

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 703**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2016** **PCT/EP2016/078360**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017** **WO17085329**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2016** **E 16804720 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020** **EP 3377511**

54 Título: **Derivados de azitromicina con propiedades de potenciación de la barrera epitelial**

30 Prioridad:

19.11.2015 GB 201520419

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.03.2021

73 Titular/es:

EPIENDO PHARMACEUTICALS EHF. (100.0%)
Eiðistorg 13-15, 3rd floor, Innovation House
170 Seltjarnarnes, IS

72 Inventor/es:

GARDARSSON, FRIDRIK RUNAR;
LEHMANN, FREDRIK y
TEODOROVIC, PETER

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 810 703 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

Derivados de azitromicina con propiedades de potenciación de la barrera epitelial

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de macrólidos con propiedades farmacológicas especialmente beneficiosas. Los compuestos encuentran un uso en el tratamiento de diversas afecciones, incluyendo afecciones del tracto respiratorio, por ejemplo, asma, EPOC, panbronquiolitis difusa (PBD) y fibrosis quística (FQ).

10 Antecedentes

Los macrólidos tienen una gama de actividades fisiológicas. La mayoría de los macrólidos tienen un efecto antimicrobiano como parte de su modo de acción terapéutico. Los macrólidos no solo se clasifican en términos de actividad, sino que también se clasifican basándose en la estructura. La eritromicina, el macrólido de origen natural original, tiene una macrolactona de 14 miembros como estructura principal. Los macrólidos de 12, 13, 15 y 16 miembros son en su mayoría derivados modificados de la eritromicina, así como los estrechamente relacionados cetólidos, que son antimicrobianos de amplio espectro.

Muchos macrólidos presentan una gama de actividades modificadoras de enfermedades en diversas enfermedades de etiología aparentemente no relacionada. Además de la actividad antimicrobiana, se ha propuesto que algunos macrólidos poseen efectos "no antimicrobianos" alternativos. Se ha propuesto que algunos de esos efectos se manifiestan en un modo de acción modificador de enfermedades en seres humanos que es principalmente antiinflamatorio o inmunomodulador (Kano, S. y Rubin B.K., *Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications*, *Clinical Microbiology Reviews*, 2010, 23(3), 590-615). El término "Inmunólidos" se ha utilizado para describir compuestos macrólidos que tienen efectos inmunomoduladores selectivos (véase Fecik et al., *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 2005, 8(6), 741-747).

En al menos dos ensayos clínicos doble ciego, se ha demostrado que la azitromicina ("Azm") reduce la tasa de hospitalización y las exacerbaciones relacionadas con la enfermedad en un 30 % en pacientes con EPOC (véase Uzun et al., *Lancet Respiratory Medicine*, 2014, 2(5), 361-368 y Albert et al., *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(8), 689-698). También se ha demostrado que la Azm aumenta la defensa del hospedador contra *P. aeruginosa* y aumenta la resistencia transepitelial ("RTE") en el cultivo *in vitro* de células epiteliales de IAL y aumenta el procesamiento celular de las uniones estrechas. Se ha descubierto que la eritromicina y la penicilina no presentan efectos similares. (véase Asgrimsson V et al. (2006) *Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia*, *Antimicrob Agents Chemother*, 50: 1805-1812 y Halldorsson S et al. (2010) *Azithromycin Maintains Airway Epithelial Integrity During Pseudomonas aeruginosa Infection*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010, 42(1), 62-68.).

La RTE también se conoce como RETE ("resistencia eléctrica transepitelial") y es una medida de la impedancia eléctrica de una capa celular. Se usa como indicador de uniones estrechas formadas y funcionales, véase, por ejemplo, Rezaee F y Georas SN, 2014, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 857-869. La RTE aumentada es un parámetro de buenas propiedades de barrera y se asocia a tejido epitelial polarizado sano, mientras que el tejido epitelial enfermo o poco eficaz se asocia a una función de barrera peor (véase, por ejemplo, Marchiando et al., *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2010, 5, 119-144) y mayor permeabilidad y, por tanto, mayor permeabilidad.

El uso excesivo de antibióticos es una de las causas del aumento de cepas de bacterias resistentes a antibióticos. Por tanto, el uso de macrólidos en el tratamiento de afecciones distintas de infecciones bacterianas se ha visto limitado por la necesidad de evitar el uso generalizado innecesario de compuestos antibióticos. Por tanto, existe una necesidad clínica de compuestos macrólidos con actividad inmunomoduladora clínicamente útil, pero con actividad antimicrobiana suficientemente baja para no constituir un peligro de promoción de resistencia. A pesar del interés significativo en el desarrollo de dichos inmunólidos, aún no se han desarrollado compuestos adecuados. En el documento WO2014/166503 se describen determinados compuestos como que tienen buenas propiedades no antibióticas, pero actividad antimicrobiana reducida. En la práctica, los compuestos allí descritos no tienen suficiente actividad para ser clínicamente útiles.

Se conoce una serie limitada de derivados de azitromicina, por ejemplo, a partir de las publicaciones de patente WO2006/087644, WO2004/005310, WO2004/139821, WO03/070174 y CN1837225.

Agrimsson et al. (*Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50, 5, 1805-1812) desvela que la azitromicina mejora la función pulmonar y el pronóstico entre pacientes con fibrosis quística o panbronquiolitis difusa, independientemente de la erradicación bacteriana.

Stepanic et al. (*J Med Chem* (2011), 54, 719-733) se refiere a modelos para la farmacocinética celular de macrólidos y desvela determinadas propiedades de la azitromicina descladinosa.

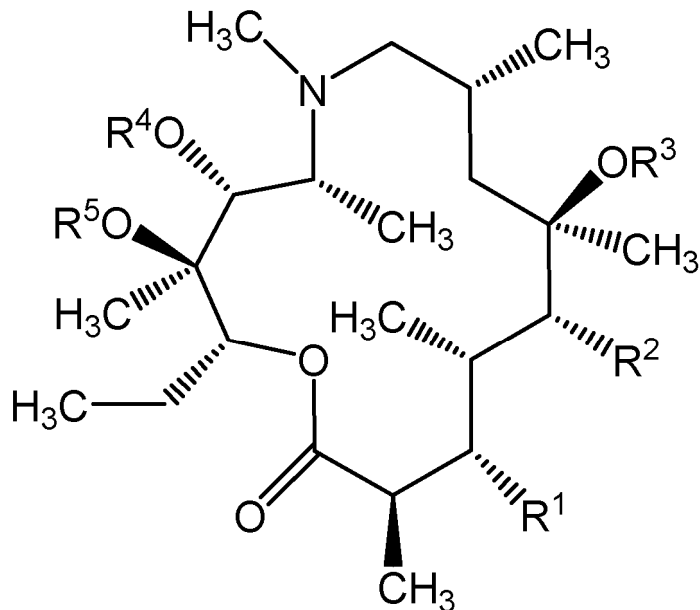
Los documentos WO 2013/148874 y WO 2012/051126 desvelan macrólidos y composiciones de macrólidos y métodos

para fabricar y usar los macrólidos y las composiciones de macrólidos. En particular, el uso de sales de ácidos orgánicos promueve la solubilidad. Estas formas más solubles son adecuadas para su uso en diversas enfermedades, en particular, enfermedades pulmonares, musculares, metabólicas y de la vista.

5 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6.

