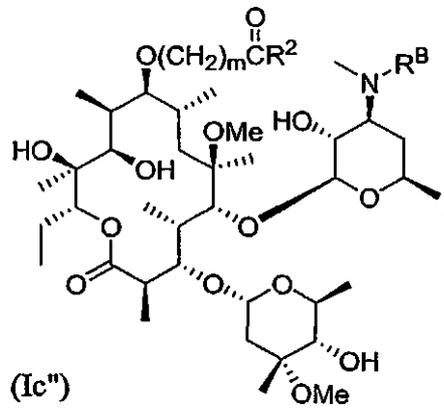
En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula Ia tienen una estructura según la fórmula Ic:



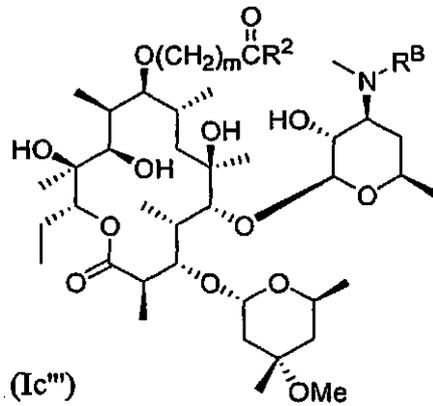
En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula Ia tienen una estructura según la fórmula Ic':



En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula la tienen una estructura según la fórmula Ic'':

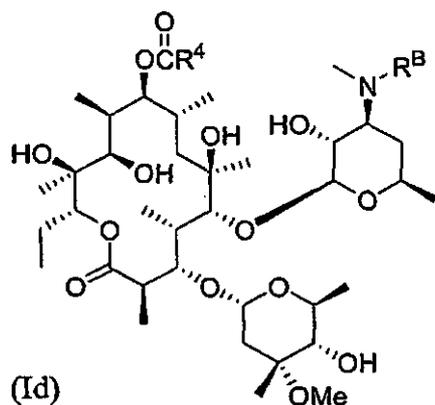


En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula la tienen una estructura según la fórmula Ic''':

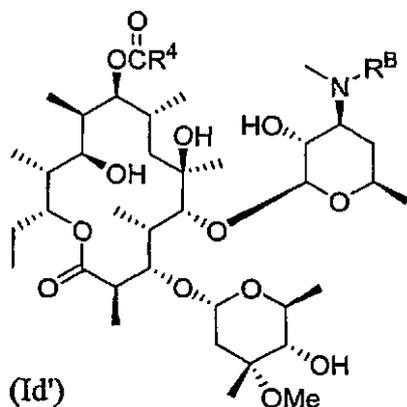


5

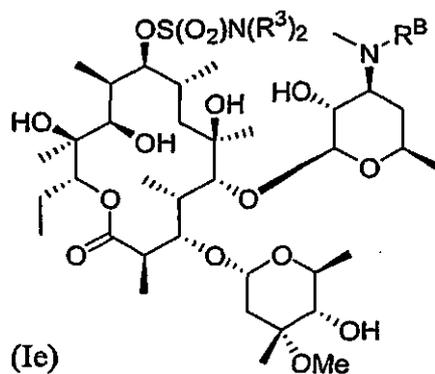
En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula Id:



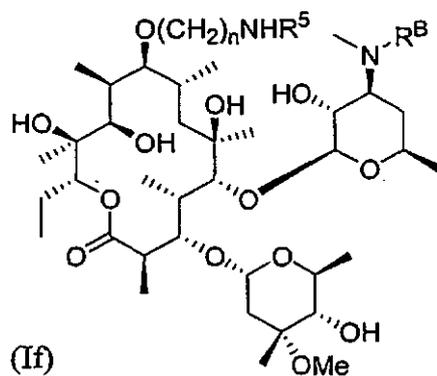
En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula Id':



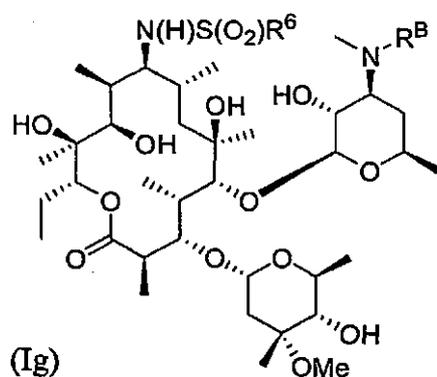
5 En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula Ie:



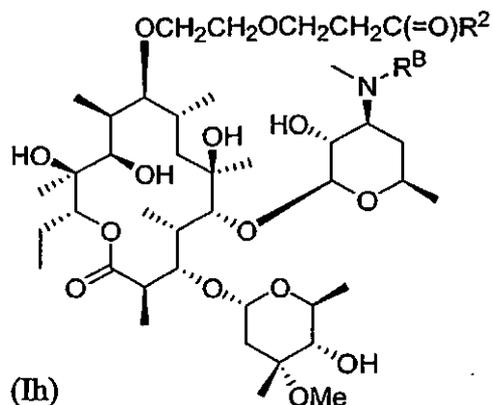
En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula If:



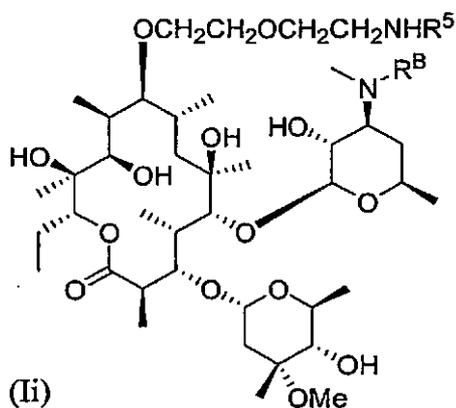
En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula Ig:



- 5 En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula Ih:

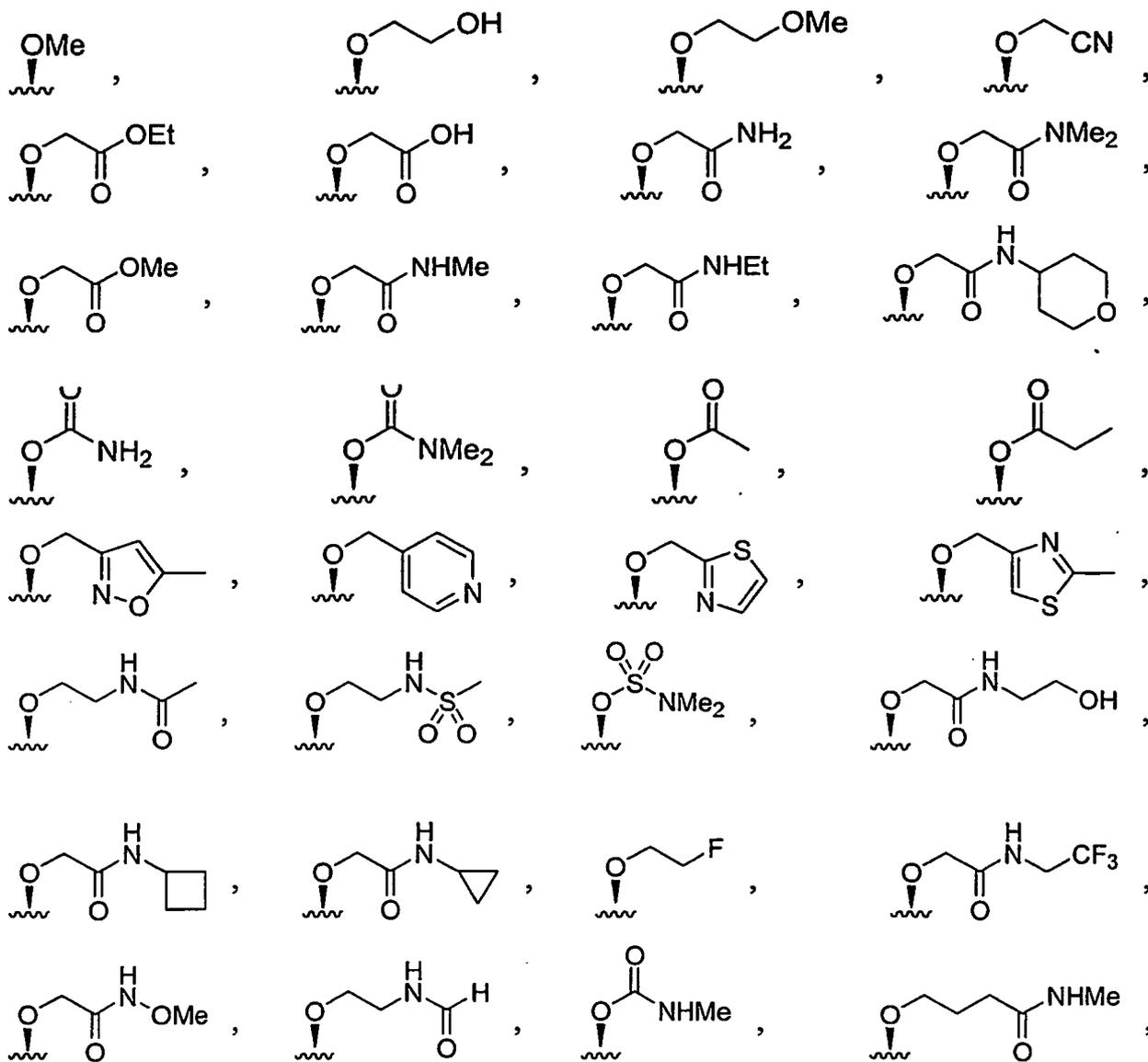


En otra realización preferida, los compuestos según la fórmula la tienen una estructura representada por la fórmula li:

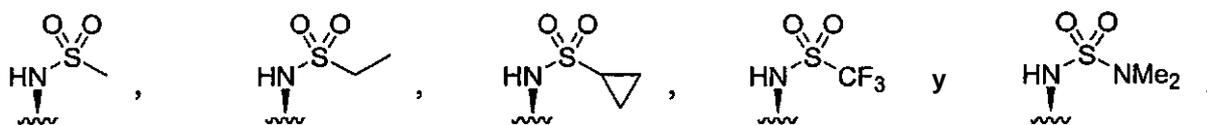


A menos que se indique lo contrario, en las fórmulas la a li anteriores, los diversos grupos R^A , R^B , R^1 , R^2 , etc., en el caso de estar presentes, tienen los significados definidos con respecto a la fórmula I del apartado "Breve sumario de la invención" que figura anteriormente en la presente memoria.

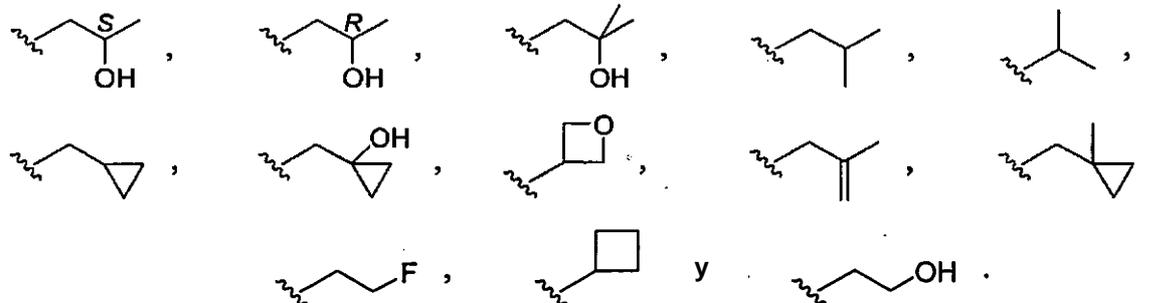
5 Los grupos R^A que tienen un oxígeno de éter en la posición 9 se pueden seleccionar del grupo que consiste en:



10

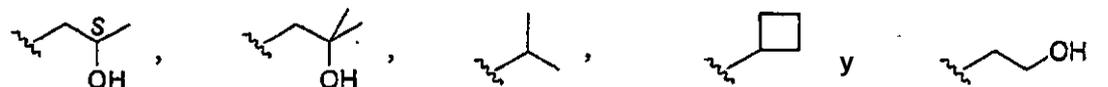


Los grupos R^B preferidos se seleccionan del grupo que consiste en etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-butilo,



5

Más preferentemente, los grupos R^B se seleccionan del grupo que consiste en



En realizaciones preferidas, R³ es H o Me en OR³ y R³ es H en R³R^{3A}.

10

Las técnicas para la modificación del grupo desosamina-dimetilamino de los compuestos de eritromicina para reemplazar uno de los grupos metilo naturales por un grupo R^B diferente se muestran, por ejemplo, en Ashley *et al.*, US 6.750.205 B2 (2004); Ashley *et al.*, US 2002/0094962 A1 (2002); Santi *et al.*, US 2004/0138150 A1 (2004); Carreras *et al.*, US 2005/0113319 A1 (2005); Carreras *et al.*, US 2005/0119195 A1 (2005); y Liu *et al.*, US 2005/0256064 A1 (2005).

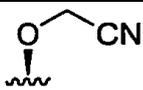
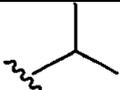
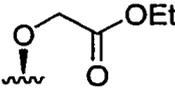
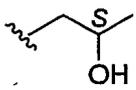
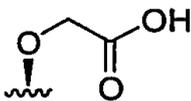
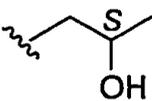
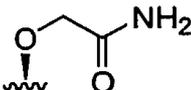
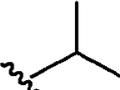
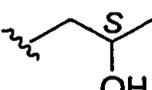
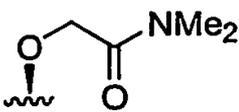
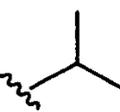
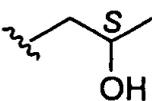
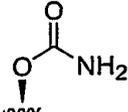
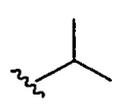
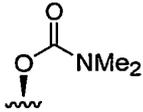
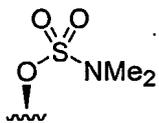
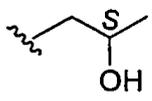
15

Cuando el grupo alquilo está sustituido, está preferentemente sustituido en el carbono β, γ o δ, en contraposición con el carbono α.

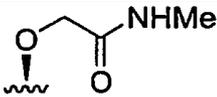
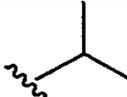
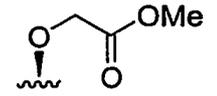
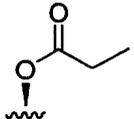
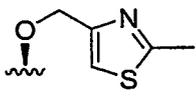
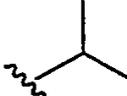
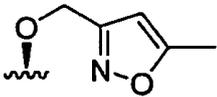
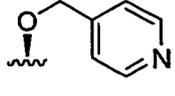
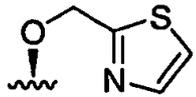
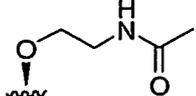
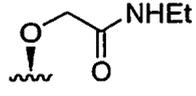
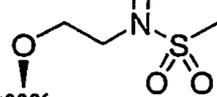
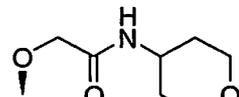
Los ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención según la fórmula I se encuentran en la Tabla A. (A no ser que se indique lo contrario, en la columna "Otro", R^C es OH, R^D es Me, R^E es OH y R^F es H).