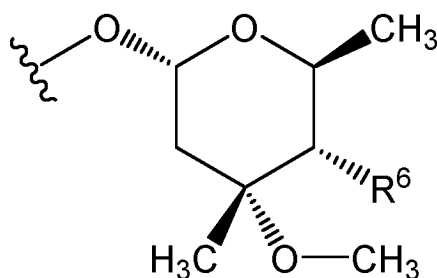
10 En el presente documento también se desvela un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I)

en donde

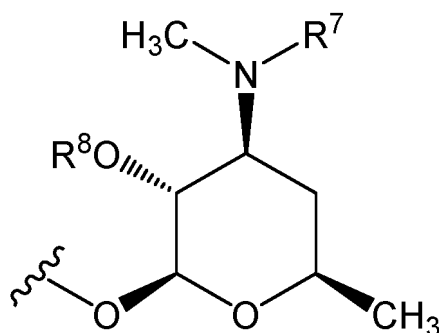
15 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en OH, carbamoiloxi, N-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, N-(aril C₆₋₁₄-alquil C₁₋₆)carbamoiloxi, N,N-di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi, N,N-di-alquilcarbamoiloxi con los dos sustituyentes alquilo formando juntos un heterociclo de 5 a 8 miembros junto con el átomo de nitrógeno del resto carbamato, alquil C₁₋₆-carboxi y un resto de acuerdo con la fórmula (II)



(II),

en donde

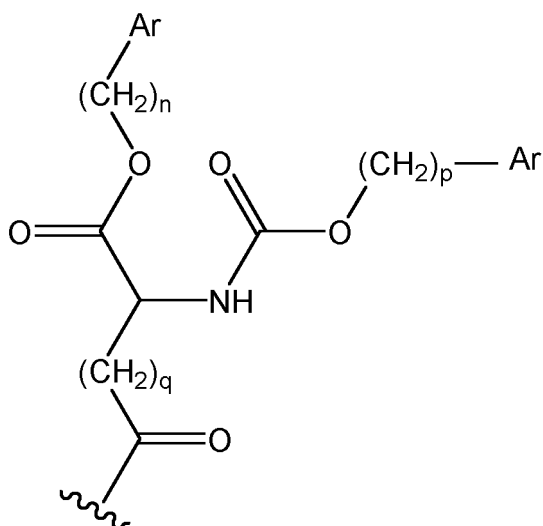
20 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH y alquilo C₁₋₆, por lo que el alquilo, el arilo y/o el heterociclo
 25 en R¹ están opcionalmente sustituidos con 1 a 6 halógenos y/o CN; y
 R² es de acuerdo con la fórmula (III)



(III),

en donde

5 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} , alquil C_{3-6} -carbonilo, aril C_{6-14} -carbonilo, alquil C_{1-6} -aril C_{6-14} -carbonilo, aril C_{6-14} -sulfonilo, alquil C_{1-6} -aril C_{6-14} -sulfonilo, aril C_{6-14} -alquil C_{1-6} -carbonilo, aril C_{6-14} -O-alquil C_{1-6} -carbonilo, aril C_{6-14} -alquil C_{1-6} -O-alquil C_{1-6} -carbonilo, $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$ siendo m de 0 a 6, un sustituyente de fórmula (V.1)



(V.1)

10 siendo Ar arilo C_{6-14} y siendo n , p y q independientemente de 0 a 6, aril C_{6-14} -alquil C_{1-6} -O-CO-NH-alquil C_{1-6} -CO- y aril C_{6-14} -sulfonilo y alquil C_{1-6} -aril C_{6-14} -sulfonilo, por lo que el alquilo y/o el arilo en R^7 están opcionalmente sustituidos con 1 a 6 halógenos y/o CN; y

15 R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en H; aril C_{6-14} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquil C_{1-3} sulfonilo, grupos alquilo C_{1-3} y/o grupos alcoxi C_{1-3} ; alquilcarbonilo C_{3-6} ; $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$ siendo m de 0 a 6, un sustituyente de fórmula (V.1) como se ha representado anteriormente en el presente documento siendo Ar arilo C_{6-14} y siendo n , p y q independientemente de 0 a 6; y un heteroarilcarbonilo que tiene un anillo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, estando el anillo del heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} , halógeno y CN, por lo que el alquilo y/o el arilo en R^8 están opcionalmente sustituidos con 1 a 6 halógenos y/o CN;

25 R^3 es H; y

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H y alquil C_{1-6} -carbonilo, por lo que el alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 6 halógenos y/o CN, o

30 R^4 y R^5 forman juntos un único grupo carbonilo que forma un carbonato cíclico con ambos átomos de oxígeno

a los que está unido; y

a condición de que si R^6 es H o metilo, entonces R^8 no es H, y

5 a condición de que si R^1 es OH y R^7 es metilo, entonces R^8 no es H; y

a condición de que si R^8 es alquil C₄-carbonilo, entonces R^1 no es un resto de acuerdo con la fórmula (II);

10 o un éster, amida, carbamato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de un éster, amida o carbamato de este tipo, y un solvato de un éster, amida, carbamato o sal de este tipo.

En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se ha definido anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una composición farmacéutica de este tipo, si R^1 es OH y R^7 es metilo, entonces R^8 puede ser H.

15 La invención proporciona además un compuesto o composición de acuerdo con la invención para su uso como medicamento.

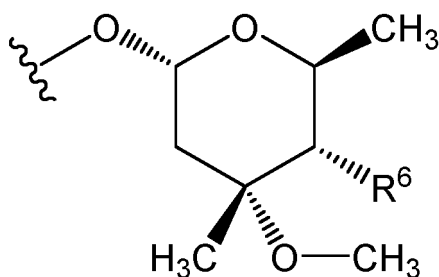
20 La invención proporciona además un compuesto o composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que es provocada por un defecto en las células o el tejido epiteliales, o una enfermedad o afección que se beneficia de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial.

25 La invención encuentra utilidad en un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección que es provocada por un defecto en las células o el tejido epiteliales, o una enfermedad o afección que se beneficia de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención.

30 Los presentes inventores han descubierto que los compuestos de la invención tienen buena actividad en un modelo de regeneración epitelial de las vías respiratorias humanas y tienen actividad antimicrobiana reducida en un panel de ensayos contra diversas bacterias. Se ha sometido a ensayo un compuesto de la invención en un modelo *in vivo* de exposición de la barrera en el pulmón y se ha descubierto que proporciona un efecto significativo en la potenciación de la función de barrera epitelial pulmonar.

Descripción detallada

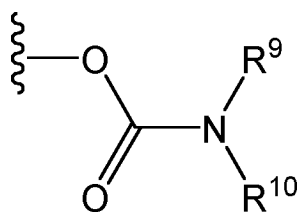
35 Como se ha descrito anteriormente, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1. En el presente documento también se desvelan compuestos de Fórmula (I) en donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en OH, alquil C₁₋₃-carboxi, un resto de acuerdo con la fórmula (II)



(II)

40

en donde R^6 es OH y un resto de acuerdo con la fórmula (IV)



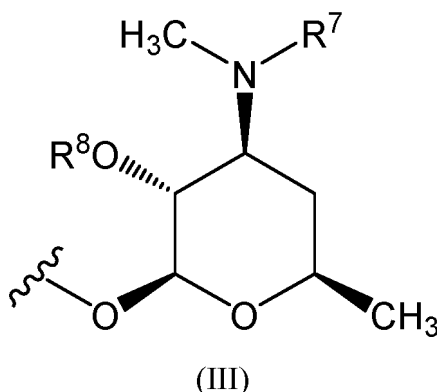
(IV)

45

en donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃ o son juntos un alquilo que forma un heterociclo alifático de 5 o 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, por lo que dicho heterociclo contiene opcionalmente uno o dos, preferentemente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, preferentemente entre el grupo que consiste en N y O, más preferentemente opcionalmente contiene uno o dos átomos de O adicionales, aún más preferentemente opcionalmente contiene un átomo de O adicional o dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina, piperazina y morfolina, preferentemente es morfolina, por lo que el alquilo, el arilo y/o el heterociclo en R¹ están opcionalmente sustituidos con 1 a 6 halógenos y/o CN.

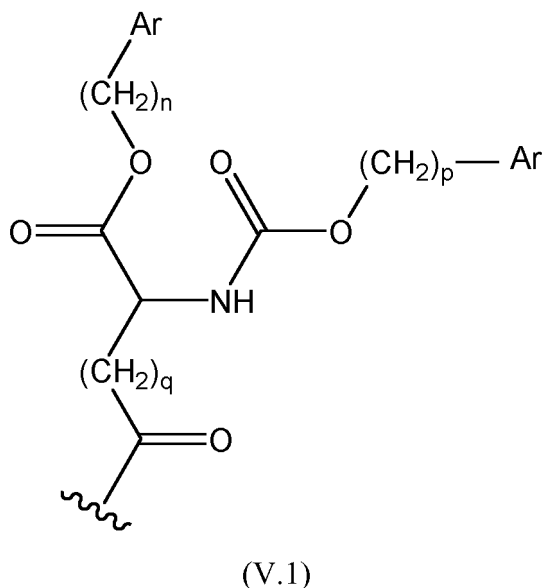
10 Los compuestos de acuerdo con la invención son aquellos en donde R^1 es OH.

En la Fórmula (I), R^2 es un grupo de fórmula (III)



15 En una realización, R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₄-carbonilo, alquil C₁₋₆-aril C₆₋₁₄-carbonilo, aril C₆₋₁₄-sulfonilo, alquil C₁₋₆-aril C₆₋₁₄-sulfonilo, aril C₆₋₁₄-alquil C₁₋₆-carbonilo, aril C₆₋₁₄-O-alquil C₁₋₆-carbonilo, aril C₆₋₁₄-alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-carbonilo, HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 0 a 6, un sustituyente de fórmula (V.1)

20

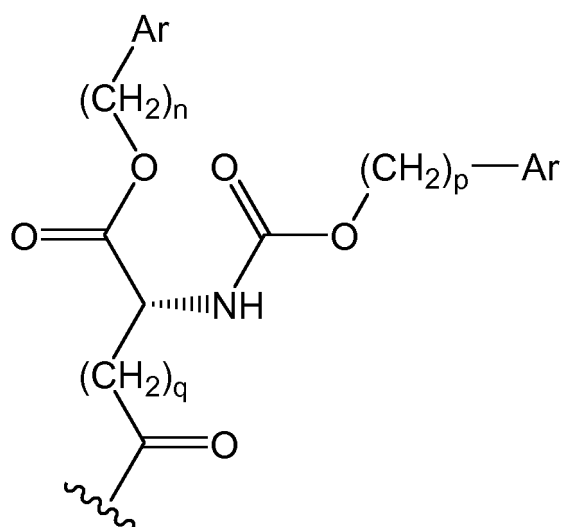


siendo Ar arilo C₆₋₁₄ y siendo n, p y q independientemente de 0 a 6, aril C₆₋₁₄-alquil C₁₋₆-O-CO-NH-alquil C₁₋₆-CO-, y aril C₆₋₁₄-sulfonilo, y alquil C₁₋₆-aril C₆₋₁₄-sulfonilo,
por lo que el alquilo y/o el arilo en R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1 a 6 halógenos y/o CN

25

Son compuestos más preferidos de la invención aquellos en donde R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-3} , lineal o ramificado, preferentemente alquil C_{3-4} -carbonilo ramificado, aril C_{6-10} -carbonilo, aril C_{6-10} -alquil C_{1-3} -carbonilo, aril C_{6-10} -O-alquil C_{1-3} -carbonilo, aril C_{6-10} -alquil C_{1-3} -O-alquil C_{1-3} -carbonilo, $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$ siendo m de 0 a 3, preferentemente de 1 a 3, mucho más preferentemente 1 o 2, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2)

30



(V.2)

en donde Ar es arilo C₆₋₁₀ y n, p y q son cada uno independientemente de 0 a 3, preferentemente n y p son cada uno independientemente 1 o 2 y q es 2 o 3, mucho más preferentemente n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3, aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₃-O-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-, aril C₆₋₁₀-sulfonilo y alquil C₁₋₃-aril C₆₋₁₀-sulfonilo.

Aún más preferentemente, R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, bencilo, benzoílo, naftilsulfonilo, metilfenilsulfonilo, isopropilcarbonilo, succinilo, bencilcarbonilo, fenoxietilcarbonilo, benciloximetilcarbonilo, bencil-O-CO-NH-CH₂-CO- y un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es fenilo, n = p = 1 y q = 2, por lo que el alquilo y/o el arilo en R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1 a 6, preferentemente 1 a 3 halógenos y/o CN.

En una realización, R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en aril C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquil C₁₋₃ sulfonilo, grupos alquilo C₁₋₃ y/o grupos alcoxi C₁₋₃; HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 0 a 6, un sustituyente de fórmula (V.1) como se ha representado anteriormente en el presente documento siendo Ar arilo C₆₋₁₄ y siendo n, p y q independientemente de 0 a 6; y un heteroarilcarbonilo que tiene un anillo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, estando el anillo del heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquenoxi C₂₋₄, halógeno y CN, por lo que el alquilo y/o el arilo en R⁸ están opcionalmente sustituidos con 1 a 6 halógenos y/o CN;

Preferentemente, R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en aril C₆₋₁₀-carbonilo, aril C₆₋₁₀-carbonilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₂ y/o grupos alcoxi C₁₋₂, lineal o ramificado, preferentemente alquil C₃₋₄-carbonilo ramificado, HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 0 a 3, preferentemente de 1 a 3, mucho más preferentemente 1 o 2, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) como se ha representado en el presente documento anteriormente en donde Ar es arilo C₆₋₁₀-arilo y n, p y q son cada uno independientemente de 0 a 3, preferentemente n y p son cada uno independientemente 1 o 2 y q es 2 o 3, mucho más preferentemente n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3, alquil C₁₋₃-sulfonil-bi-aril C₆₋₁₀-carbonilo y un heteroarilcarbonilo que tiene un anillo de 5, 6 o 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, más preferentemente 1 o 2 heteroátomos, mucho más preferentemente 1 heteroátomo, seleccionándose el uno o más heteroátomos en cada caso entre el grupo que consiste en N, O y S, preferentemente entre el grupo que consiste en N y O, mucho más preferentemente siendo N, estando el anillo del heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, alquenilo C₂₋₃, alquenoxi C₂₋₃, halógeno, en particular F y Cl, y CN, preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, F y Cl, mucho más preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y Cl.

Aún más preferentemente, R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en isopropilcarbonilo, succinilo, benzoílo, yodobenzoílo, etilfenilcarbonilo, metoxifenilcarbonilo, metilsulfonilfenilbenzoílo, naftilcarbonilo, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es fenilo, n = p = 1 y q = 2, pirazolilcarbonilo, dimetilpirazolilcarbonilo, tiofenilo, clorotiofenilo, piridilcarbonilo y quinolilcarbonilo, por lo que el alquilo, el arilo y/o el heterociclo en R⁸ están opcionalmente sustituidos con 1 a 6, preferentemente 1 a 3 halógenos y/o CN.

Para compuestos particularmente preferidos de la invención, R¹ es OH; y R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, en particular, metilo, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es fenilo, n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3, fenilalquil C₁₋₂-O-CO-NH-alquil C₁₋₂-CO- y fenil-O-alquil C₁₋₃-carbonilo, por lo que el alquilo, el arilo y/o el heterociclo en R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos y/o CN; y/o

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 1 a 3, preferentemente 1 o 2, mucho más preferentemente 2, benzoílo, metilbenzoílo, etilbenzoílo, metoxibenzoílo, etoxibenzoílo, metilsulfonilfenilbenzoílo y naftilcarbonilo, por lo que el alquilo, el arilo y/o el heterociclo en R⁸ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos y/o CN.

En el presente documento también se desvelan compuestos en donde R¹ es OH; R⁸ es H y R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, en particular, metilo, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es fenilo, n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3, fenilalquil C₁₋₂-O-CO-NH-alquil C₁₋₂-CO- y fenil-O-alquil C₁₋₃-carbonilo, por lo que el alquilo, el arilo y/o el heterociclo en R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos y/o CN. Preferentemente, el grupo R⁷ contiene al menos un anillo aromático.

Para compuestos particularmente preferidos de la invención, R¹ es OH; R⁷ es Me y R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 1 a 3, preferentemente 1 o 2, mucho más preferentemente 2, benzoílo, metilbenzoílo, etilbenzoílo, metoxibenzoílo, etoxibenzoílo, metilsulfonilfenilbenzoílo y naftilcarbonilo, por lo que el alquilo y/o el arilo en R⁸ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos y/o CN. Preferentemente, el grupo R⁸ contiene al menos un anillo aromático.