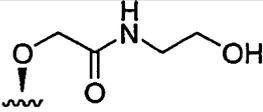
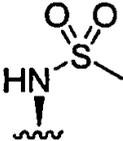
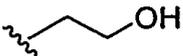
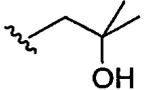
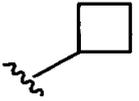
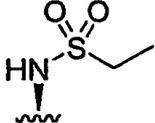
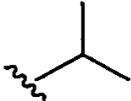
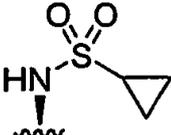
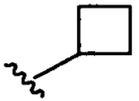
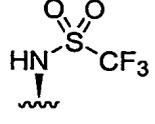
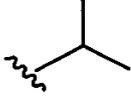
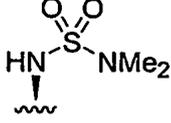
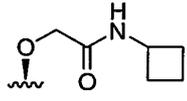
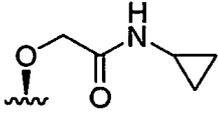
Tabla A			
Compuesto	R ^A	R ^B	Otro
A-1			—
A-2	El mismo		—
A-3			—
A-4	El mismo		—
A-5			—
A-6	El mismo		—

(continuación)

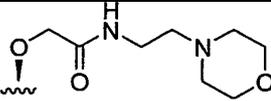
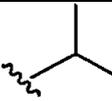
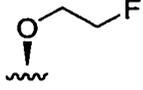
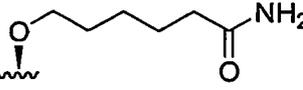
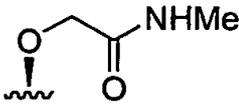
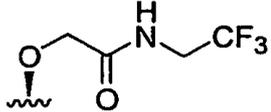
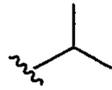
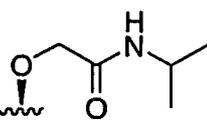
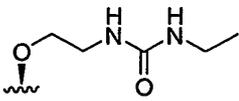
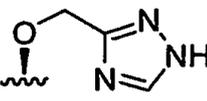
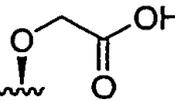
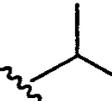
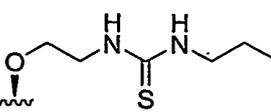
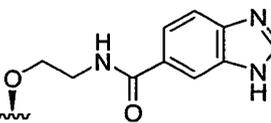
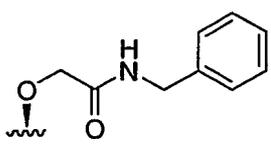
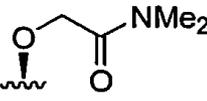
Tabla A			
Compuesto	R ^A	R ^B	Otro
A-7			—
A-8		El mismo	—
A-9	El mismo		—
A-10	El mismo		—
A-11			—
A-12			—
A-13	El mismo		—
A-14	El mismo		—
A-15			—
A-16	El mismo		—
A-17			—
A-18		El mismo	—
A-19		El mismo	—
A-20	El mismo		—

(continuación)

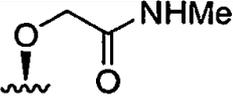
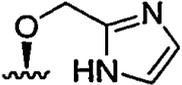
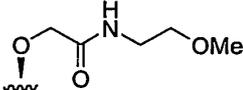
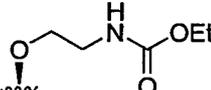
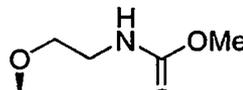
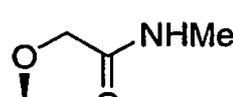
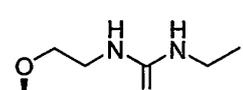
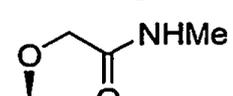
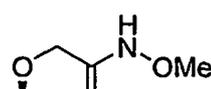
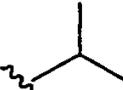
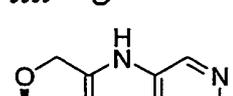
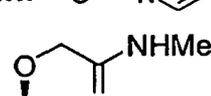
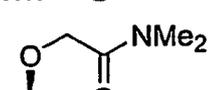
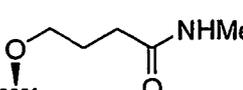
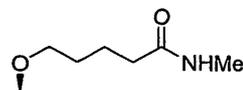
Tabla A			
Compuesto	R ^A	R ^B	Otro
A-21			—
A-22		El mismo	—
A-23	El mismo		—
A-24		El mismo	—
A-25		El mismo	—
A-26			—
A-27		El mismo	—
A-28		El mismo	—
A-29		El mismo	—
A-30			—
A-31		El mismo	—
A-32		El mismo	—
A-33		El mismo	—

A-34		El mismo	—
A-35		El mismo	—
A-36	El mismo		—
A-37	El mismo		—
A-38	El mismo		—
A-39	El mismo		—
A-40			—
A-41		El mismo	—
A-42	El mismo		—
A-43			—
A-44		El mismo	—
A-45		El mismo	—
A-46		El mismo	—
A-47			—

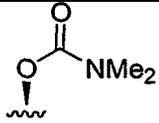
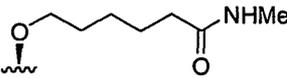
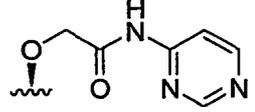
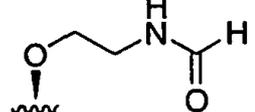
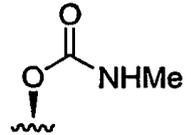
(continuación)

Tabla A			
Compuesto	R ^A	R ^B	Otro
A-48			—
A-49		El mismo	—
A-50		El mismo	—
A-51			—
A-52			—
A-53		El mismo	—
A-54		El mismo	—
A-55		El mismo	—
A-56			—
A-57		El mismo	—
A-58		El mismo	—
A-59		El mismo	—
A-60		El mismo	R ^E = H

(continuación)

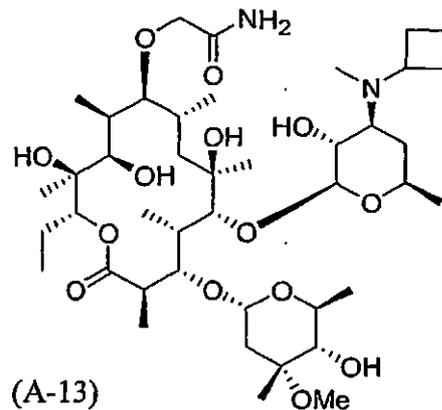
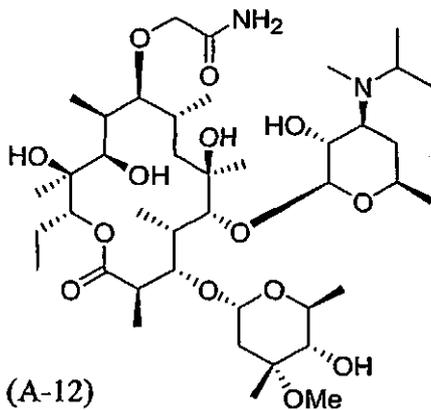
Tabla A			
Compuesto	R ^A	R ^B	Otro
A-61		El mismo	R ^E = H
A-62		El mismo	—
A-63		El mismo	—
A-64		El mismo	—
A-65		El mismo	—
A-66		El mismo	R ^F = Me
A-67		El mismo	—
A-68		El mismo	R ^E = H
A-69			—
A-70		El mismo	—
A-71		El mismo	R ^C = H
A-72		El mismo	R ^C = H
A-73		El mismo	—
A-74		El mismo	—

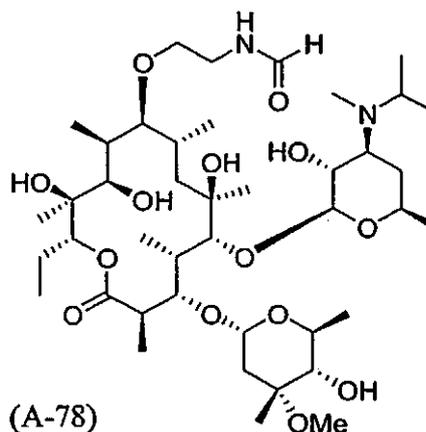
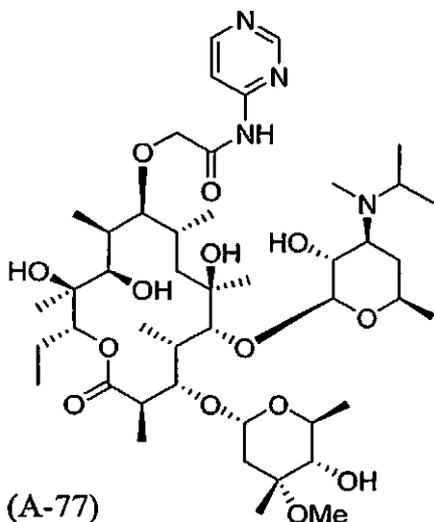
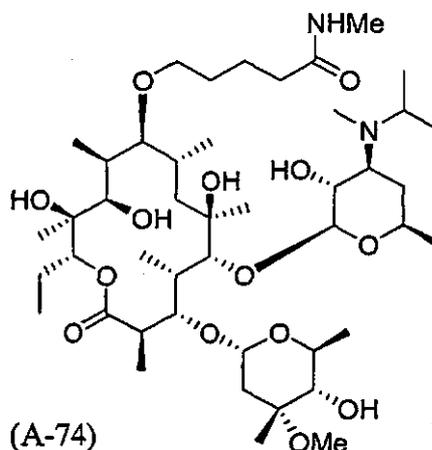
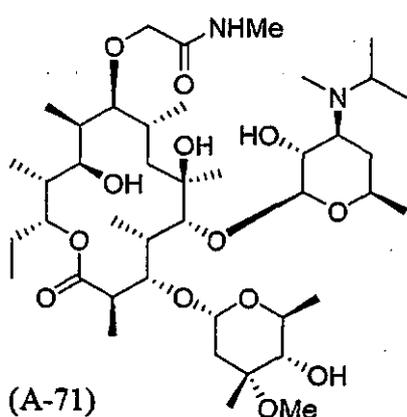
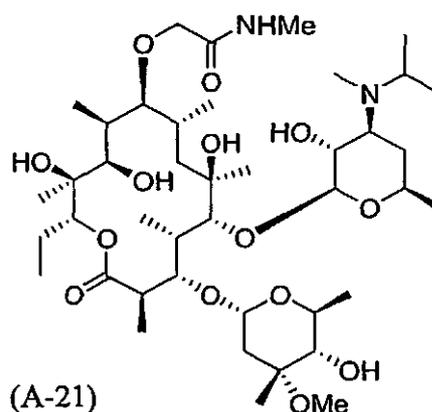
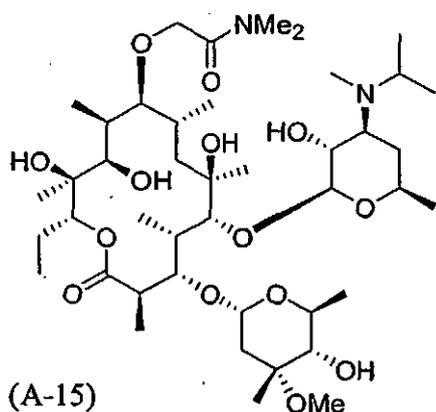
(continuación)

Tabla A			
Compuesto	R ^A	R ^B	Otro
A-75		El mismo	R ^C = H
A-76		El mismo	—
A-77		El mismo	—
A-78		El mismo	—
A-79		El mismo	—

5 Preferentemente, los compuestos de la presente invención según las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Ic', Ic'', Ic''', Id, Id', Id'', Id''', le, lf, lg, lh y li tienen la estereoquímica de la eritromicina A en los centros estereoquímicos de las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12 y 13 del anillo de macrolactona; en los centros estereoquímicos de las posiciones 1', 2', 3' y 5' del residuo de desosamina, y en los centros estereoquímicos de las posiciones 1'', 3'', 4'' y 5'' del residuo de cladinosa.

Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención son los compuestos A-12, A-13, A-15, A-21, A-71, A-74, A-77 y A-78, cuyas estructuras desarrolladas son:





Los expertos en la técnica entenderán que hay una serie de parámetros relevantes para el desarrollo de motílicos.

5 En primer lugar, la evolución de la matriz de eritromicina en los organismos productores naturales se ha impulsado por la eficacia antibacteriana y no por la eficacia procinética. Por lo tanto, queda un considerable margen para la optimización de la relación entre la estructura y la actividad de la actividad agonista hacia la motilina. En segundo lugar, en realidad, no es deseable que el motílico posea actividad antibacteriana. El tracto GI es el huésped de una gran población de bacterias, cuya exposición a una motílico que tenga actividad antibacteriana puede provocar el desarrollo en ellas de resistencia a los antibióticos de eritromicina; o, un motílico que tenga actividad antibacteriana puede matar a las bacterias beneficiosas del intestino. Así pues, lo deseable es que el motílico tenga una mayor actividad procinética diseñada genéticamente dentro y actividad antibacteriana desarrollada genéticamente fuera. En tercer lugar, un inconveniente observado comúnmente entre los motílicos evaluados hasta la fecha es su propensión a desensibilizar el receptor del motílico, lo que significa que, tras la dosis inicial, las dosis posteriores de un motílico provocan una respuesta más débil o nula (taquifilaxia). En cuarto lugar, la estabilidad y la biodisponibilidad son cuestiones que se deben tener en cuenta - prueba de la fácil degradación de la eritromicina A en el estómago y de la falta de actividad de su producto de degradación secundario. En quinto lugar, se ha publicado que algunos

10

15

compuestos de la familia de las eritromicinas tienen efectos proarrítmicos no deseados, entre los que se incluyen la prolongación del intervalo QT y de la inducción de arritmias ventriculares. Es deseable limitar estos efectos a un nivel aceptable. Por lo tanto, existe una necesidad continua de desarrollar nuevos motílicos, equilibrando los diversas necesidades de los diferentes rendimientos.

- 5 Además de los factores anteriores, la biodisponibilidad es un factor que se debe tener en cuenta. Lo deseable es que el agente procinético tenga una biodisponibilidad rápida que permita que el paciente lo pueda tomar poco antes de una comida, a diferencia de horas antes, una ventaja que facilita la aceptación por parte del paciente. Además, el agente procinético no debe perdurar, sino, más bien, se debe expulsar rápidamente del sistema una vez que ha realizado la función prevista, es decir, debe tener una semivida corta.
- 10 Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de una afección de la motilidad gástrica. En general, dicho uso comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Los ejemplos ilustrativos de los trastornos que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, gastroparesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, anorexia, estasis de la vesícula biliar, íleo paralítico
- 15 postoperatorio, esclerodermia, pseudo-obstrucción intestinal, gastritis, emesis y estreñimiento crónico (inercia de colon), en particular, gastroparesia y enfermedad por reflujo gastroesofágico. El sujeto puede ser un ser humano u otro mamífero.

La cantidad terapéuticamente eficaz se puede expresar como una dosis diaria total del compuesto o de los compuestos de la presente invención, y se puede administrar a un sujeto en una o varias dosis. La dosis diaria total puede ser en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o más habitualmente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal. Las composiciones en monodosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas hasta completar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento según la presente invención comprenden la administración a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg del/ de los compuesto/s

20 de la presente invención al día una o varias dosis.

Comúnmente, el compuesto de la invención formará parte de una composición o preparación farmacéutica que puede estar en cualquier forma adecuada tal como en forma semisólida, sólida o líquida. En general, la preparación farmacéutica contendrá uno o más de los compuestos de la invención en forma de ingrediente activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Comúnmente, el ingrediente activo está mezclado con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para su aplicación externa, enteral o parenteral. El ingrediente activo puede estar compuesto, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, pesarios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso.

30

Los excipientes que se pueden usar incluyen vehículos, agentes tensioactivos, espesantes o emulsionantes, aglutinantes sólidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, solubilizantes, colorantes, agentes saborizantes, cubiertas, agentes desintegrantes, lubricantes, edulcorantes, conservantes, agentes isotónicos y combinaciones de los mismos. La selección y el uso de los excipientes adecuados se muestra en Gennaro, ed., Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", XX Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 2003), cuya descripción se incorpora en la presente memoria por referencia.

35

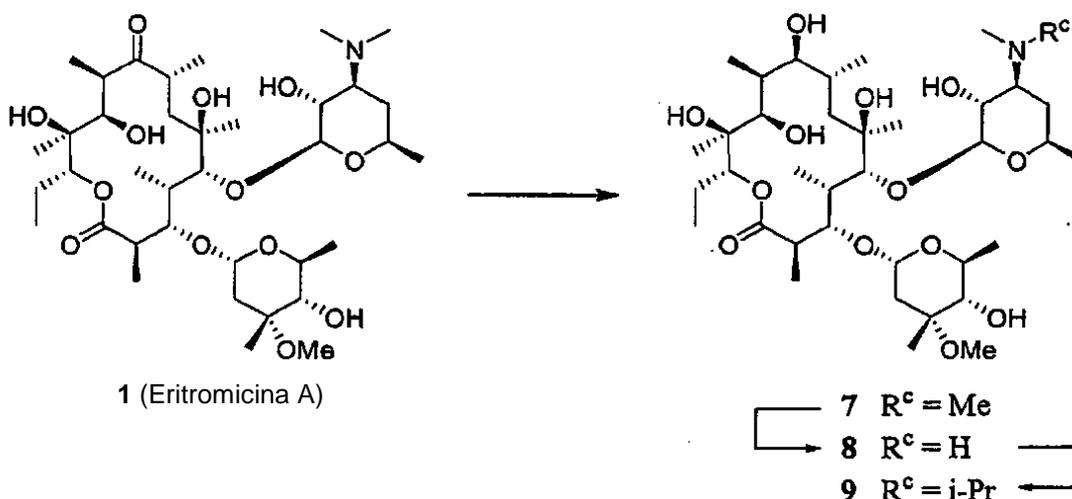
La práctica de la presente invención se puede comprender mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo ilustrativo y no restrictivo.