En el presente documento también se desvelan compuestos en donde R¹ es OH; R⁸ es H y R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-carbonilo, aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₃-carbonilo, aril C₆₋₁₀-O-alquil C₁₋₃-carbonilo, aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃-carbonilo, HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 0 a 3, preferentemente de 1 a 3, mucho más preferentemente 1 o 2, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es arilo C₆₋₁₀-arilo y n, p y q son cada uno independientemente de 0 a 3, preferentemente n y p son cada uno independientemente 1 o 2 y q es 2 o 3, mucho más preferentemente n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3, aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₃-O-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-, aril C₆₋₁₀-sulfonilo y alquil C₁₋₃-aril C₆₋₁₀-sulfonilo; por lo que el alquilo y/o el arilo en R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1 a 6, preferentemente 1 a 3 grupos halógeno y/o CN.

En el presente documento también se desvelan compuestos en donde R¹ es OH; R⁸ es H y R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en bencilo, benzoílo, metilbenzoílo, etilbenzoílo, metoxibenzoílo, etoxibenzoílo, metilsulfonilfenilbenzoílo, naftilcarbonilo, naftilsulfonilo, metilfenilsulfonilo, succinilo y un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es fenilo, n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3. Para R⁷ se prefieren especialmente bencilo, benzoílo, naftilsulfonilo, metilfenilsulfonilo, succinilo y un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es fenilo, n y p cada uno son iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3.

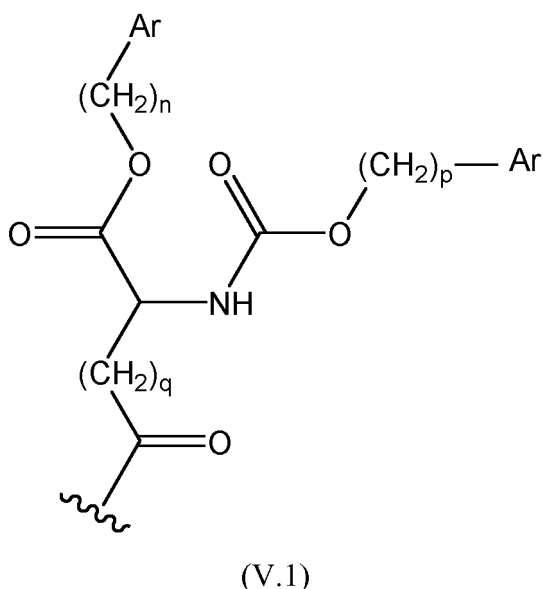
Son compuestos de la invención alternativos particularmente preferidos el grupo en el que R¹ es OH; R⁷ es Me y R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en aril C₆₋₁₀-carbonilo, aril C₆₋₁₀-carbonilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₂ y/o grupos alcoxi C₁₋₂, alquil C₃₋₄-carbonilo ramificado, HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 0 a 3, preferentemente de 1 a 3, mucho más preferentemente 1 o 2, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) como se ha representado en el presente documento anteriormente en donde Ar es arilo C₆₋₁₀-arilo y n, p y q son cada uno independientemente de 0 a 3, preferentemente n y p son cada uno independientemente 1 o 2 y q es 2 o 3, mucho más preferentemente n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3, alquil C₁₋₃-sulfonil-bi-aril C₆₋₁₀-carbonilo y un heteroarilcarbonilo que tiene un anillo de 5, 6 o 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, más preferentemente 1 o 2 heteroátomos, mucho más preferentemente 1 heteroátomo, seleccionándose el uno o más heteroátomos en cada caso entre el grupo que consiste en N, O y S, preferentemente entre el grupo que consiste en N y O, mucho más preferentemente siendo N, estando el anillo del heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, alquenilo C₂₋₃, alquenoxi C₂₋₃, halógeno, en particular F y Cl, y CN, preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, F y Cl, mucho más preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y Cl. Dentro del grupo R⁸, un grupo alquilo, arilo y/o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 6, preferentemente 1 a 3 átomos de halógeno y/o uno o más grupos CN.

Son compuestos de la invención adicionales particularmente preferidos el grupo en el que R¹ es OH; R⁷ es Me y R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en isopropilcarbonilo, succinilo, benzoílo, halobenzoílo (por ejemplo, yodobenzoílo), etilfenilcarbonilo, metoxifenilcarbonilo, metilsulfonilfenilbenzoílo, naftilcarbonilo, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es fenilo, n = p = 1 y q = 2, pirazolilcarbonilo, dimetilpirazolilcarbonilo, tiofenilo, clorotiofenilo, piridilcarbonilo y quinolilcarbonilo.

Un grupo particularmente preferido de compuestos de la invención son los compuestos de Fórmula (I) del presente documento

R¹ es OH;
R² es de acuerdo con la fórmula (III)

5 R⁷ es alquilo C₁₋₆; y
R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en aril C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre grupos alquil C₁₋₃ sulfonilo y/o grupos alquilo C₁₋₃; HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 0 a 6, un sustituyente de fórmula (V.1)



o un éster, amida, carbamato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de un éster, amida o carbamato de este tipo, y un solvato de un éster, amida, carbamato o sal de este tipo.

En un compuesto de este tipo, por ejemplo, R^7 es Me. Por ejemplo, R^7 es Me y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en aril C_{6-10} -carbonilo, aril C_{6-10} -carbonilo sustituido con 1 a 3 grupos alquil C_{1-2} sulfonilo o grupos alquilo C_{1-2} , $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$ siendo m de 0 a 3, preferentemente de 1 a 3, mucho más preferentemente 1 o 2, un resto de acuerdo con la fórmula (V.1) como se ha representado en el presente documento anteriormente en donde Ar es arilo C_{6-10} -arilo y n, p y q son cada uno independientemente de 0 a 3, preferentemente n y p son cada uno independientemente 1 o 2 y q es 2 o 3, mucho más preferentemente n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3. Dentro del grupo R^8 , un grupo alquilo, arilo y/o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 6, por ejemplo, 1 a 3 átomos de halógeno y/o uno o más grupos CN. Por ejemplo, R^7 es Me y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en succinilo, benzoílo, halobenzoílo (por ejemplo, yodobenzoílo), etilfenilcarbonilo, metilsulfonilfenilbenzoílo, naftilcarbonilo y un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es fenilo, $n = p = 1$ y $q = 2$.

9

benzoato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-ilo (Ejemplo 2);

5 4-(4-metanosulfonilfenil)benzoato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-ilo (Ejemplo 12);

10 benzoato de (2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metil-4-(N-metilnaftaleno-2-sulfonamido)oxan-3-ilo (Ejemplo 13);

15 4-yodobenzoato de {2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-ilo (Ejemplo 14);

20 (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il (2R)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]pentanodioato de 1-bencilo (Ejemplo 15);

ácido 4-[[[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il]oxi]-4-oxobutanoico (Ejemplo 17);

25 piridina-3-carboxilato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-ilo (Ejemplo 19);

30 2,5-dimetilpirazol-3-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 20);

35 5-clorotiofeno-2-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 21);

40 4-etilbenzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 22);

4-metoxibenzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 23);

45 naftaleno-2-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 24);

50 quinolina-3-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 25);

55 2-metilpropanoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 31);

mucho más preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en

60 benzoato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-ilo (Ejemplo 2);

65 4-(4-metanosulfonilfenil)benzoato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-ilo (Ejemplo 12);

(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il]amino]pentanodioato de 1-bencilo (Ejemplo 15);

5 ácido 4-[[[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il]oxi]-4-oxobutanoico (Ejemplo 17);

10 4-etilbenzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 22);

15 naftaleno-2-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 24);

En el presente documento también se desvelan los siguientes compuestos:

20 (2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-11-[[[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi]-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1);

morfolina-4-carboxilato de (3aR,4R,7R,8S,9S,10R,11S,13R,16R,16aR)-10-[[[(2S,3R,4S,6R)-3-(benzoiloxi)-4-(dimetilamino)-6-metiloxan-2-il]oxi]-4-etil-11-hidroxi-3a,7,9,11,13,15,16-heptametil-2,6-dioxo-tetradecahidro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-c]1-oxa-6-azaciclopentadecan-8-ilo (Ejemplo 3);

25 benzoato de (2S,3R,4S,6R)-2-[[[(3aR,4R,7R,8S,9S,10R,11S,13R,16R,16aR)-8-[(bencilcarbamoil)oxi]-4-etil-11-hidroxi-3a,7,9,11,13,15,16-heptametil-2,6-dioxo-tetradecahidro-2H-[1,3]dioxolo[4,5-c]1-oxa-6-azaciclopentadecan-10-il]oxi]-4-(dimetilamino)-6-metiloxan-3-ilo (Ejemplo 4);

30 (2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-11-[[[(2S,3R,4S,6R)-4-[bencil(metil)amino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[[[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi]-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 5);

35 N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[[[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi]-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-N-metilbenzamida (Ejemplo 6);

40 N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-N-metilbenzamida (Ejemplo 7);

N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[[[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi]-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida (Ejemplo 8);

45 N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida (Ejemplo 9);

50 N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[[[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi]-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-N,4-dimetilbenceno-1-sulfonamida (Ejemplo 10);

55 benzoato de (2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3R,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-4,13-bis(acetiloxi)-2-etil-3-10-dihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-4-(dimetilamino)-6-metiloxano-3-ilo (Ejemplo 11);

(2R)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-4-[[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il](metil)carbamoil]butanoato de bencilo (Ejemplo 16);

60 ácido 3-[[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il](metil)carbamoil]propanoico (Ejemplo 18); y

65 2-benciloxi-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-N-

metil-acetamida (Ejemplo 26);

N-[2-[[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-metil-amino]-2-oxo-etil]carbamato de bencilo (Ejemplo 27);

N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-N-metil-3-fenoxi-propanamida (Ejemplo 28);

N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-N-metil-2-fenil-acetamida (Ejemplo 29);

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 30);

Como se ha mencionado anteriormente, los presentes inventores han descubierto que los compuestos de la invención tienen buena actividad en un modelo de regeneración epitelial de las vías respiratorias humanas y tienen actividad antimicrobiana reducida en un panel de ensayos contra diversas bacterias. Existen diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* de la función de barrera epitelial que pueden usarse para evaluar los compuestos de la invención. Los ensayos *in vivo* incluyen la exposición al agente patógeno SO₂, la exposición a rhamnolípidos y la exposición a traumatismo hiperbárico. Un compuesto de la invención se ha sometido a ensayo *in vivo* en un experimento de exposición a SO₂ y se descubrió que el compuesto proporciona un efecto significativo en la protección de la función de barrera epitelial pulmonar.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son eficaces en el tratamiento de una enfermedad o afección que es provocada por un defecto en las células o el tejido epiteliales, o una enfermedad o afección que se beneficia de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial. La enfermedad o afección puede ser una enfermedad de las vías respiratorias y el tejido epitelial puede estar en el tejido epitelial del tracto respiratorio, particularmente una parte del tracto respiratorio seleccionada entre el grupo que consiste en nariz, cavidad nasal, senos paranasales, laringe, tráquea, bronquios, bronquiolos, vías aéreas terminales y alveolos.

Los compuestos o composiciones de acuerdo con la invención son eficaces en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias congénitas, crónicas, persistentes o prolongadas. Por ejemplo, son eficaces en el tratamiento de afecciones que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), bronquiectasia no FQ, rinosinusitis crónica, panbronquiolititis difusa (PBD), bronquitis crónica, bronquiolititis obliterante con neumonía organizada (BONO) primaria o secundaria a la quimioterapia o al estado postrasplante, síndrome de dificultad respiratoria infantil (SDRI) y su complicación a largo plazo, displasia broncopulmonar, depresión y/o deficiencia respiratoria neuromuscular, neumonía (particularmente neumonía adquirida en la comunidad) y afecciones provocadas por y asociadas al Virus Respiratorio Sincitial (VRS) y virus relacionados, por ejemplo, el metaneumovirus humano, tales como la sibilancia infantil crónica y la hiperreactividad bronquial asociada al asma infantil.

El compuesto o composición de acuerdo con la invención también es eficaz en la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial en muchas enfermedades y trastornos habitualmente asociados a inflamación, seleccionándose preferentemente dichas enfermedades entre el grupo que consiste en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

La invención también proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de cualquier enfermedad o afección como se menciona en el presente documento, que comprende administrar al sujeto (por ejemplo, un mamífero, normalmente un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la invención.

Dependiendo de los sustituyentes presentes en los compuestos de fórmula (I), los compuestos pueden formar ésteres, amidas, carbamatos y/o sales. Las sales y solvatos de compuestos de fórmula (I) que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en donde un contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, están dentro del alcance de la presente invención sales y solvatos que tienen disolventes asociados o contraiones no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sus ésteres, amidas o carbamatos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen aquellas formadas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos de acuerdo con la invención incluyen aquellas formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos, o con ácidos sulfónicos

- orgánicos, tales como ácidos alquil-(C₁-C₄)- o aril-sulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, acético, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, perclórico, fumárico, maleico, glicólico, láctico, salicílico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, ascórbico, málico, ftálico, aspártico y glutámico, lisina y arginina. Otros ácidos tales como el oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticas aceptables.
- 10 Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, por ejemplo, las de potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, por ejemplo, diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, morfina, tiomorfina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquilamina inferior, por ejemplo, etil-, *terc*-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetil-propilamina o una mono-, di- o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina. Pueden formarse además las sales internas correspondientes.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener un grupo adecuado convertido en un éster, una amida o un carbamato. Por tanto, los grupos éster y amida habituales formados a partir de un grupo ácido en el compuesto de fórmula (I) incluyen -COOR^B, -CONR^B₂, -SO₂.OR^B o -SO₂.NR^B₂, mientras que los grupos éster y amida y carbamato habituales formados a partir de un grupo -OH o -NHR^B en el compuesto de fórmula (I) incluye -O.CO.R^B, -NR^B.CO.R^B, -NR^B.CO₂R^B -O.SO₂R^B y -NR^B.SO₂R^B, en donde cada R^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno. Preferentemente, cada R^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄. Por ejemplo, en los compuestos de fórmula (I), uno o más de los grupos OH que están presentes cuando uno o más de entre R³, R⁴ y R⁵ son H pueden convertirse en un éster de fórmula -O.CO.R^B; es decir, que el compuesto tendría uno o más de entre R³, R⁴ y R⁵ representados por CO.R^B, siendo R^B como se ha proporcionado inmediatamente antes.
- 20 25 Un compuesto que, tras la administración al receptor, es capaz de convertirse en un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o un metabolito activo o resto del mismo, se conoce como un "profármaco". Un profármaco puede, por ejemplo, convertirse dentro del cuerpo, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Determinados ésteres, amidas y carbamatos descritos anteriormente pueden ser profármacos. Se describen profármacos farmacéuticamente aceptables en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de la Serie del Simposio A. C. S. (1976); *"Design of Prodrugs"* ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.
- 30 35 Los expertos en el arte de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o en los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato".
- Las siguientes definiciones se aplican a los términos como se usan en la totalidad de la presente memoria descriptiva, a menos que se limite de otra forma en los casos específicos.
- 40 45 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa grupos hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. Entre los grupos alquilo no ramificados, se prefieren los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo. Entre los grupos alquilo ramificados, pueden mencionarse los grupos t-butilo, i-butilo, 1-etilpropilo y 1-etilbutilo.
- 50 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" significa el grupo O-alquilo, donde "alquilo" se usa como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen los grupos metoxi y etoxi. Otros ejemplos incluyen propoxi y butoxi.
- 55 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" significa grupos hidrocarbonados insaturados de cadena tanto lineal como ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo.
- 60 Como se usa en el presente documento, el término "alquino" significa grupos hidrocarbonados insaturados de cadena tanto lineal como ramificada con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Los grupos alquino preferidos incluyen etinil 1-propinilo y 2-propinilo.
- 65 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa un grupo saturado en un sistema de anillo. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico. Un grupo bicíclico puede, por ejemplo, ser condensado o unido. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Otros ejemplos