40

Ejemplo 1- Síntesis del compuesto intermedio 9

El compuesto intermedio **9** (*N*-desmetil-*N*-isopropil-(9*S*)-dihidroeritromicina A), usado en la síntesis de varios compuestos de la presente invención, se sintetizó de la siguiente manera. El compuesto intermedio **9** también se ha descrito en Santi *et al.*, EE.UU. 2004/0138150 A1 (2004).

45



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

Alternativamente, se puede usar el siguiente procedimiento: se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos y 10 litros de capacidad dotado de un agitador mecánico y una sonda de termopar interna con *t*-butiléter de metilo (2.400 ml) y eritromicina A (400 g, 545 mmol, 1,0 eq.). A esta suspensión, se añadió MeOH (800 ml). Se agitó la solución hasta que se volvió transparente (aprox. 5-15 min). Se enfrió la solución con un baño de hielo hasta una temperatura interna de 2°C. Luego, se añadió NaBH₄ (30,9 g, 816 mmol, 1,5 eq.) en una porción. Se agitó la suspensión resultante a 0°C durante 1 h, tiempo durante el cual la solución se mantuvo transparente. Tras 1 h a 0°C, se retiró el baño de hielo. Se dejó que la mezcla se calentara hasta 22°C y se agitó durante otras 3 horas. La mezcla se fue volviendo gradualmente opaca. La reacción se completó según lo monitorizado mediante CCF (MeOH al 10% en CH₂Cl₂, placas de gel de sílice 60F previamente tratadas con amoníaco para neutralizar cualquier acidez en el gel de sílice). Se destruyó el exceso de NaBH₄ mediante la adición lenta de acetona (120 ml; reacción exotérmica: se añadió acetona a una velocidad para mantener una temperatura interna de menos de 30°C) y tampón de fosfato (5%, pH 6,0, 120 ml). La reacción se convirtió en una solución transparente con algo de precipitado blanco. Se añadió trietanolamina (400 ml) para ayudar a descomponer el complejo de eritromicina-boro y se agitó la solución durante 1 h. Tras añadir solución saturada de NaHCO₃ (3.200 ml), se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 2.000 ml). Se lavaron los extractos combinados una vez con agua y una vez con salmuera (2.000 ml de cada una), se secaron sobre Na₂SO₄ sólido. Tras eliminar el disolvente, se secó el producto en bruto en un horno de vacío (16 h, 50°C). Se obtuvo un sólido blanco (416 g, p.f.: 182-185°C), que fue adecuado para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional.

N-desmetil-(9S)-dihidroeritromicina A (8). Se agitó una mezcla de (9S)-dihidroeritromicina **A7** (17,2 g, 23,4 mmol) y acetato de sodio (9,75 g, 119 mmol) en metanol-agua (8:2 V/V, 400 ml) a 50°C. Luego se añadió yodo (7,25 g, 28,6 mmol) en dos alícuotas en un intervalo de 30 min. Durante la reacción, se añadió NaOH 3N (7,9 ml) en pequeñas porciones. La reacción completa se determinó mediante análisis cromatográfico de capa fina. Tras eliminar la mayoría del disolvente, se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. Se obtuvo el producto en bruto **8** (15,6 g) en forma de un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se puede usar el siguiente procedimiento alternativo: se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos y seis litros de capacidad dotado de un agitador mecánico y una sonda de termopar interna con MeOH (2.000 ml), el compuesto **7** del ejemplo anterior (150 g, teóricamente, 197 mmol, 1,0 eq.) y tris(hidroximetil)aminometano (119 g, 5 eq.). Se calentó la mezcla hasta una temperatura interna de 55°C, tiempo durante el cual se disolvieron todos los materiales. Se añadió yodo (75 g, 1,5 eq.) lentamente a una velocidad para evitar que la reacción ligeramente exotérmica elevara la temperatura interna por encima de 60°C. Se agitó la mezcla a 55°C durante 5 h. La CCF (MeOH al 15% en CH₂Cl₂, placa de gel de sílice como se describe anteriormente) indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se usó tiosulfato de sodio saturado para destruir cualquier exceso de yodo hasta que el color del yodo desapareció por completo. Se concentró la mezcla mediante la eliminación de aproximadamente la mitad del MeOH, teniendo cuidado de no eliminar una cantidad excesiva, lo que provocaría la precipitación del producto al añadir posteriormente la solución acuosa, dificultando la disolución del precipitado en las siguientes extracciones. Se diluyó el concentrado con solución acuosa de NaHCO₃ (1.500 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 1.000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua (1.500 ml)

antes de secar sobre Na₂SO₄. Se obtuvo el producto en bruto **8** (113 g, p.f.: 118-123°C) tras eliminar el disolvente, y se secó en un horno de vacío (16 h, 50°C). Este material era adecuado para su uso en posteriores procedimientos de síntesis sin purificación adicional.

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

- 10 Se puede usar el siguiente procedimiento alternativo para la preparación del compuesto intermedio **9**: en un matraz de fondo redondo de tres cuellos y un litro de capacidad, se agitó una solución del producto **8** (30 g, 41,5 mmol, 1,0 eq) en MeOH (150 ml) y acetona (30 ml) con un agitador magnético. Se añadió ácido acético (3,5 ml, 62,2 mmol, 1,5 eq), seguido de NACNBH₃ (5,25 g, 83,3 mmol, 2 eq). Se calentó la solución con un baño de aceite y se agitó a una temperatura del baño de 50°C durante 4 h. Se observó una reacción completa según lo monitorizado mediante CCF (hexano-acetona (1:1)). Una vez enfriada la mezcla hasta la temperatura ambiente, se añadió tampón de fosfato (5%, pH 6,0, 60 ml) lentamente (evolución rápida de H₂) para detener el exceso de borohidruro. A continuación, se añadió trietanolamina (100 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 1 hora. Se vertió la solución en solución saturada de NaHCO₃ (500 ml) y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 x 800 ml). Se lavaron los extractos combinados una vez con salmuera (600 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se obtuvo el producto en bruto (31,8 g) en forma de un sólido blanco tras secar bajo un alto vacío durante 16 h. Dependiendo de la pureza del producto precursor **8**, fue necesaria o no una purificación previa a su uso. Cuando se requirió purificación, se disolvió el producto intermedio crudo **9** en acetonitrilo (100 ml) con calentamiento, tras lo que se añadió agua (100 ml) en gotas, con calentamiento continuo, hasta que se volvió turbio. Se dejó enfriar la mezcla turbia hasta la TA, se filtró y secó al vacío a 50°C durante 16 h. Esto proporcionó un compuesto intermedio **9** puro (19 g, 24,9 mmol, rendimiento del 47% a partir de eritromicina A, p.f.: 127-130°C) en forma de un sólido blanco.

25 Ejemplo 2 – Síntesis de compuestos a partir del compuesto intermedio 9

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

- 35 Compuesto A-3. Se agitó una mezcla del compuesto intermedio **9** (80 mg, 0,105 mmol) y KOtBu (17,6 mg, 1,5 eq) en tetrahidrofurano ("THF", 4 ml) a TA durante 30 min. Se añadió una solución saturada de óxido de etileno en THF (1 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. La EM-CL mostró una mezcla de material de partida y de producto. Se obtuvo compuesto puro **A-3** (17,5 mg) tras un tratamiento similar y una purificación según lo descrito anteriormente. *m/z*: 808,6 ([M + H]⁺).

- 40 Compuesto A-5. El compuesto **A-5** se preparó mediante un procedimiento similar al compuesto **A-3**, pero con 2-bromoetilmetiléter como agente de alquilación. *m/z*: 823,0 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF *m/z* 822,5533, calc. para C₄₂H₈₀NO₁₄ ([M + H]⁺) 822,5573.

Compuesto A-7. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-3**, pero con 2-cloroacetnitrilo como agente de alquilación. *m/z*: 804,0 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF *m/z* 803,5278, calc. para C₄₁H₇₅N₂O₁₃ ([M + H]⁺) 803,5264.

- 45 Compuesto A-8. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-3**, pero con bromoacetato de etilo como agente de alquilación. *m/z*: 851,0 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF *m/z* 850,5499, calc. para C₄₃H₈₀NO₁₅ ([M + H]⁺) 850,5523.

- 50 Compuesto A-12. A una solución del compuesto intermedio **9** (276 mg, 0,362 mmol) y bromoacetamida (60 mg, 0,435 mmol, 1,2 eq) en 1,2-dimetoxietano (4 ml), se añadió KOtBu (1,0M en THF, 0,54 ml, 1,5 eq). Se agitó la mezcla turbia resultante a TA durante 3 h, después se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución de NaHCO₃ (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetona del 10% al 95% en hexanos, con trietilamina al 1%), produciendo el compuesto **A-12** (220 mg, 73%) en forma de un sólido blanco. *m/z*: 822,0 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF *m/z* 821,5385, calc. para C₄₁H₇₇N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 821,5369.

Compuesto A-15. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, a excepción de que la bromoacetamida se reemplazó por 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida. *m/z*: 850,0 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF *m/z* 849,5673, calc. para C₄₃H₈₁N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 849,5682.

Compuesto A-17. Se usó una versión modificada del procedimiento de preparación del compuesto **A-12**. A una solución del compuesto intermedio **9** (256 mg, 0,335 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml), se añadió KOtBu (1,0M en THF, 1,06 ml, 3,0 eq). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 min antes de enfriarla hasta -78°C. Se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,096 ml, 2,4 eq). Se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta la TA en 3 h. Se hidrolizó el grupo tricloroacetilo durante el mismo procesamiento acuoso presentado para el compuesto **A-12**, produciendo el compuesto **A-17**. m/z : 808,0 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF m/z 807,5212, calc. para C₄₀H₇₅N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 807,5213.

Compuesto A-18. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con cloruro de dimetilcarbamoilo en lugar de bromoacetamida. m/z : 836,0 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF m/z 835,5533, calc. para C₄₂H₇₉N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 835,5526.

Compuesto A-19. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con cloruro de dimetilsulfamoilo en lugar de la bromoacetamida. m/z : 872,0 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF m/z 871,5218, calc. para C₄₁H₇₈N₂O₁₅S ([M + H]⁺) 871,5196.

Compuesto A-21. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con 2-bromo-*N*-metilacetamida en lugar de la bromoacetamida. m/z : 836 ([M + H]⁺), 678; EM-IES con TOF m/z 835,5498, calc. para C₄₂H₇₈N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 835,5526. RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 177,3; 170,3; 101,8; 94,4; 94,2; 83,7; 77,6; 77,4; 77,1; 75,5; 74,2; 72,7; 72,6; 69,9; 69,7; 69,3; 65,6; 61,8; 52,5; 49,2; 44,0; 43,6; 38,1; 34,3; 32,7; 32,6; 32,2; 30,9; 25,5; 22,1; 22,0; 21,5; 21,1; 21,0; 20,2; 19,1; 17,4; 16,6; 14,3; 12,9; 11,2; 9,0 ppm.

Se puede usar el siguiente procedimiento alternativo: en un matraz de fondo redondo de tres cuellos y cinco litros de capacidad dotado de un agitador mecánico y una sonda de temperatura interna de termopar, se enfrió una solución del compuesto intermedio **9** (156,7 g, 205 mmol), *N*-metil-bromoacetamida (37,4 g, 246 mmol, 1,2 eq) en THF seco (1.800 ml) con un baño de hielo. Agitando a una temperatura interna de 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió *tert*-butóxido de potasio sólido (25,3 g, 226 mmol, 1,1 eq) en un lote. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La finalización de la reacción se monitorizó mediante CCF (hexano-acetona (1:2), gel de sílice 60 F, previamente tratado con amoníaco). Se detuvo la mezcla de reacción mediante la adición de solución saturada de NaHCO₃ (300 ml). Se dividió la mezcla entre una solución de NaHCO₃ diluido (2.500 ml) y EtOAc (1.500 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 1.500 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Se obtuvo el producto en bruto (178,1 g) en forma de un sólido ligeramente amarillo que se purificó a continuación con una columna de gel de sílice (2.800 g de Gel de Sílice 60 F, acetona al 20-40% en hexano, trietilamina al 1%), dando el compuesto **A-21** (135 g, rendimiento del 79%). Para eliminar las trazas de disolventes y trietilamina, se disolvió el producto repetidas veces en diclorometano y se secó en un evaporador rotatorio (4 ciclos), y se secó en un horno de vacío (16 h, 50°C), dando el producto final (p.f.: 106-108°C).

Opcionalmente, el reactivo *N*-metil-bromoacetamida conocido se puede preparar de la siguiente manera: se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos y 10 litros de capacidad dotado de un agitador mecánico y una sonda de temperatura interna de termopar con THF (3.200 ml), metilamina (solución 2M en THF, 692 ml, 1,38 mol, 1,5 eq), NaHCO₃ (155 g, 1,845 mol, 2 eq) y trietilamina (128,2 ml, 922 mmol, 1,0 eq). Se enfrió la suspensión con hielo seco-acetona hasta una temperatura interna -70°C. Se añadió bromuro de 2-bromoacetilo (79,8 ml, 922 mmol, 1,0 eq) en gotas con agitación. Tras la adición, se retiró el baño de hielo seco. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se detuvo la suspensión amarilla resultante con solución saturada de NaHCO₃ (3.200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3.200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de amonio saturado (2.000 ml) y salmuera (2.000 ml), se secaron sobre Na₂SO₄. Tras concentrar al vacío, se disolvió el producto en bruto de color rojo (82 g) en CH₂Cl₂ (100 ml) y se pasó a través de un lecho corto de sílice (1.600 g), eluyendo con acetato de etilo al 50%/ hexano. Se combinaron las fracciones que contenían el producto (CCF con acetato de etilo al 30%/hexano, visualizadas con yodo) y se concentraron al vacío (nota 1), proporcionando el producto puro en forma de un sólido de bajo punto de fusión (77,5 g, rendimiento del 55%).

Compuesto A-22. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con bromoacetato de metilo como agente de alquilación. m/z : 836,5 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF m/z 836,5343, calc. para C₃₃H₅₀NO₈ ([M + H]⁺) 836,5366.

Compuesto A-26. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con 4-(yodometil)-2-metiliazol como agente de alquilación. m/z : 876,0 ([M + H]⁺). EM-IES con TOF m/z 875,5310, calc. para C₄₄H₇₉N₂O₁₃S ([M + H]⁺) 875,5297.

Compuesto A-27. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con 3-(bromometil)-5-metilisoxazol como agente de alquilación. m/z : 860,0 ([M + H]⁺), EM-IES con TOF m/z 859,5494, calc. para C₄₄H₇₉N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 859,5526.

Compuesto A-28. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con 4-(bromometil)piridina como agente de alquilación. m/z : 856,0 ([M + H]⁺), EM-IES con TOF m/z 855,5613, calc. para C₄₅H₇₉N₂O₁₃ ([M + H]⁺) 855,5577.

Compuesto A-29. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con 2-(yodometil)iazol como agente

de alquilación. m/z : 862,0 ($[M + H]^+$), EM-IES con TOF m/z 861,5181, calc. para $C_{43}H_{77}N_2O_{13}S$ ($[M + H]^+$) 861,5141.

Compuesto A-31. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con 2-bromo-*N*-etilacetamida como agente de alquilación. m/z : 850 ($[M + H]^+$).

5 **Compuesto A-33.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con 2-bromo-*N*-(4-tetrahidropiranyl)acetamida como agente de alquilación. m/z : 906 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 905,5957, calc. para $C_{46}H_{84}N_2O_{15}$ ($[M + H]^+$) 905,5946.