de grupos cicloalquilo monocíclicos son ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen biciclo[2.2.1]hept-2-ilo. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es monocíclico.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" significa un grupo carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Puede unirse un grupo naftilo a través de la posición 1 o 2. En un grupo aromático bicíclico, uno de los anillos puede, por ejemplo, estar parcialmente saturado. Los ejemplos de dichos grupos incluyen indanilo y tetrahidronaftilo. Específicamente, el término arilo C₅₋₁₀ se usa en el presente documento para indicar un grupo que comprende de 5 a 10 átomos de carbono en un grupo aromático monocíclico o bicíclico. Un grupo arilo C₅₋₁₀ particularmente preferido es fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren particularmente flúor, cloro y bromo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" significa un grupo cíclico aromático o no aromático de átomos de carbono en donde uno a tres de los átomos de carbono se reemplazan por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Un grupo heterociclilo puede ser, por ejemplo, monocíclico o bicíclico. En un grupo heterociclilo bicíclico puede haber uno o más heteroátomos en cada anillo o solo en uno de los anillos. Un heteroátomo es preferentemente O o N. Los grupos heterociclilo que contienen un átomo de nitrógeno adecuado incluyen los N-óxidos correspondientes.

Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos monocíclicos (también denominados anillos de heterocicloalquilo monocíclicos) incluyen aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azepanilo.

Los ejemplos de grupos heterociclilo bicíclicos en los que uno de los anillos no es aromático incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolilo y benzoazepanilo.

Los ejemplos de grupos heterociclilo aromáticos monocíclicos (también conocidos como grupos heteroarilo monocíclicos) incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo.

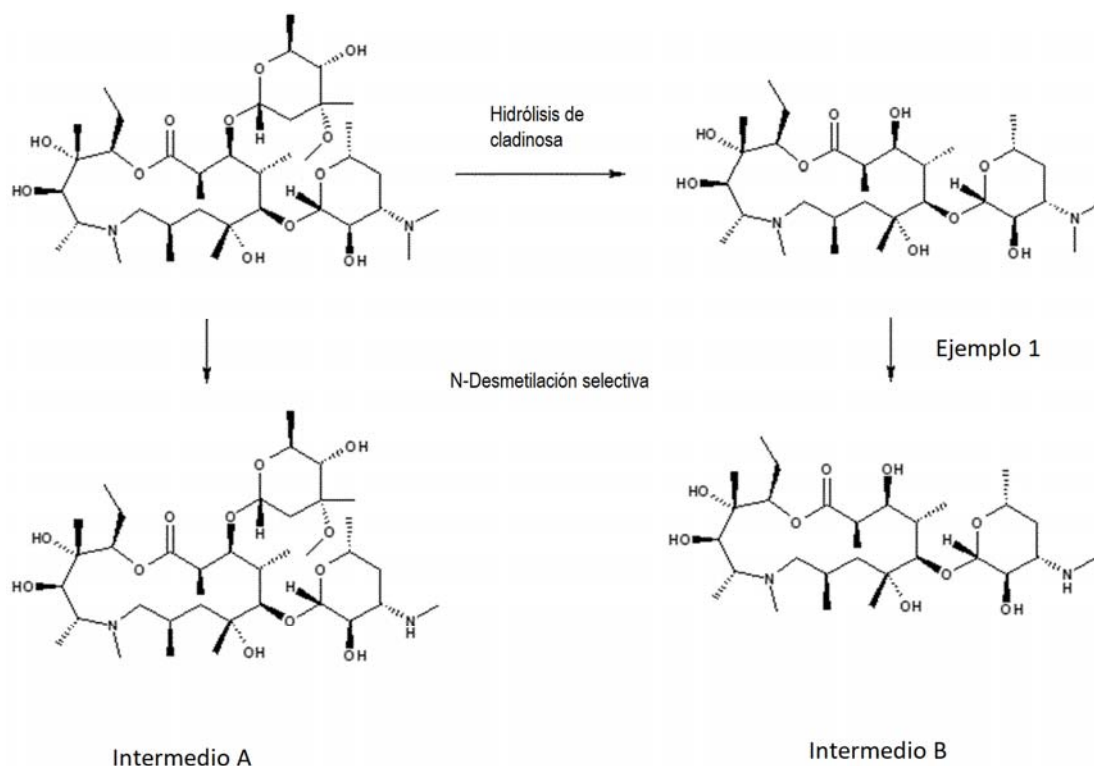
Los ejemplos de grupos heterociclilo aromáticos bicíclicos (también conocidos como grupos heteroarilo bicíclicos) incluyen quinoxalinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, oxazolil[4,5-b]piridililo, piridopirimidinilo, isoquinolinilo y benzodroxazol.

Los ejemplos de grupos heterociclilo preferidos incluyen piperidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, piridilo, pirimidinilo e indolilo. Los grupos heterociclilo preferidos también incluyen tienilo, tiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo e imidazolilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo unido a través del grupo alquilo, entendiéndose que "cicloalquilo" y "alquilo" tienen los significados esbozados anteriormente.

Los compuestos de la invención contienen varios centros quirales (asimétricos) y las moléculas en su conjunto son quirales. Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros) y mezclas de éstos están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. La azitromicina está ampliamente disponible en fuentes comerciales, incluyendo Sigma-Aldrich. El intermediario clave Azitromicina Descladinosa (Ejemplo 1) puede prepararse mediante hidrólisis ácida selectiva de Azitromicina usando metanol HCl (ac), siguiendo un protocolo publicado como se muestra en el Esquema 1. Los intermediarios clave Azitromicina desmetilada (Intermedio A) y Azitromicina Descladinosa desmetilada (Intermedio B) pueden prepararse mediante N-desmetilación usando yodo y NaOAc en MeOH o iPrOH, cuyo método se expone en el documento US 3.725.385 y también se describe en *European Journal of Medicinal Chemistry* 49 (2012) 365-378, entrada 5.1.3. Eso también se muestra en el Esquema 1:



Esquema 1

Los intermedios avanzados que se muestran en el Esquema 1 pueden derivatizarse a compuestos de la invención usando técnicas de acoplamiento convencionales.

5

Los compuestos de la invención son útiles como medicamentos. En particular, son útiles como medicamentos para el tratamiento de una enfermedad o afección que es provocada por un defecto en las células o el tejido epiteliales, o una enfermedad o afección que se beneficia de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial. La enfermedad o afección puede ser una enfermedad de las vías respiratorias y el tejido epitelial puede estar en el tejido epitelial del tracto respiratorio, particularmente una parte del tracto respiratorio seleccionada entre el grupo que consiste en, nariz, cavidad nasal, senos paranasales, laringe, tráquea, bronquios, bronquiolos, vías aéreas terminales y alveolos.

10

Los compuestos o composiciones de acuerdo con la invención son útiles como medicamentos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias congénitas, crónicas, persistentes o prolongadas. Por ejemplo, son eficaces en el tratamiento de afecciones que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), bronquiectasia no FQ, rinosinusitis crónica, panbronquiolitis difusa (PBD), bronquitis crónica, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) primaria o secundaria a la quimioterapia o al estado postrasplante, síndrome de dificultad respiratoria infantil (SDRI) y su complicación a largo plazo, displasia broncopulmonar, depresión y/o deficiencia respiratoria neuromuscular, neumonía (particularmente neumonía adquirida en la comunidad) y afecciones provocadas por y asociadas al Virus Respiratorio Sincitial (VRS) y virus relacionados, por ejemplo, el metaneumovirus humano, tales como la sibilancia infantil crónica y la hiperreactividad bronquial asociada al asma infantil.