10 **Compuesto A-34.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con 2-bromo-*N*-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil]acetamida como agente de alquilación. Se disolvió el producto 9-alkilado (0,101 g, 0,104 mmol) en THF (1,0 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,020 g, 0,114 mmol, 1,1 eq) y se agitó la solución a 0°C durante 2,5 h antes de añadir $NaHCO_3$ (15 ml). Se extrajo la fase orgánica con EtOAc (3 x 15 ml), se combinó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona al 55%-hexano, trietilamina al 1%) produjo el compuesto **A-34** (0,063 g) en forma de un sólido blanco. m/z : 866 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 865,5655, calc. para $C_{43}H_{80}N_2O_{15}$ ($[M + H]^+$) 865,5632.

15 **Compuesto A-45.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con 2-bromo-*N*-ciclobutilacetamida como agente de alquilación. m/z : 876 ($[M + H]^+$), 718; EM-IES con TOF m/z 874,5833, calc. para $C_{45}H_{83}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 874,5839.

20 **Compuesto A-46.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con 2-bromo-*N*-ciclopropilacetamida como agente de alquilación. m/z : 862 ($[M + H]^+$), 703; EM-IES con TOF m/z 861,5695, calc. para $C_{44}H_{81}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 861,5682.

Compuesto A-48. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con 2-bromo-*N*-(2-morfolin)etilacetamida como agente de alquilación. m/z : 934,6 ($[M + H]^+$).

Compuesto A-49. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con 1-yodo-2-fluoroetano como agente de alquilación. m/z : 811,0 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 810,5374, calc. para $C_{39}H_{74}NO_{14}$ ($[M + H]^+$) 810,5385.

25 **Compuesto A-50.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con 6-bromohexanoamida como agente de alquilación. m/z : 877,6 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 877,5995, calc. para $C_{44}H_{80}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 877,5999.

Compuesto A-52. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con 2-bromo-*N*-(trifluoroetil)acetamida como agente de alquilación. m/z : 904 ($[M + H]^+$), EM-IES con TOF m/z 903,5385, calc. para $C_{43}H_{77}N_2O_{14}F_3$ ($[M + H]^+$) 903,5400.

30 **Compuesto A-53.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con 2-bromo-*N*-isopropilacetamida como agente de alquilación. m/z : 864 ($[M + H]^+$), EM-IES con TOF m/z 863,5818, calc. para $C_{44}H_{82}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 863,5839.

35 **Compuesto A-55.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con 3-clorometil-2-tritil-1,2,4-triazol como agente de alquilación. Se mantuvo a 50°C durante una noche con agitación una solución en metanol (6 ml) que contenía el producto inicial alquilado (170 mg), clorhidrato de piridina (7 mg) y *para*-toluenosulfonato de piridinio (10 mg). Se detuvo la reacción con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con cloroformo/metanol (5/1) (20 ml, x 3). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio. La cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (100:10:0,5 CH_2Cl_2 :MeOH:NH₄OH) proporcionó el compuesto **A-55** en forma de un sólido blanco (35 mg) m/z : 846,0 ($[M + H]^+$).

40 **Compuesto A-59.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con *N*-bencil-bromoacetamida como agente de alquilación en lugar de bromoacetamida. m/z : 912 ($[M + H]^+$), 754; EM-IES con TOF m/z 911,5813, calc. para $C_{48}H_{82}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 911,5839.

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

45 **Compuesto A-63.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con *N*-(2-metoxi)etil-bromoacetamida como agente de alquilación en lugar de bromoacetamida. m/z : 879,6 ($[M + H]^+$).

50 **Compuesto A-69.** Se usó un procedimiento similar al descrito para el compuesto **A-12**. La reacción en una escala de 0,085 mmol de 2-(trimetilsilil)etiléter de ácido bromoacético produjo el 2-(trimetilsilil)eteréster de 9-*O*-ácido acético (0,045 g, 57%), que se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (DMF, 1,0 ml) y se enfrió hasta 0°C antes de añadir fluoruro de tetrabutilamonio (0,015 g, 0,059 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución a 0°C durante 5 horas antes de añadir etil-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida (0,014 g, 0,074 mmol, 1,5 eq), hidroxibenzotriazol (0,013 g, 0,098 mmol, 2,0 eq) y clorhidrato de metoxilamina (0,008 g, 0,098 mmol, 2,0 eq). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas antes de diluir con EtOAc (15 ml) y lavar con $NaHCO_3$ (15 ml) y salmuera (15 ml). Se secaron las fases orgánicas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona del

30→50%-hexano, trietilamina al 1%) produjo el compuesto **A-69** (0,009 g, 22%) en forma de un sólido blanco. m/z 852 ($[M + H]^+$), 754; EM-IES con TOF m/z 851,5490, calc. para $C_{42}H_{78}N_2O_{15}$ ($[M + H]^+$) 851,5475.

5 Compuesto A-70. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con *N*-pirazil-bromoacetamida como agente de alquilación en lugar de bromoacetamida. m/z 900 ($[M + H]^+$), 742; EM-IES con TOF m/z 899,5563, calc. para $C_{45}H_{78}N_4O_{14}$ ($[M + H]^+$) 899,5587.

Compuesto A-73. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con *N*-metil-3-bromopropionamida como agente de alquilación en lugar de bromoacetamida. m/z 864 ($[M + H]^+$), 706; EM-IES con TOF m/z 863,5814, calc. para $C_{44}H_{82}N_2O_{14}$ ($[M + H]^+$) 863,5839.

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

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

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

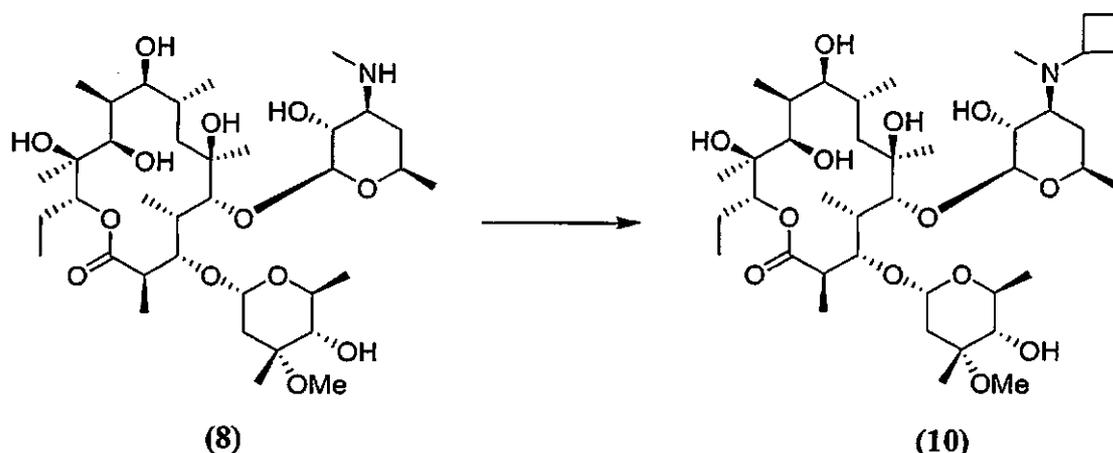
20 Compuesto A-79. Se añadió *tert*-butóxido potásico (0,17 ml de una solución 1M en THF, 0,167 mmol, 1,5 eq) a una solución del compuesto intermedio **9** (0,085 g, 0,111 mmol, 1,0 eq) en dimetoxietano (1,0 ml). Se agitó la solución a TA durante 10 min, antes de añadir carbonildiimidazol (0,022 g, 0,134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

Ejemplo 3 - Compuesto A-2

30 Compuesto A-2. Se metiló la 9*S*-dihidroeritromicina **A7** según lo descrito anteriormente con respecto al Compuesto **A-1**, con el uso de 2-yodoetanol. m/z 780,5 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 780,5104, calc. para $C_{39}H_{74}NO_{14}$ ($[M + H]^+$) 780,5113.

Ejemplo 4 – Compuesto intermedio 10

El Compuesto intermedio **10** (*N*-desmetil-*N*-ciclobutil-(9*S*)-dihidroeritromicina A) se usó en la síntesis de los compuestos de la presente invención.



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

40

Ejemplo 5 – Síntesis de compuestos a partir del compuesto intermedio 10

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

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

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

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

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

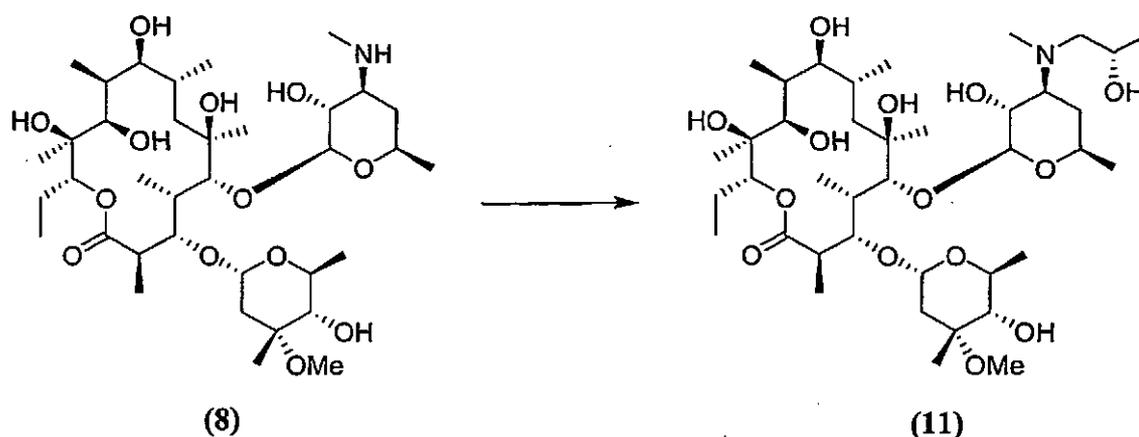
20 **Compuesto A-25.** Se usó un protocolo similar al del Compuesto A-24, a excepción de la sustitución del anhídrido acético con anhídrido propiónico. m/z : 833,0 ($[M + H]^+$).

25 **Compuesto A-47.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto A-1, pero con el Compuesto intermedio 10 en lugar del Compuesto intermedio 9, m/z : 791,0 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 790,5311, calc. para $C_{41}H_{76}NO_1$ ($[M + H]^+$) 790,5301.

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

Ejemplo 6 – Compuesto intermedio 11

30 El Compuesto intermedio 11 (*N*-desmetil-*N*-(2-hidroxiopropil)-(9*S*)-dihidroeritromicina A) se usó en la síntesis de los compuestos de la presente invención.



35 Se agitó una solución de *N*-desmetil-(9*S*)-dihidroeritromicina A-8 (véase el Ejemplo 1, 357 mg, 0,494 mmol) y óxido de (*S*)-propileno (0,35 ml, 10 eq) en metanol (10 ml) a TA durante 24 h. La finalización de la reacción se determinó mediante CCF. Tras la evaporación del disolvente, se purificó el producto en bruto con una columna de gel de sílice (acetona del 5% al 45% en hexano, trietilamina al 1%), dando el Compuesto intermedio 11 (271 mg, 70%). m/z : 781,0 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 780,5099, calc. para $C_{39}H_{74}NO_{14}$ ($[M + H]^+$) 780,5104.

Ejemplo 7 – Síntesis de compuestos a partir del compuesto intermedio 11

40 **Compuesto A-6.** Se usó un procedimiento similar al del Compuesto A-3, con el Compuesto intermedio 11 como material de partida y 2-bromoetil-metiléter como agente de alquilación. m/z : 839,0 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z

838,5489, calc. para $C_{42}H_{80}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 838,5522.

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

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

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

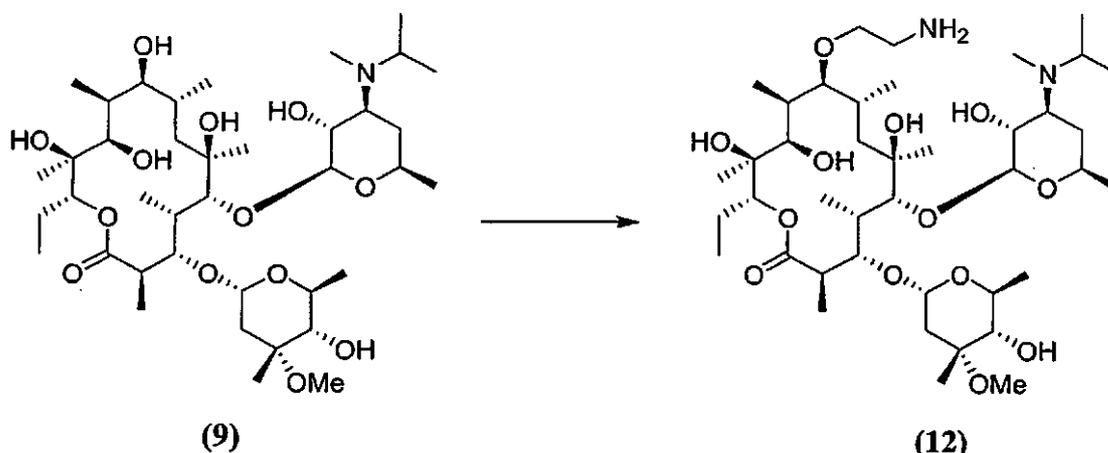
Compuesto A-20. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, con el Compuesto intermedio **11** como material de partida y cloruro de dimetilsulfamoilo en lugar de bromoacetamida. m/z : 888,0 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 887,5151, calc. para $C_{41}H_{79}N_2O_{16}S$ ($[M + H]^+$) 887,5145.

Ejemplo 8 - Compuesto A-11

- 15 **Compuesto A-11.** A una solución del compuesto **A-9** (80 mg, 0,0923 mmol) en MeOH (3,0 ml), se añadió NaOH (1,0M en H_2O , 0,1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche, y luego a 50°C durante 4 h. La EM-CL indicó que el consumo total del material de partida, y el producto deseado fue el único producto detectable. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se liofilizó el sólido resultante, dando el compuesto **A-11** (79 mg, 0,092 mmol, 99%) como una sal sodio. m/z : 839,0 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 838,5176, calc. para $C_{41}H_{76}NO_{16}$ ($[M + H]^+$) 838,5159.
- 20

Ejemplo 9 – Compuesto intermedio 12

El Compuesto intermedio **12** (9-dihidro-9-O-(2-aminoetil)-*N*-desmetil-*N*-isopropileritromicina A) se usó en la síntesis de varios compuestos de la presente invención.



- 25 A una solución del Compuesto intermedio **9** (55 mg, 0,072 mmol) en THF (2,4 ml), se añadió bromhidrato de bromoetilamina (43 mg, 0,209 mmol, 2,9 eq) seguido de hidróxido de potasio (38 mg, 0,684 mmol, 9,5 equiv). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 20 horas antes de diluirla con EtOAc (15 ml) y lavarla con $NaHCO_3$ (15 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$) antes de concentrarlas a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona al 35%-hexano, trietilamina al 1%) produjo el Compuesto intermedio **12** (23 mg, 40%) en forma de un sólido blanco; m/z : 808 ($[M + H]^+$), 649.
- 30

Ejemplo 10 – Síntesis de compuestos a partir del compuesto intermedio 12

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

Compuesto A-32. A una solución del Compuesto intermedio **12** (75 mg, 0,093 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a TA, se añadió piridina (0,015 ml, 0,186 mmol, 2,0 eq) seguida de cloruro de metanosulfonilo (0,009 ml, 0,112 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución a TA durante 2 horas antes de añadir NaHCO₃ ac. (20 ml). Tras la extracción con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona al 30%-hexano, trietilamina al 1%) produjo el Compuesto **A-32** (0,045 mg, 55%) en forma de un sólido blanco; *m/z*: 886 ([M + H]⁺), 728; EM-IES con TOF *m/z* 885,5321, calc. para C₄₂H₈₁N₂O₁₅S ([M + H]⁺) 885,5352.

Compuesto A-54. A una solución del Compuesto intermedio **12** (0,080 g, 0,099 mmol, 1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a TA, se añadió isocianato de etilo (0,014 g, 0,016 ml, 0,198 mmol, 2,0 eq). Se agitó la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de añadir más isocianato de etilo (0,022 g, 0,025 ml, 0,316 mmol, 3,2 eq) y agitar a TA durante 4 horas. Se vertió la solución en NaHCO₃ ac. (15 ml). Después de la extracción con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona del 35 a 50%-hexano, trietilamina al 1%) produjo el compuesto **A-54** (0,019 g) como un sólido blanco; *m/z*: 879 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF *m/z* 878,5954, calc. para C₄₄H₈₃N₃O₁₄ ([M + H]⁺) 878,5948.

Compuesto A-57. A una solución del Compuesto intermedio **12** (0,075 g, 0,094 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (1,0 ml), se añadió isotiocianato de propilo (0,014 g, 0,015 ml, 0,141 mmol, 1,5 eq) y se agitó la solución a TA durante 18 h. Se vertió la solución en NaHCO₃ (15 ml) y se extrajeron las fases orgánicas con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona al 50%-hexano, trietilamina al 0-1%) produjo el compuesto **A-57** (0,032 g, 38%) en forma de un sólido blanco; *m/z*: 909 ([M + H]⁺), 751; EM-IES con TOF *m/z* 908,5905, calc. para C₄₅H₈₅N₃O₁₃S ([M + H]⁺) 908,5889.

Compuesto A-58. A una solución de etil-(3-dimetil)propilcarbodiimida (0,023 g, 0,121 mmol, 1,3 eq) e hidroxibenzotriazol (0,025 g, 0,186 mmol, 2,0 eq) en THF (1,0 eq) a 0°C, se añadió ácido 5-bencimidazol-carboxílico (0,018 g, 0,112 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución a 0°C durante 15 min antes de añadir el Compuesto intermedio **12** (0,075 g, 0,093 mmol, 1,0 eq). Después de 1 hora a 0°C, se calentó la solución hasta la TA y se agitó durante 1 hora. Se añadió DMF (0,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 3 h. Después de diluir con EtOAc (40 ml), se lavó la solución con NaHCO₃ (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) antes de secar (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona del 70 al 90%-hexano, trietilamina al 1%) produjo el compuesto **A-58** (0,042 g, 48%) en forma de un sólido blanco. *m/z*: 952 ([M + H]⁺), 794; EM-IES con TOF *m/z* 951,5898, calc. para C₄₉H₈₂N₄O₁₄ ([M + H]⁺) 951,5900.

Compuesto A-64. A una solución del Compuesto intermedio **12** (0,080 g, 0,099 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (1,0 ml), se añadió piridina (0,016 g, 0,016 ml, 0,198 mmol, 2,0 eq) seguida de cloroformiato de etilo (0,013 g, 0,011 ml, 0,119 mmol, 1,2 eq). Se agitó la solución a TA durante 3 h antes de añadir más cloroformiato de etilo (0,013 g, 0,011 ml, 0,119 mmol, 1,2 eq) y agitar durante 1 h. Se vertió la solución en NaHCO₃ (15 ml) y se extrajeron las fases orgánicas con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, acetona al 50%-hexano, Et₃N al 1%) proporcionó el compuesto **A-64** (0,030 g, 34%) en forma de un sólido blanco; *m/z*: 880 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF *m/z* 879,5796, calc. para C₄₄H₈₂N₂O₁₅ ([M + H]⁺) 879,5788.

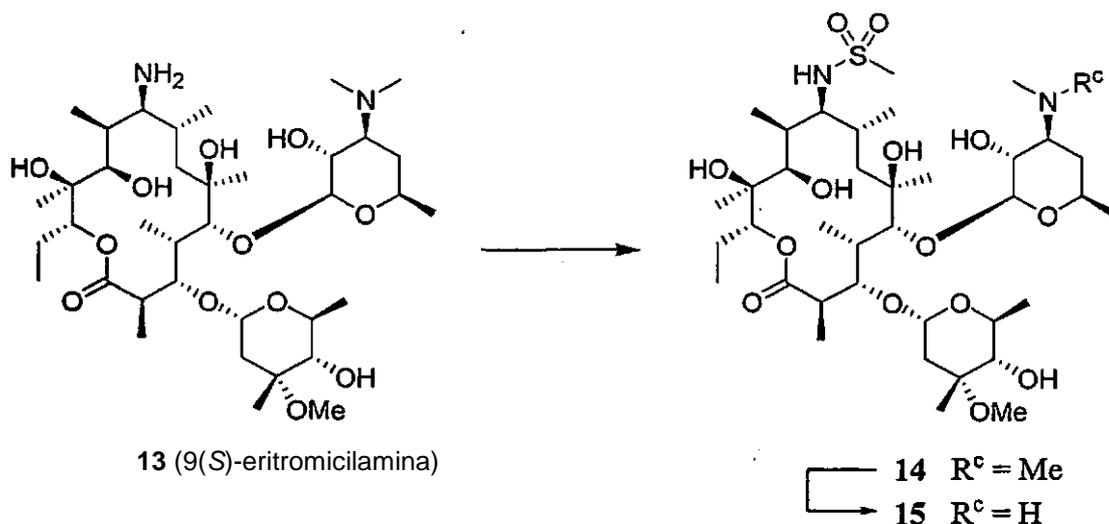
Compuesto A-65. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-64**, con cloroformiato de metilo en sustitución del cloroformiato de etilo. *m/z*: 866 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF *m/z* 865,5630, calc. para C₄₃H₈₀N₂O₁₅ ([M + H]⁺) 856,5632.

Compuesto A-67. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-57**, con isotiocianato de etilo en sustitución del isotiocianato de propilo. *m/z*: 895 ([M + H]⁺); EM-IES con TOF *m/z* 894,5724, calc. para C₄₄H₈₃N₃O₁₃S ([M + H]⁺) 894,5719.

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

Ejemplo 11-Compuesto intermedio 15

El Compuesto intermedio **15** se usó en la síntesis de los compuestos de la presente invención.



A una solución de 9-(S)-eritromicilamina **13** (15,8 g, 21,5 mmol, véase, por ejemplo, Massey *et al*, *J. Med. Chem.*, 1974, 17(1), 105-107) en CH_2Cl_2 (60 ml), se añadió diisopropiletilamina (14,8 ml, 85,0 mmol) seguida de anhídrido metanosulfónico (6,45 g, 37,0 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) a -10°C en 1 h, y se continuó agitando durante otra hora y media a esa temperatura. Se detuvo la mezcla de reacción mediante la adición de solución saturada de NaHCO_3 (100 ml) y Na_2CO_3 (10% en H_2O , 20 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 10 min a TA. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre $\text{MgSO}_4/\text{K}_2\text{CO}_3$, se filtraron a través de un lecho corto de K_2CO_3 y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetona del 5% al 70% en hexanos, trietilamina al 1%), dando 9,9 g (12,2 mmol, 56%) de compuesto puro **14** en forma de un sólido blanco. EM-IES con TOF m/z 813,4770, calc. para $\text{C}_{38}\text{H}_{73}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 813,4740.

A una solución agitada del compuesto **14** (86,8 mg, 0,107 mmol) y acetato de sodio (43,9 mg, 0,535 mmol, 5,0 eq.) en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 2 ml), se añadió yodo (29,8 mg, 0,117 mmol, 1,1 eq.) a 50°C . Luego, se añadió solución de NaOH 0,1N (1,17 ml, 0,117 mmol, 1,1 eq.) en gotas durante 1 h. Se siguió agitando durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadieron NaOH (0,1 ml, 0,1N) e I_2 (3 mg), y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente 200 μl y se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml) y solución saturada de NaHCO_3 (5 ml). Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ diluido (5 ml), H_2O (5 ml) y se secaron sobre MgSO_4 . Se filtró la solución y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (MeOH del 0% al 5% en CH_2Cl_2 , trietilamina al 2%) produjo el Compuesto intermedio **15** en forma de un sólido blanco (70 mg, 84%).

Ejemplo 12 – Síntesis de compuestos a partir del compuesto intermedio 15

Compuesto A-35. A una solución del Compuesto intermedio **15** (35 mg, 0,044 mmol) en CH_3CN (400 μl), se añadieron diisopropiletilamina (76,3 μl , 0,44 mmol, 10,0 eq) y 2-yodopropano (65,7 μl , 0,66 mmol, 15,0 eq). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetona del 5% al 70% en hexanos, trietilamina al 1%), dando el compuesto **A-35** (24 mg, 65%). m/z : 842,0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); EM-IES con TOF m/z 841,5093, calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 841,5090.

Compuesto A-36. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-35**, pero con 2-yodoetanol como agente de alquilación. m/z : 844,0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); EM-IES con TOF m/z 843,4894, calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{75}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 843,3883.

Compuesto A-37. A una solución del Compuesto intermedio **15** (120 mg, 0,15 mmol) en CH_3OH (1,2 ml), se añadió 2,2-dimetiloxirano (133 μl , 1,5 mmol, 10 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante toda la noche, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetona del 5% al 50% en hexanos, trietilamina al 1%), dando el compuesto **A-37** (73 mg, 54%) en forma de un sólido blanco. m/z : 872,0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); EM-IES con TOF m/z 871,5171, calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 871,5196.

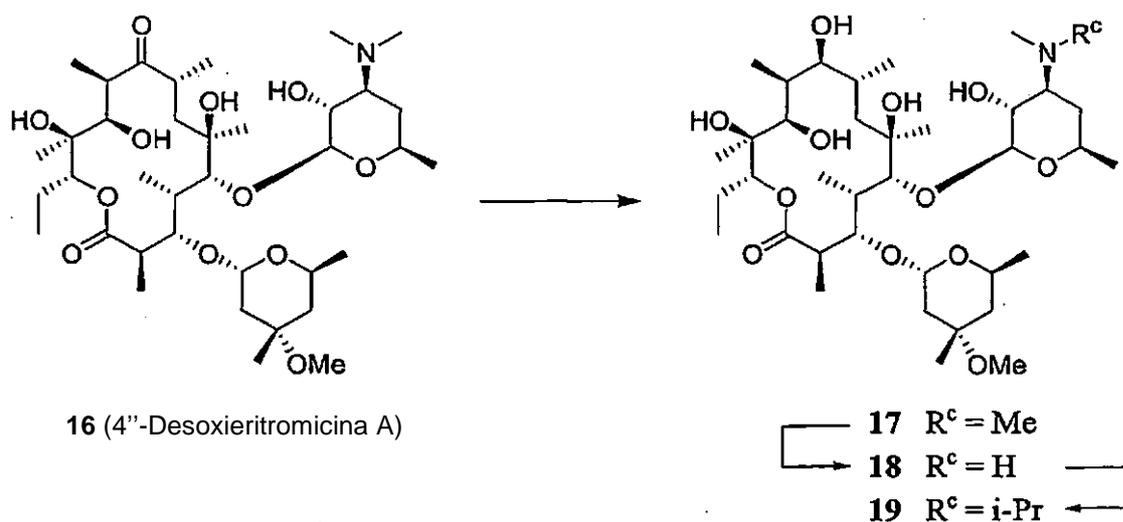
Compuesto A-38. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-35**, pero con 1-yodo-2-metilpropano como agente de alquilación. m/z : 856,0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$); EM-IES con TOF m/z 855,5186, calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 855,5247.

Compuesto A-39. A una solución del Compuesto intermedio **13** (240 mg, 0,30 mmol), NaCNBH_3 (43,4 mg, 0,69 mmol, 2,3 eq) y ácido acético (69 μl , 1,2 mmol, 4,0 eq) en MeOH (2,0 ml), se añadió ciclobutanona (45 μl , 0,6 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche y se diluyó con EtOAc (30 ml), Na_2CO_3 (10%, 5 ml) y solución saturada de NaHCO_3 (10 ml), salmuera (10 ml). Se extrajo capa acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo

mediante cromatografía en columna (acetona del 5% al 50% en hexanos, trietilamina al 1%), dando el compuesto **A-39** en forma de un sólido blanco (106 mg, 42%). m/z : 854,0 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 853,5090, calc. para $C_{41}H_{77}N_2O_{14}S$ ($[M + H]^+$) 853,5090.

Ejemplo 13- Síntesis del compuesto intermedio 19

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



Ejemplo 14 – Síntesis de compuestos a partir del Compuesto intermedio 19

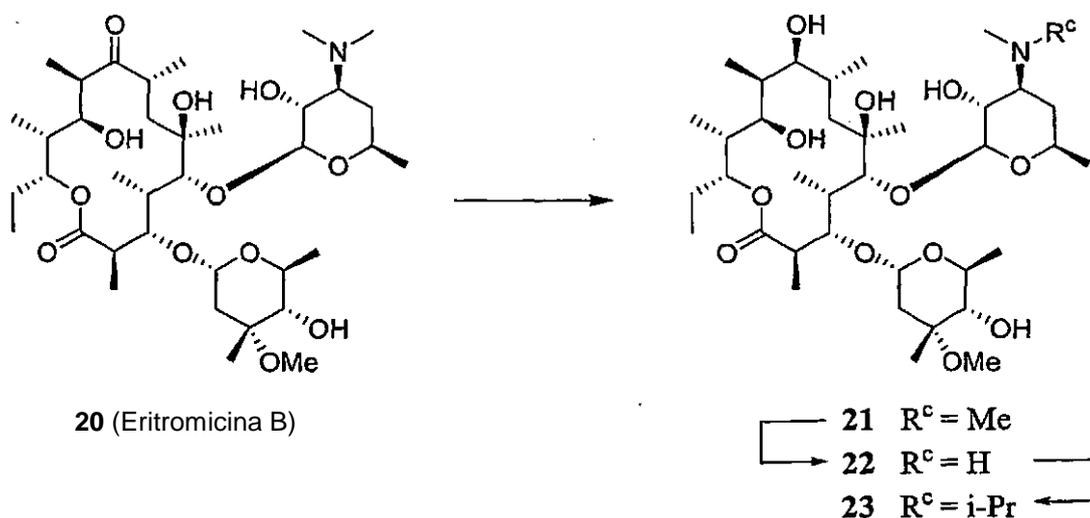
- 10 Compuesto A-60. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con el Compuesto intermedio **19** como material de partida y con *N,N*-dimetil-bromoacetamida como agente de alquilación en lugar de bromoacetamida. m/z : 833,6 ($[M + H]^+$).

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

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

Ejemplo 15- Síntesis del compuesto intermedio 23

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



Ejemplo 16 – Síntesis de compuestos a partir del compuesto intermedio 23

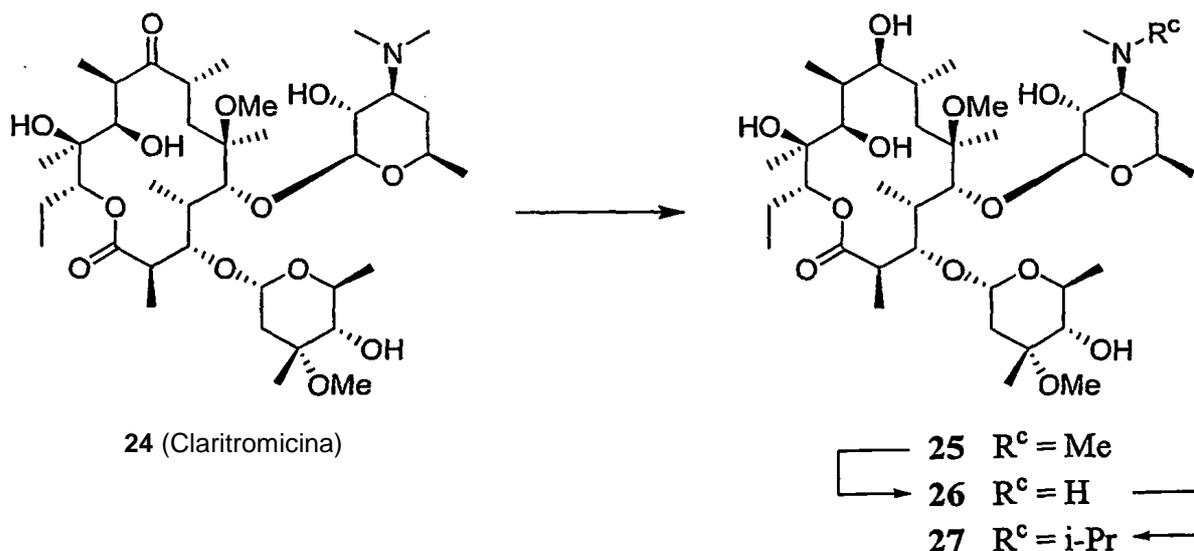
Compuesto A-71. Se añadió una solución de *tert*-butóxido potásico (1M en THF, 0,98 ml, 0,98 mmol) a una solución del Compuesto intermedio **23** (490 mg, 0,66 mmol) en dimetoxietano anhidro (6 ml) bajo una atmósfera inerte y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió *N*-metilbromoacetamida (120 mg, 0,79 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. El análisis mediante CCF indicó el consumo completo del material de partida, y se desactivaron los reactivos en exceso mediante la adición de solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas con Mg₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía por desorción súbita usando hexano y acetona con Et₃N al 2% dio el producto deseado. EM-IES con TOF *m/z* 819,5572, calc. para C₄₂H₇₉N₂O₁₃ ([M + H]⁺) 819,5577. RMN de ¹³C (CDCl₃). 177,6; 170,7; 102,2; 94,8; 93,4; 84,8; 77,7; 77,4; 75,7; 74,6; 72,8(2); 70,7; 70,0; 69,4; 65,6; 62,2; 52,6; 49,3; 43,7; 43,1; 38,8; 34,7; 32,8(2); 31,0; 25,5; 24,4; 21,5; 21,2; 21,1; 20,4; 19,9; 17,6; 12,7; 11,7; 9,8; 9,7; 9,2.