20

Los compuestos de la invención son útiles como medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y trastornos habitualmente asociados a inflamación que se benefician de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial, seleccionándose preferentemente dichas enfermedades entre el grupo que consiste en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

25

30

La invención también proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección que es provocada por un defecto en las células o el tejido epiteliales, o una enfermedad o afección que se beneficia de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial. Las afecciones y enfermedades que pueden tratarse

mediante el método de la invención son preferentemente las descritas anteriormente. La invención también proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de afecciones asociadas a inflamación que se benefician de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial. Dichas afecciones y enfermedades son preferentemente las descritas anteriormente.

5 La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección que es provocada por un defecto en las células o el tejido epiteliales, o una enfermedad o afección que se beneficia de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial. Las afecciones y enfermedades que pueden tratarse son preferentemente las descritas
10 anteriormente. La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de afecciones asociadas a inflamación que se benefician de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial. Dichas afecciones y enfermedades son preferentemente las descritas anteriormente.

15 La cantidad de principio activo que se necesita para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del sujeto y la función renal y hepática del sujeto, y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando, así como su gravedad. Un médico, veterinario o clínico experto habitual puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la evolución de la
20 afección.

Determinados compuestos de la invención tienen mejor biodisponibilidad oral que otros. Un compuesto con una biodisponibilidad particularmente buena (particularmente una biodisponibilidad oral) es especialmente útil en el tratamiento de afecciones que son adecuadas para el tratamiento mediante entrega sistémica de fármacos. Un
25 compuesto con una biodisponibilidad peor, por otro lado, se presta a la entrega tópica (y los efectos secundarios sistémicos se minimizarán por la baja biodisponibilidad) y, por tanto, al tratamiento de afecciones que son adecuadas para el tratamiento mediante entrega tópica de fármacos (por ejemplo, mediante inhalación o mediante aplicación dérmica, bucal, sublingual o intraocular).

30 Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día y mucho más preferentemente de 0,1 a 5,0 mg/kg/día, para seres humanos adultos. La dosis diaria habitual es, por tanto, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, preferentemente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente
35 500 mg de principio activo, por ejemplo, de 50 mg a 500 mg, por ejemplo, de 100 mg a 400 mg, por ejemplo, de 200 mg a 300 mg, por ejemplo, 250 mg del principio activo. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades individuales que contienen 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 200, 250 o 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se trata.

40 Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos preferidos para la presente invención pueden administrarse en forma
45 intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de vías transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para su administración en forma de un sistema de entrega transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a largo de la pauta de dosificación.

50 Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible que esté presente en una formulación o composición farmacéutica. En consecuencia, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en el presente documento como materiales "de vehículo"). Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de una formulación farmacéutica como se describe a
55 continuación.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa (bolo o infusión) e intraarticular), por
60 inhalación (incluyendo polvos de partículas finas o nieblas que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medidas, nebulizadores o insufladores), rectal, intraperitoneal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y el trastorno del receptor.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse
65 mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las

formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, después, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada. Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas, obleas, píldoras o comprimidos, conteniendo, cada uno, una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, por ejemplo, en forma de elixires, tinturas, suspensiones o jarabes; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, tensioactivo o dispersante. Pueden prepararse comprimidos moldeados mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse de manera de proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos. Los presentes compuestos pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos, o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también pueden administrarse liposómicamente.

Las composiciones de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los compuestos de fórmula (I) también pueden entregarse a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos obtenidos por compresión o los comprimidos liofilizados son formas de ejemplo que pueden usarse. Las composiciones de ejemplo incluyen aquellas que formulan el presente compuesto o los presentes compuestos con diluyentes de disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también pueden incluirse excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carboxipol 934). También pueden añadirse lubricantes, sustancias de deslizamiento, aromas, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso. Los lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco oral pueden combinarse con cualquier vehículo inerte, oral, atóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiera solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las composiciones de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes atóxicos adecuados parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión, incluyendo monoglicéridos y diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico o Cremaphor.

Las composiciones de ejemplo para administración nasal, en aerosol o por inhalación incluyen soluciones en solución salina, que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse en forma de un supositorio con los vehículos

habituales tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicol. Dichos vehículos son normalmente sólidos a temperaturas normales, pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las formulaciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o por vía sublingual, incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el principio activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica. Las composiciones ilustrativas para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis eficaz, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Aunque puede usarse un compuesto de la invención como el único principio activo en un medicamento, también es posible que el compuesto se use en combinación con uno o más agentes activos adicionales. Dichos agentes activos adicionales pueden ser compuestos adicionales de acuerdo con la invención, o pueden ser agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo, un compuesto adicional útil en el tratamiento de una afección o enfermedad respiratoria, por ejemplo, un compuesto útil en el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la fibrosis quística (FQ). Los compuestos útiles en el tratamiento del asma incluyen corticoesteroides inhalados (por ejemplo, fluticasona (Flonase, Flovent HFA), budesonida (Pulmicort Flexhaler, Rhinocort), flunisolida (Aerospan HFA), ciclesonida (Alvesco, Omnaris, Zetonna), beclometasona (Qnasl, Qvar), mometasona (Asmanex) o furoato de fluticasona (Arnuity Elipita)), modificadores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast (Singulair), zafirlukast (Accolate) o zileuton (Zyflo); agonistas beta de acción prolongada (por ejemplo, salmeterol (Serevent) o formoterol (Foradil, Perforomist); inhaladores de combinación (por ejemplo, fluticasona-salmeterol (Advair Diskus/Seretide), budesonida-formoterol (Symbicort) o formoterol-mometasona (Dulera) que contienen un agonista beta de acción prolongada junto con un corticoesteroide); teofilina (por ejemplo, Theo-24 o Elixophyllin), agonistas beta de acción corta (por ejemplo, albuterol (ProAir HFA, Ventolin HFA, otros) y levalbuterol (Xopenex)), ipratropio (Atrovent) o corticoesteroides orales o intravenosos (por ejemplo, prednisona o metilprednisolona).

Los compuestos útiles en el tratamiento de la EPOC incluyen broncodilatadores de acción corta (por ejemplo, albuterol (ProAir HFA, Ventolin HFA, otros), levalbuterol (Xopenex) e ipratropio (Atrovent)), broncodilatadores de acción prolongada (incluyendo tiotropio (Spiriva), salmeterol (Serevent), formoterol (Foradil, Perforomist), arformoterol (Brovana), indacaterol (Arcapta) y aclidinio (Tudorza)), esteroides inhalados (incluyendo fluticasona (Flovent) y budesonida (Pulmicort)), inhaladores combinados (por ejemplo, que combinan broncodilatadores y esteroides inhalados, por ejemplo, salmeterol y fluticasona (Advair) y formoterol y budesonida (Symbicort)), esteroides orales, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (por ejemplo, roflumilast (Daliresp)), teofilina y antibióticos.

Los compuestos útiles en el tratamiento de la FQ incluyen antibióticos, mucolíticos, broncodilatadores y enzimas pancreáticas orales.

Si el compuesto de la invención ha de usarse para el tratamiento de una afección asociada a la inflamación que se beneficia de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial, entonces el agente activo adicional se selecciona entre los agentes adecuados para la afección en cuestión. Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como se determine de otro modo por un experto habitual en la materia.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos

Métodos generales

La cromatografía preparativa de fase inversa se realizó en X-bridge, C18 preparativa (5 μ m), gradiente de bicarbonato de amonio/acetonitrilo 50 mM. Todos los compuestos se analizaron mediante HPLC analítica/CLEM. El análisis se realizó usando un Cromatógrafo de líquidos/Detector selectivo de masas (DSM) Agilent Serie 1100 (Cuadrupolo simple) equipado con una interfaz de electronebulización y un detector de matriz de diodos UV. Los compuestos preparados recibieron nombres IUPAC obtenidos a partir del software Marvin Sketch 5.2.6.

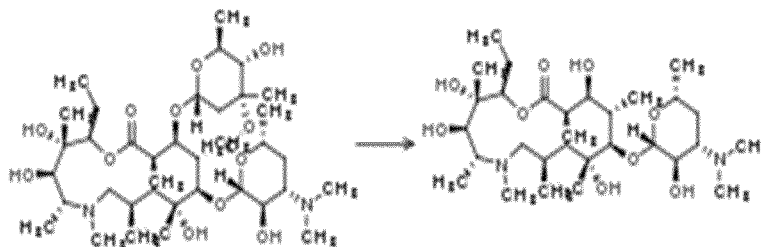
Los materiales de partida se obtuvieron de fuentes convencionales fácilmente disponibles.