Compuesto A-72. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con el Compuesto intermedio **23** como el material de partida y con *N,N*-dimetilbromoacetamida como agente de alquilación en lugar de bromoacetamida. EM-IES con TOF *m/z* 833,5699, calc. para C₄₃H₈₁N₂O₁₃ ([M + H]⁺) 833,5733.

Compuesto A-75. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con el Compuesto intermedio **23** como material de partida y con cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo como agente de alquilación en lugar de bromoacetamida. EM-IES con TOF *m/z* 819,5548, calc. para C₄₂H₇₉N₂O₁₃ ([M + H]⁺) 819,5577.

Ejemplo 17 – Compuestos con R^c igual a metilo

El Compuesto intermedio **27**, el análogo de 6-O-metilo del Compuesto intermedio **9**, se preparó a partir del compuesto **24** (6-O-metil-eritromicina A, también conocida como claritromicina) usando procedimientos análogos a los empleados para preparar el Compuesto intermedio **9**. *m/z*: 779 ([M + H]⁺), 621; EM-IES con TOF *m/z* 778,5345, calc. para C₄₀H₇₆NO₁₃ ([M + H]⁺) 778,5311.



Compuesto A-66. Se usó un procedimiento similar al del Compuesto **A-12**, pero con el Compuesto intermedio **27** como material de partida y con *N*-metil-bromoacetamida como agente de alquilación en lugar de bromoacetamida. *m/z*: 850,0 ([M + H]⁺), J⁺; EM-IES con TOF *m/z* 849,5710, calc. para C₄₃H₈₁N₂O₁₄ ([M + H]⁺) 849,5682.

Ejemplo 18- Síntesis de otros compuestos

Compuesto A-40. Se usó un procedimiento similar al empleado para el Compuesto intermedio **15** para preparar la etanosulfonamida, que luego se desmetiló y volvió a someter a una alquilación con yoduro de isopropilo según lo descrito anteriormente en relación con el Compuesto **A-38**, dando el Compuesto **A-40**. *m/z*: 856,0 ([M + H]⁺).

Compuesto A-41. Se usó un procedimiento similar al empleado para el Compuesto intermedio **15** para preparar la ciclopropanosulfonamida, que luego se desmetiló y volvió a someter a una alquilación con yoduro de isopropilo según lo descrito anteriormente, dando el Compuesto **A-41**. *m/z*: 868,0 ([M + H]⁺).

Compuesto A-42. Se usó el mismo procedimiento que el empleado para el Compuesto **A-41**, pero haciendo reaccionar el compuesto intermedio de desmetilo con ciclobutanona en condiciones de aminación reductora según lo descrito anteriormente, dando el Compuesto **A-42**. *m/z*: 880,0 ([M + H]⁺).

Compuesto A-43. Se usó un procedimiento similar al empleado para el Compuesto **A-39** para preparar la

trifluorometanosulfonamida, que luego se desmetiló y volvió a someter a una alquilación con yoduro de isopropilo según lo descrito anteriormente, dando el Compuesto **A-43**. m/z 896,0 ($[M + H]^+$).

5 Compuesto A-44. Se usó un procedimiento similar al empleado para el Compuesto **A-40**, pero con cloruro de dimetilsulfamilo. m/z 872,0 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 871,5218, calc. para $C_{41}H_{79}N_2O_{15}S$ ($[M + H]^+$) 871,5196.

Compuesto A-56. A una solución del Compuesto **A-22** (62 mg, 0,074 mmol, 1,0 eq) en CH_3OH (1 ml), se añadió NaOH (1,0N, 0,078 ml, 1,05 eq). Se agitó la reacción a TA durante 2 días, luego se concentró y se liofilizó el residuo con $t-BuOH/H_2O$ (93:7), proporcionando el Compuesto **A-56** (60 mg, 0,071 mmol, 96%) en forma de sal sodio. m/z 823,0 ($[M + H]^+$); EM-IES con TOF m/z 822,5214, calc. para $C_{41}H_{75}NO_{15}$ ($[M + H]^+$) 822,5223.

10 Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas de síntesis anteriores deben aplicarse, *mutatis mutandis*, para fabricar otros compuestos de la presente invención, incluyendo aquellos en los que R^C , R^D , R^E y R^F son distintos de OH, Me, OH y H, respectivamente, usando materiales precursores conocidos y/o comercialmente disponibles. Los compuestos en los que R^F es Me se pueden elaborar a partir de claritromicina (6-O-metileritromicina A, Biaxin™; Watanabe *et al.*, US 4.331.803 (1982)). Los compuestos en los que R^C y R^D son distintos de OH y Me, respectivamente, se pueden elaborar usando las eritromicinas precursoras B, C o D. Los compuestos en los que R^E es H se pueden elaborar retirando el grupo 4"-OH de unA eritromicina, por ejemplo, según las enseñanzas de Larthey *et al.*, US 5.578.579 (1996).

Ejemplo 19- Ensayo basado en tejido para la potencia agonista hacia la motilina

20 Las potencias agonistas hacia la motilina de los compuestos de la presente invención se evaluaron mediante un ensayo basado en tejido, usando un ensayo de la contractilidad basado en tejido de duodeno de conejo, siguiendo en general el procedimiento del Depoortere *et al.*, *J. Gastrointestinal Motility*, 1, 150-159 (1989). En síntesis, este procedimiento mide la capacidad de un compuesto para provocar contracciones en tejido de duodeno de conejo, un tejido que porta receptor de motilina que responde a la motilina mediante contracciones.

25 Se probaron y clasificaron tiras de duodeno de conejo para su uso en el ensayo de la siguiente manera. Se cortaron longitudinalmente segmentos de duodeno de conejo, de 20-30 cm distales al píloro. Se retiró la mucosa y se cortaron tiras de 2 x 2 x 15 mm de músculo liso longitudinal de los segmentos. Se bañaron las tiras en solución de Krebs oxigenada a 37°C, con 1,5 g de tensión, y se midieron las contracciones auxotónicas. Las tiras que presentaron una fuerte actividad fásica regular (amplitud de 0,3 g, FFT máxima a 0,3-0,4 Hz, > 3 veces más potente que otros picos), y respuestas rápidas y reproducibles hacia carbacol 1µM ("CCH") (contracción máxima en < 30 s, > 30 x amplitud fásica) se calificaron para su uso en el ensayo; se descartaron las tiras que no cumplieran los criterios anteriores.

35 A continuación, se lavó el carbacol cambiando dos veces el tampón de baño de órganos. Se volvieron a lavar las tiras 20 ± 5 minutos tras la contracción del carbacol. Tras este último lavado, se inició un estudio dosis-respuesta en 10 ± 5 min. Se disolvió cada compuesto de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración final de 10mM. Se preparó una serie de siete diluciones en serie x 10 en agua, de manera que la concentración de la séptima dilución en serie fue de 1,0 x 10⁻⁶mM. Se aplicaron de la primera a la quinta dilución en serie del compuesto, partiendo de 200 µl de la solución más diluida. Tras cada aplicación, hubo un tiempo de espera de 2 ± 0,5 min, hasta que se estabilizó la respuesta, antes de aplicar la siguiente dosis (la dilución en serie con la siguiente mayor concentración). Se aumentó la dosis en incrementos de factor 10 hasta que se observó una pequeña respuesta. Las 40 dosis posteriores se aumentaron en incrementos de factor 2 a 5 hasta que se obtuvo la respuesta máxima. A los 2 ± 0,5 min de la adición del último fármaco, se aplicó carbacol 1µM a las tiras.

45 La CE₅₀ (concentración que produce la mitad del efecto máximo) se calculó de la siguiente manera. Se restó la tensión de referencia de la tensión inducida por el compuesto para cada lectura. Los puntos de datos se normalizaron frente a la respuesta obtenida con el carbacol 1µM al final del experimento. La concentración del compuesto se representó frente a la respuesta y se ajustó a la siguiente ecuación :

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

en la que R es la respuesta de contracción, R_{\max} es la respuesta de contracción máxima y C es la concentración de compuesto. Tanto R como R_{\max} se expresan como una fracción de la contracción producida por el carbacol 1µM y un intervalo de 0 a 1. Los resultados se presentan en la Tabla B que figura a continuación.

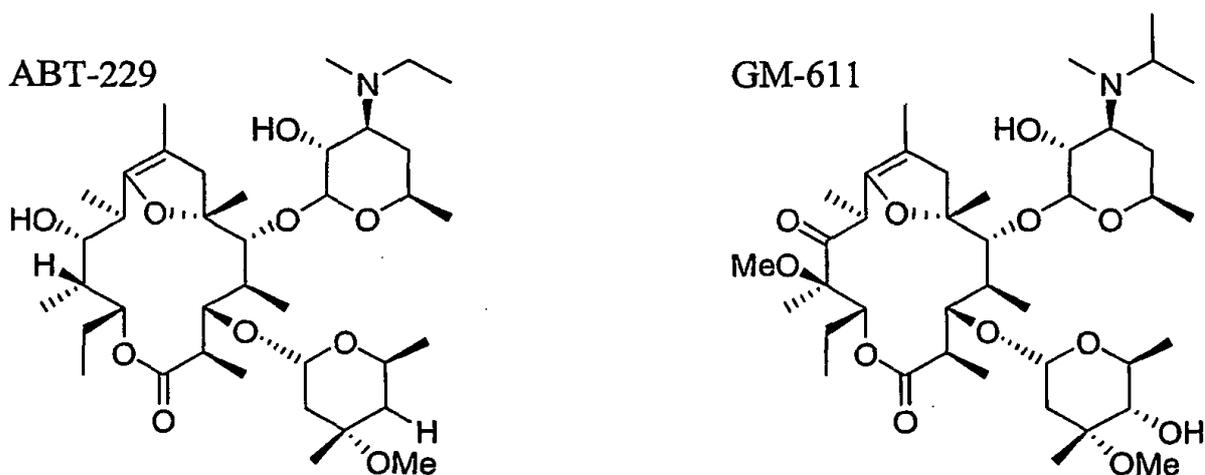
50 Opcionalmente, se podría calcular una CE₉₀ (concentración que produce el 90% del efecto máximo) y verificarla de la siguiente manera: se hizo una aproximación inicial de CE₉₀ como diez veces la CE₅₀. Luego se verificó la exactitud de esta aproximación mediante una curva de respuesta a la dosis. Las tiras de duodeno clasificadas recibieron la dosis de 0,25 • CE₉₀. Tras obtener una respuesta máxima (2 ± 0,5 min), se aumentó la dosis cuatro veces. Tras 2 ± 0,5 min, se aplicó carbacol 1µM a las tiras. La diferencia entre las dos dosis debería estar en el intervalo del 10-20%. 55 Un segundo conjunto de tiras de duodeno clasificadas recibió la dosis a CE₉₀. Tras obtenerse una respuesta máxima (2 ± 0,5 min), se aumentó la dosis dos veces. Tras 2 ± 0,5 min, se aplicó carbacol 1µM a las tiras. Debe haber una diferencia inferior al 10% entre las dos dosis

Así pues, los compuestos de la presente invención se pueden usar para provocar la contracción de tejido que porte receptor de motilina que reaccione a la motilina mediante contracciones. La inducción de dichas contracciones puede tener efectos beneficiosos en la estimulación de la motilidad GI. El tejido puede ser tejido de mamífero, tal como de conejo, o tejido humano, especialmente, tejido GI.

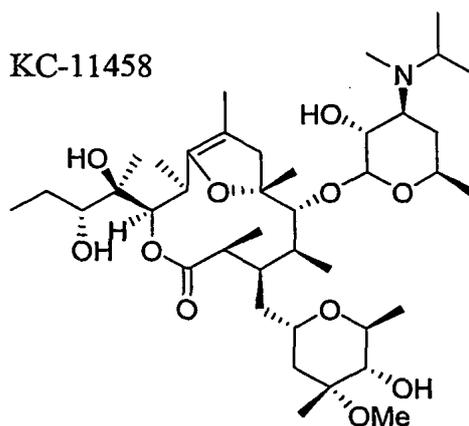
5 Ejemplo 20: Evaluación de la actividad antibacteriana

Las actividades antibacterianas de los compuestos de la presente invención se evaluaron mediante la medición de sus concentraciones mínimas inhibitoras (CMI) frente a *Streptococcus pneumoniae* ATCC 6301 (una cepa sensible a la eritromicina A), usando diluciones seriadas en placas de microtitulación de 96 pocillos. Lo deseable es que los compuestos tengan una baja actividad antibacteriana. Los resultados se presentan en la Tabla B que se muestra a continuación.

La siguiente Tabla B resume los datos de los compuestos de la presente invención. También se muestran los datos comparativos de la eritromicina A, ABT-229, GM-611 y KC-11458. Los tres últimos compuestos son motílicos en desarrollo de Abbott Laboratories, Chugai y Solvay, respectivamente.



15



Compuesto	Actividad agonista del receptor de la motilina (CE ₅₀ , nM)	Actividad antibacteriana (CMI, µg/ml)
Eritromicina A	1.200	0,0025
ABT-229	7	64
GM-611	11	128
KC-11458	45	>128

ES 2 392 860 T3

(continuación)

Tabla B		
Compuesto	Actividad agonista del receptor de la motilina (CE ₅₀ , nM)	Actividad antibacteriana (CMI, µg/ml)
A-1	66	—
A-2	140	64
A-3	54	64
A-4	—	128
A-5	320	64
A-6	1.100	128
A-7	210	>128
A-8	88	128
A-9	430	>128
A-10	680	>128
A-11	740	>128
A-12	52	64
A-13	220	>128
A-14	104	>128
A-15	660	64
A-16	2.900	>128
A-17	650	64
A-18	310	128
A-19	91	128
A-20	490	128
A-21	58	64
A-22	140	128
A-23	560	>128
A-24	860	>128
A-25	1.200	>128
A-26	480	128
A-27	110	128
A-28	>420	128
A-29	290	128
A-30	48	>128
A-31	67	>128
A-32	240	>128

(continuación)

Tabla B		
Compuesto	Actividad agonista del receptor de la motilina (CE ₅₀ , nM)	Actividad antibacteriana (CMI, µg/ml)
A-33	120	>128
A-34	120	128
A-35	190	64
A-36	66	32
A-37	52	64
A-38	140	128
A-39	280	>128
A-40	350	128
A-41	170	128
(A-42	340	>128
A-43	330	64
A-44	91	128
A-45	28	128
A-46	31	128
A-47	220	—
A-48	140	64
A-49	140	128
A-50	170	>128
A-51	510	>128
A-52	160	128
A-53	140	128
A-54	100	>128
A-55	54	>128
A-56	150	128
A-57	210	128
A-58	37	128
A-59	79	128
A-60	190	128
A-61	17	128
A-62	63	128
A-63	50	128
A-64	100	64

(continuación)

Tabla B		
Compuesto	Actividad agonista del receptor de la motilina (CE ₅₀ , nM)	Actividad antibacteriana (CMI, µg/ml)
A-65	130	128
A-66	400	—
A-67	220	>128
A-68	36	>129
A-69	92	—
A-70	60	128
A-71	90	>128
A-72	270	>128
A-73	84	128
A-74	270	128
A-75	290	>128
A-76	150	128
A-77	25	>128
A-78	31	—
A-79	400	—

Ejemplo 21- Modelo de dosificación crónica para evaluar la taquifilaxia

5 El presente ejemplo describe cómo se puede evaluar la taquifilaxia (decrecimiento de la respuesta tras una administración inicial; en realidad, una desensibilización hacia el efecto agonista del compuesto) de los compuestos de la presente invención.

10 Se clasifican tiras de duodeno de conejo como se describe anteriormente y se aplica el compuesto de prueba a su concentración CE₉₀. Se registra la contracción. Cuando se alcanza la fuerza contráctil máxima, se añade carbacol (1µM), y se registra cualquier contracción posterior. La contracción resultante se expresa como una fracción de la contracción producida por el carbacol 1nM. Se lavan el compuesto de prueba y el carbacol cambiando dos veces la solución del baño. Se repite el procedimiento a los 30, 60 y 90 min de la dosis inicial. La taquifilaxia se cuantifica como el porcentaje de la contracción inicial mantenida tras la cuarta dosis del compuesto de prueba. Un compuesto que presenta una baja taquifilaxia tendrá un valor alto.

$$\text{Taquifilaxia} = 100\% \times (\text{contracción tras la cuarta dosis}) / (\text{contracción tras la dosis inicial})$$

15 Ejemplo 22- Inhibición del canal de hERG

20 Los efectos proarrítmicos de los compuestos eritromicina y compuestos afines se han atribuido a la inhibición que ejercen en el canal del potasio de HERG (gen relacionado con el *gen éter a-go-go humano*). Los efectos inhibidores del canal de hERG de los compuestos de la presente invención se pueden evaluar mediante la técnica descrita en Stanat *et al.*, *Mol. Cellular Biochem.*, 2003, 254, 1-7, "Characterization of the Inhibitory Effects of Erythromycin and Clarithromycin on the HERG Potassium Channel". La inhibición se puede expresar como el % de inhibición a la concentración 30µM del compuesto de prueba. Lo deseable es que los compuestos tengan un % de inhibición bajo.

25 La anterior descripción detallada de la invención incluye pasajes que se refieren principal o exclusivamente a determinadas partes o aspectos de la invención. Se ha de entender que esto se debe a razones de claridad y comodidad, que una característica particular puede ser relevante en otro pasaje aparte del pasaje en el que se da a conocer, y que la revelación de la presente memoria incluye todas las combinaciones apropiadas de la información que se encuentra en los diferentes pasajes. Asimismo, aunque las diversas descripciones de la presente memoria se refieren a realizaciones específicas de la invención, se ha de entender que, cuando se describe una característica

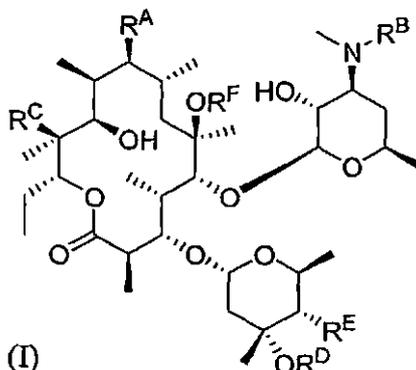
específica en el contexto de una realización particular, dicha característica también se puede usar, en la medida adecuada, en el contexto de otra realización, en combinación con otra característica o en la invención en general.

Además, aunque la presente invención se haya descrito específicamente en términos de ciertas realizaciones preferidas, la invención no se limita a dichas realizaciones preferidas. Por el contrario, el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones anexas.

5

REIVINDICACIONES

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



y las sales, los solvatos y los hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 (A) R^A es

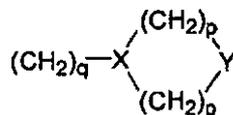
- (i) OR^1 ;
- (ii) $O(CH_2)_mC(=O)R^2$;
- (iii) $OC(=O)R^4$;
- (iv) $OS(O_2)N(R^3R^{3A})$;
- (v) $O(CH_2)_nNHR^5$;
- (vi) $N(H)S(O_2)R^6$;
- (vii) $OCH_2CH_2OCH_2CH_2C(=O)R^2$; o
- (viii) $OCH_2CH_2OCH_2CH_2NHR^5$;

15 (B) R^B se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_2-C_4 , alquenilo C_3-C_4 o alquinilo C_3-C_4 , cicloalifático de 3 ó 4 miembros y heterocicloalifático de 3 ó 4 miembros, estando cada miembro del grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, CN y halógeno;

- (C) R^C es H o OH;
- (D) R^D es H o Me;
- (E) R^E es H o OH; y
- (F) R^F es H o Me;

20 en las que:

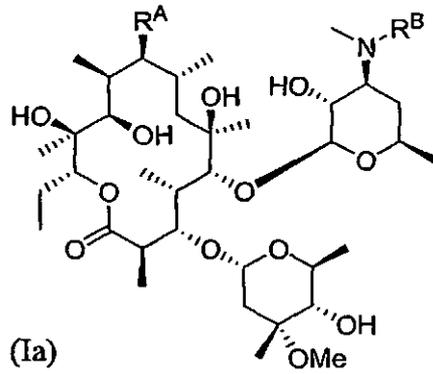
- R^1 es alquilo C_1-C_4 que está opcionalmente sustituido con OH, CN, O(alquilo C_1-C_3), halógeno, arilo, cicloalifático, heteroarilo o heterocicloalifático, estando dichos restos arilo, cicloalifático, heteroarilo y heterocicloalifático opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_4 ;
- R^2 es OR^3 , $N(R^3R^{3A})$, alquilo C_1-C_4 , $(CH_2)_nOH$ o haloalquilo C_2-C_4 ;
- R^3 es H, alquilo C_1-C_4 o $(CH_2)_nOH$;
- R^{3A} es H, alquilo C_1-C_4 , $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nO$ (alquilo C_1-C_2), haloalquilo C_2-C_4 , alquil(arilo) C_1-C_4 , alquil(heteroarilo) C_1-C_4 , O(alquilo C_1-C_4), heteroarilo o



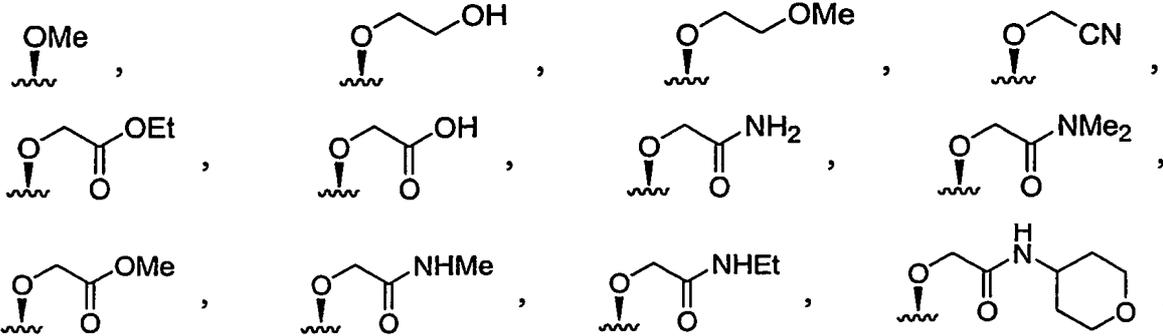
30 en la que X es N o CH;
Y es O, S, NH, N(alquilo C_1-C_3), CH_2 o un enlace;

- cada p es (i) independientemente 1 ó 2 cuando X es CH_2 ; (ii) 2 cuando X es N e Y es distinto de CH_2 o un enlace; y (iii) independientemente 1 ó 2 cuando X es N e Y es CH_2 o un enlace; y
- q es (i) 0, 1, 2 ó 3 cuando X es CH y (ii) 2 ó 3 cuando X es N;
- R^4 es $N(R^3R^{3A})$ o alquilo C_1-C_4 ;
- R^5 es $S(O_2)$ (alquilo C_1-C_4), $C(=O)$ (alquilo C_1-C_4), $C(=O)$ arilo, $C(=O)$ (heteroarilo), $C(=O)H$ o $C(=W)NH$ (alquilo C_1-C_4), en el que W es O o S;
- R^6 es alquilo C_1-C_4 , ciclobutilo, ciclopropilo, CF_3 o $N(R^3R^{3A})$;
- m es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y
- 40 n es, independientemente para cada una de sus apariciones, 2, 3 ó 4.

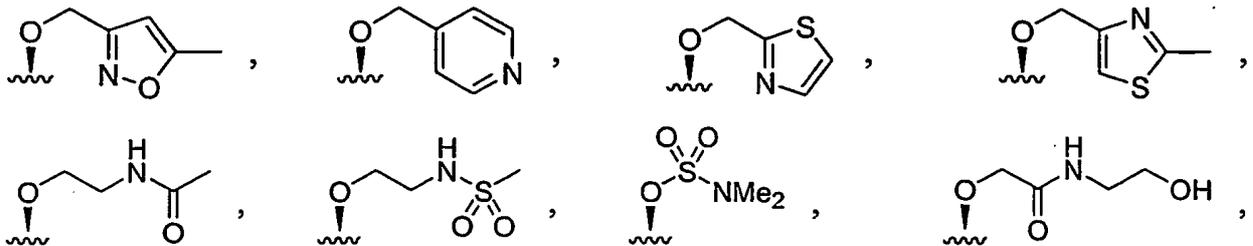
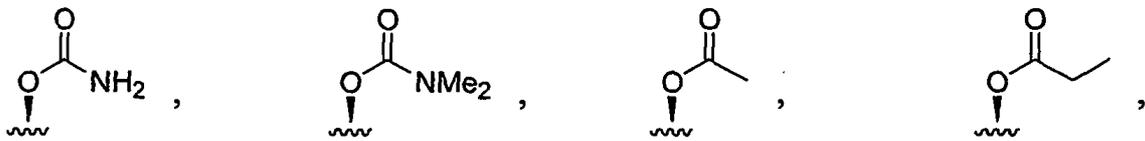
2. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula (Ia):



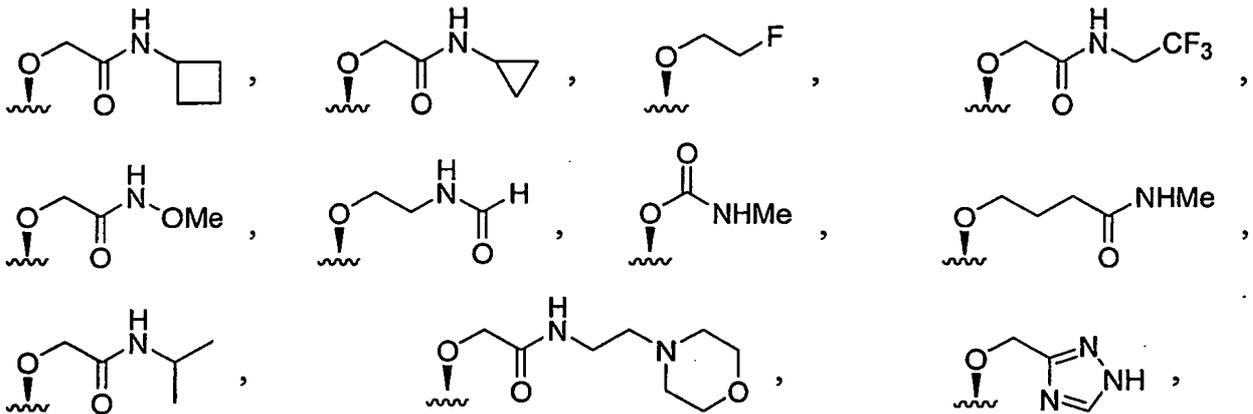
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A se selecciona el grupo que consiste en:

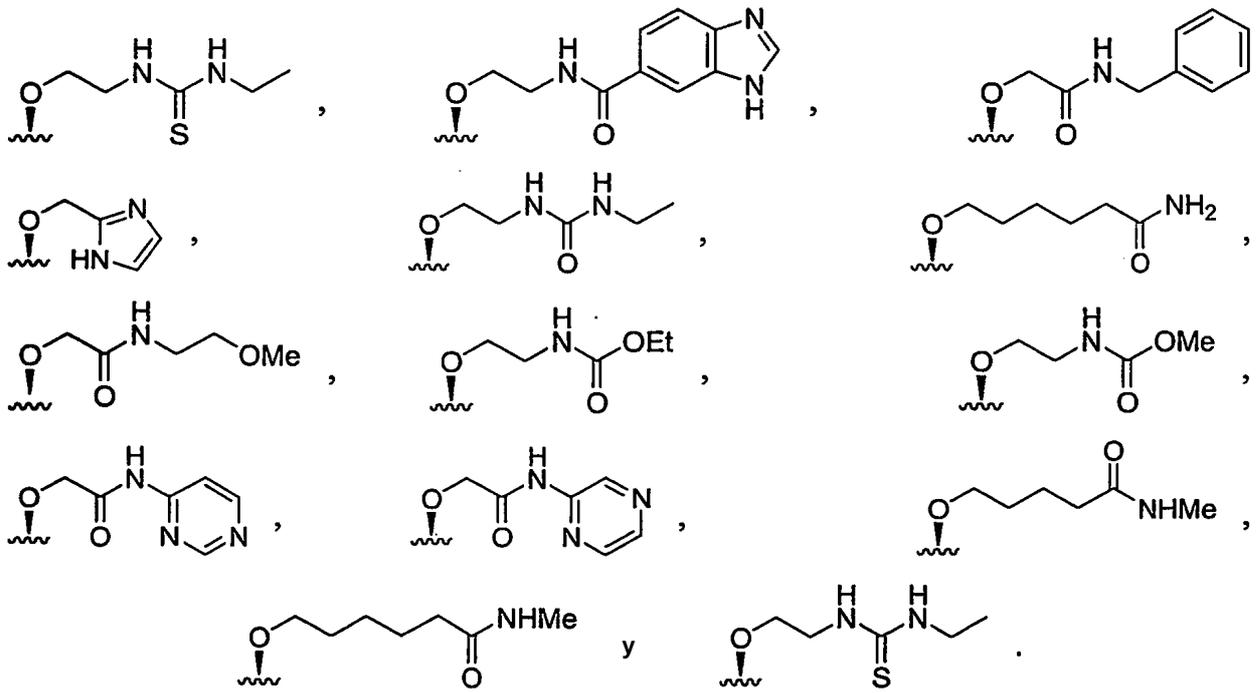


5

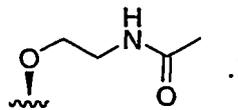
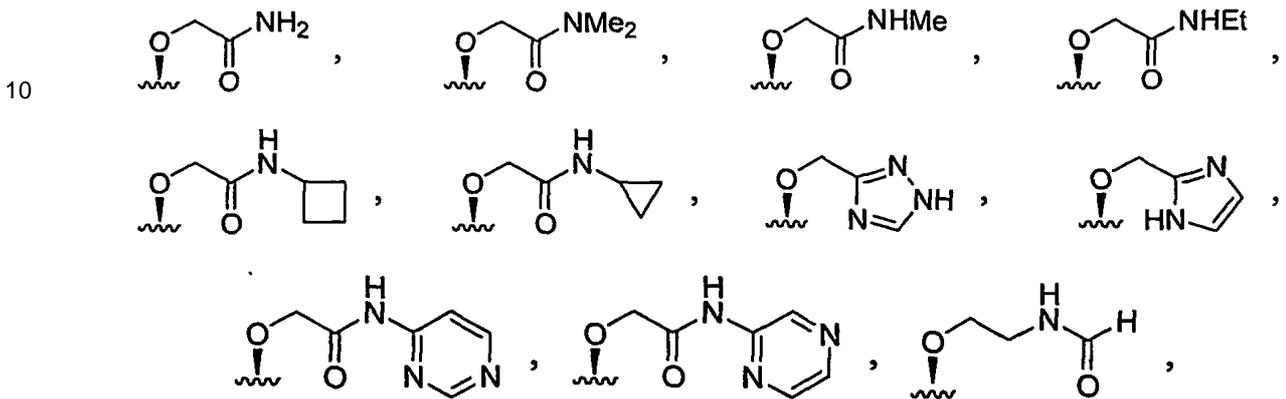
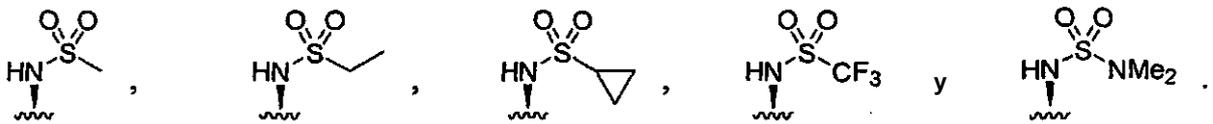


10



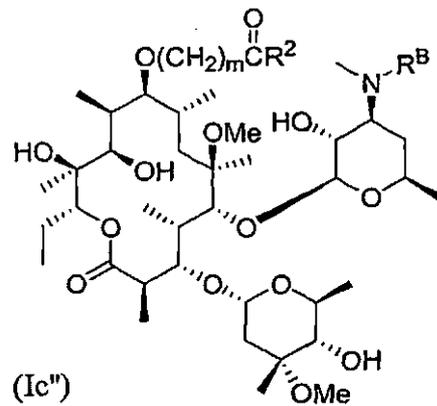
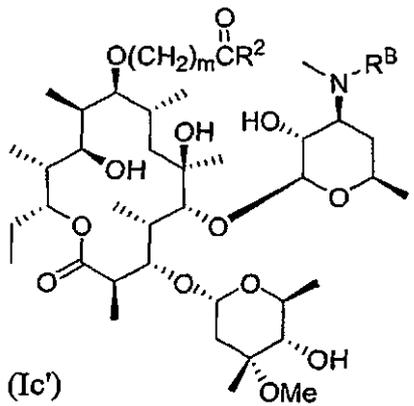
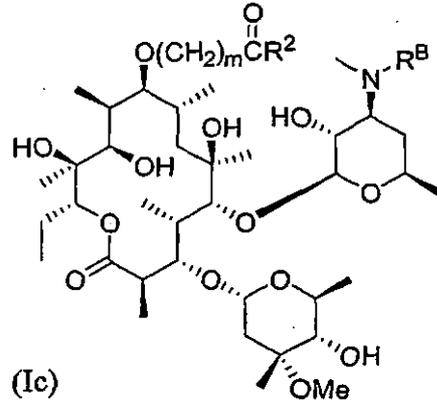
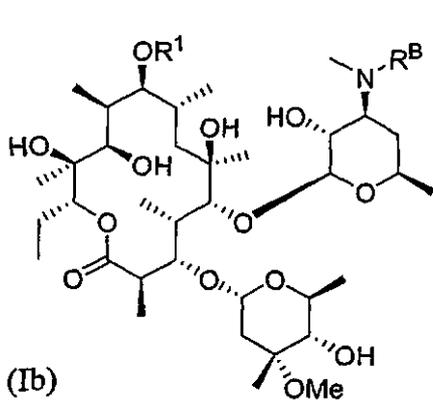


4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^A se selecciona el grupo que consiste en:

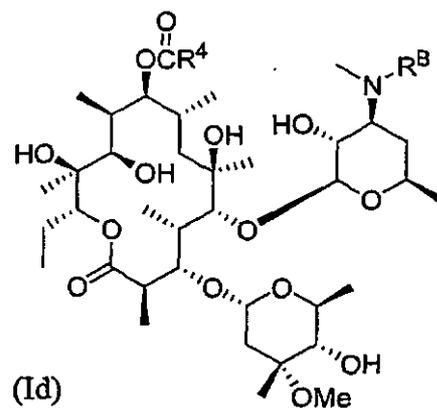
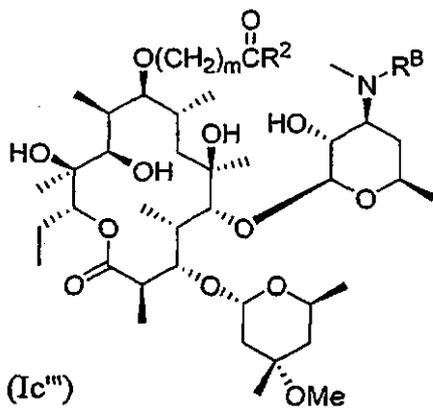


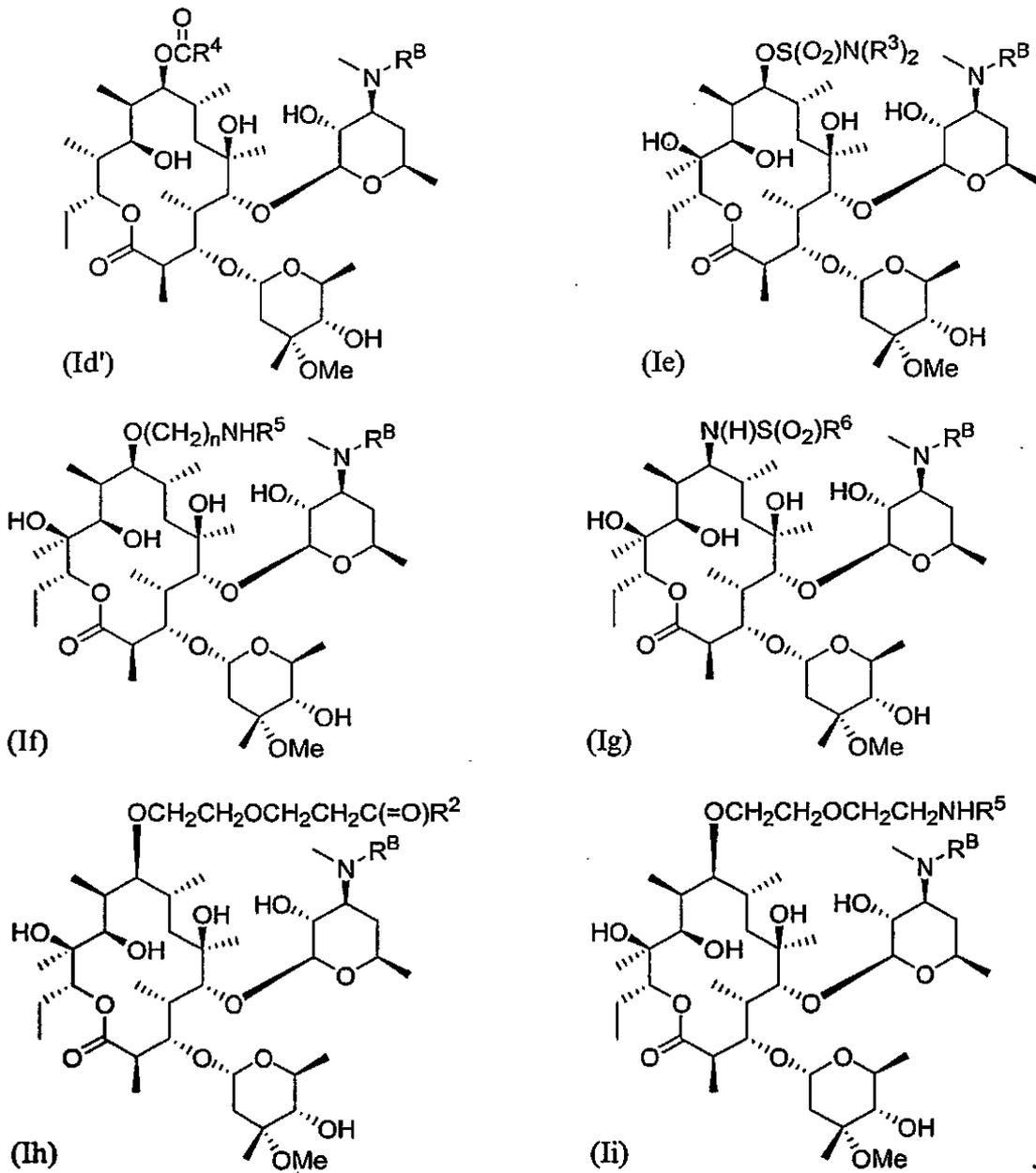
R^C es igual a H o OH, R^D es igual a Me, R^E es igual a H o OH y R^F es igual a H o Me.

7. Un compuesto según la reivindicación 2, que tiene una estructura representada por las fórmulas Ib, Ic, Ic', Ic'', Ic''', Id, Id', Id'', Id''', Id'''' o Id''''':

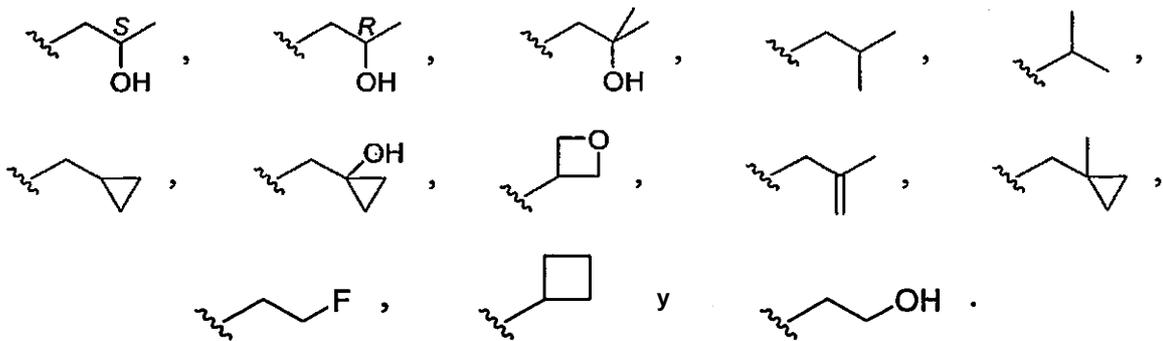


5

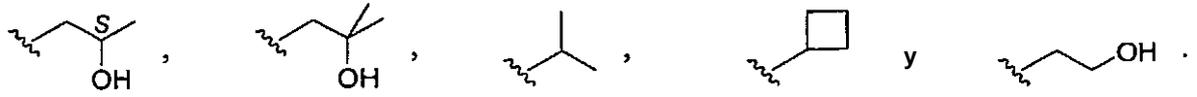




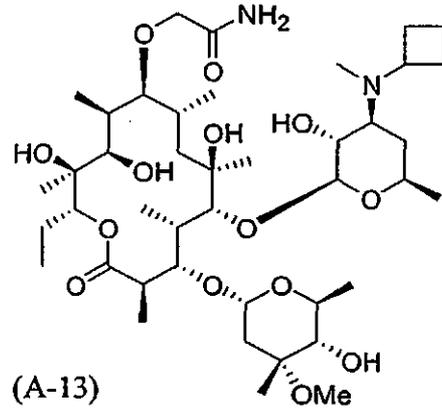
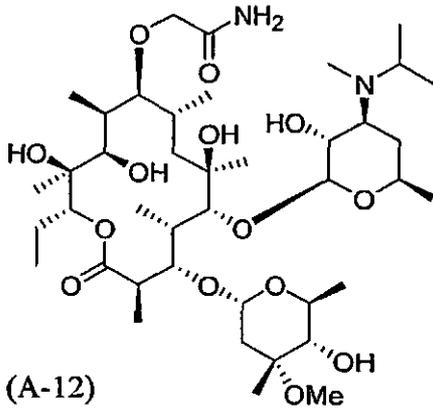
5 8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^B se selecciona el grupo que consiste en etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-butilo,



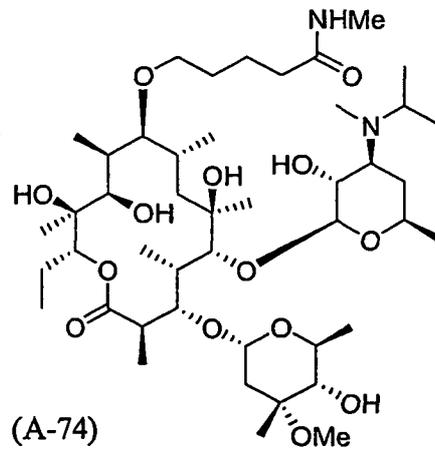
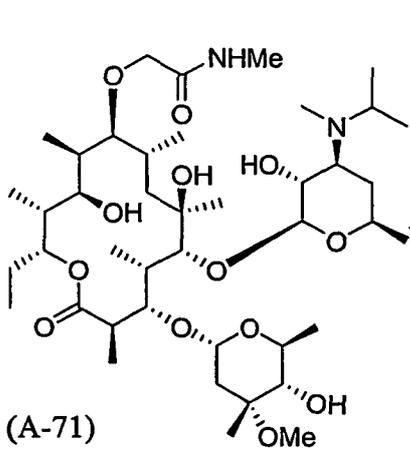
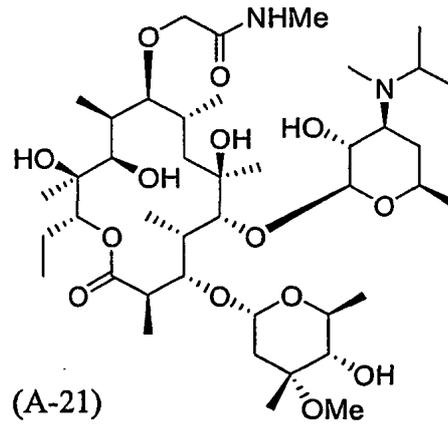
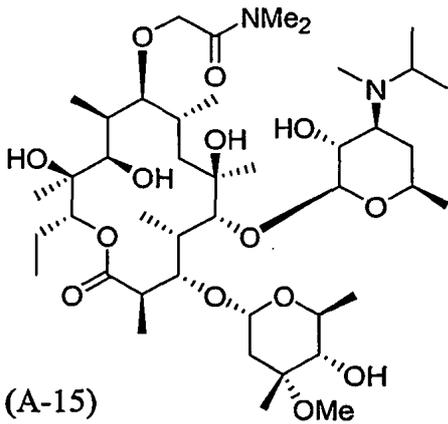
9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^B se selecciona el grupo que consiste en:

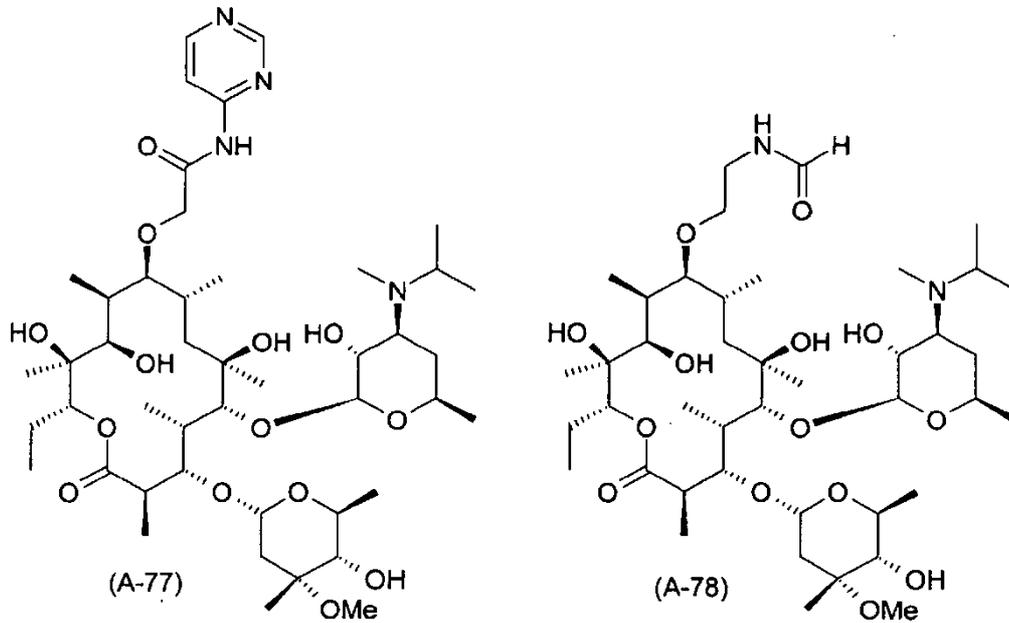


10. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura representada por la fórmula A-12, A-13, A-15, A-21, A-71, A-74, A-77 o A-78:



5





11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, y un excipiente.

5 12. Un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, para su uso como un medicamento.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad de motilidad gástrica alterada.

10 14. Un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 13, o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en el que la enfermedad de motilidad gástrica alterada se selecciona del grupo que consiste en gastroparesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, anorexia, estasis de la vesícula biliar, íleo paralítico postoperatorio, esclerodermia, pseudo-obstrucción intestinal, gastritis, emesis y estreñimiento crónico.

15. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de motilidad gástrica alterada.