Para todos los compuestos EM/IEN, la ionización positiva proporciona $[M+H]^+$. El rendimiento de las transformaciones

se omite debido a que refleja más el trabajo de purificación que el rendimiento en la transformación en el producto deseado. El rendimiento aislado de cada uno de los compuestos supera los 50 mg deseados con algunas excepciones.

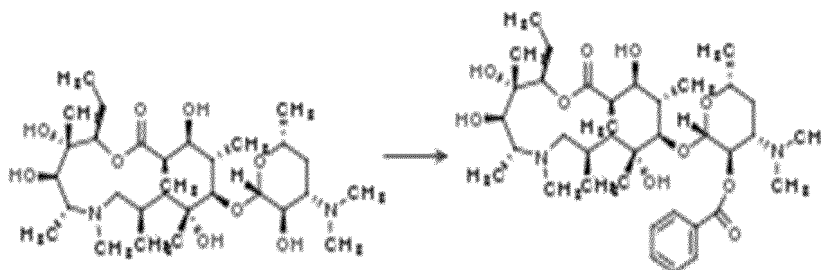
Ejemplo 1 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: Azitromicina Descladinosa:

((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona)



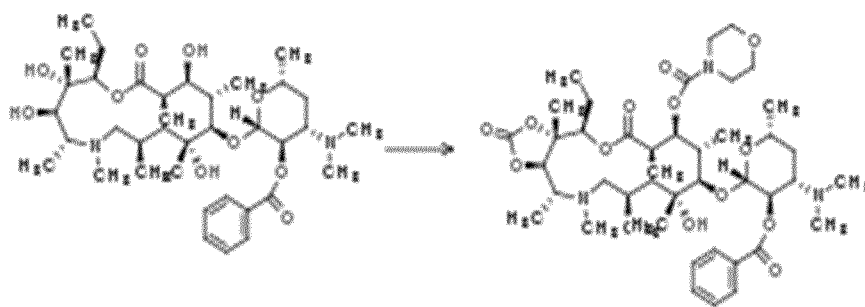
A una solución de azitromicina ((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona) (10 g, 13,35 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió HCl (1 M) hasta que el pH se estabilizó a 1,25 y la solución resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se ajustó nuevamente el pH de la muestra, pero usando NaOH (1 M) a pH 10,75. La mezcla se agitó durante 1 h y se repartió entre NaHCO₃ (5 %) y DCM. La fase acuosa se lavó con una segunda porción de DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida proporcionando el producto en forma de una espuma de color blanco. Una muestra se purificó mediante cromatografía de sílice en fase lineal (DCM a metanol al 5 % en DCM, trietilamina al 0,1 % añadida a la fase móvil)

Ejemplo 2: benzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



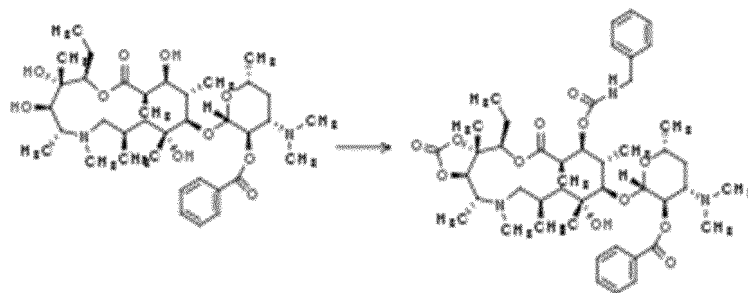
A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (0,5 g, 0,8500 mmol) y trietilamina (428,2 mg, 4,23 mmol) en DCM (5 ml), enfriada en hielo, se le añadió cloruro de benzoilo (356,9 mg, 2,54 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. Después de 3 días, se obtuvo una buena conversión en el producto benzoilado deseado y la mezcla se repartió entre DCM y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una espuma de color blanco. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (véase la información general)

Ejemplo 3 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: morfolina-4-carboxilato de [(1R,2R,5R,7R,8R,9S,10S,11R,14R,15R)-8-[(2S,3R,4S,6R)-3-benzoiloxi-4-(dimetilamino)-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-14-etil-7-hidroxi-2,3,5,7,9,11,15-heptametil-12,17-dioxo-13,16,18-trioxa-3-azabicyclo[13.3.0]octadecan-10-ilo]



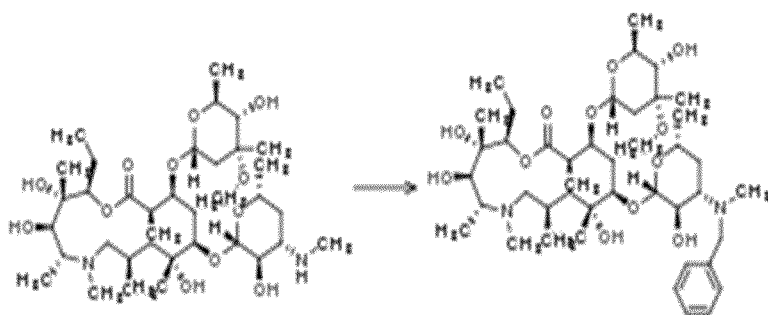
Se mezcló benzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahydroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 2) (250 mg, 0,3600 mmol) con carbonildiimidazol (466,73 mg, 2,88 mmol) y trietilamina (291,27 mg, 2,88 mmol) en THF (2,5 ml). Después de agitar durante 2 días, el producto intermedio se aisló repartiendo entre DCM y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase de DCM se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadió DMF (1 ml) seguida de morfolina (37,61 mg, 0,4300 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (65,73 mg, 0,4300 mmol). Cuando no quedó material de partida, el material se repartió nuevamente entre DCM y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase de DCM se secó nuevamente sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en acetonitrilo y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones limpias se concentraron y se liofilizaron a un sólido.

Ejemplo 4 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: benzoato de [(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(1R,2R,5R,7R,8R,9S,10S,11R,14R,15R)-10-(bencilcarbamoilo)xi]-14-etil-7-hidroxi-2,3,5,7,9,11,15-heptametil-12,17-dioxo-13,16,18-trioxa-3-azabicyclo[13.3.0]octadecan-8-il]oxi]-4-(dimetilamino)-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



Se mezcló benzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahydroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 2) (250 mg, 0,3600 mmol) con carbonildiimidazol (466,73 mg, 2,88 mmol) y trietilamina (291,27 mg, 2,88 mmol) en THF (2,5 ml). Después de agitar durante 2 días, el producto intermedio se aisló repartiendo entre DCM y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase de DCM se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadió DMF (1 ml) seguida de bencilamina (46,26 mg, 0,4300 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (65,73 mg, 0,4300 mmol). Cuando no quedó material de partida, el material se repartió nuevamente entre DCM y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase de DCM se secó nuevamente sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en acetonitrilo y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones limpias se concentraron y se liofilizaron a un sólido.

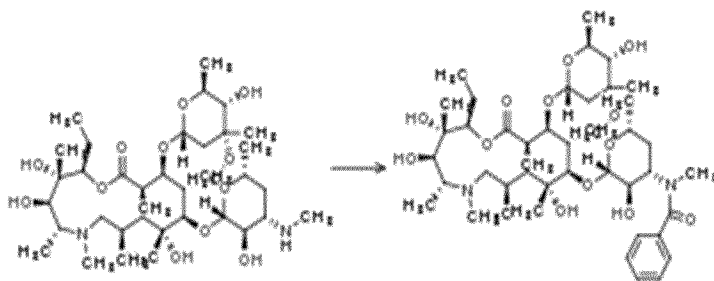
Ejemplo 5 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[bencilo(metil)amino]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona



El **Intermedio A** es (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-tetrahidropiran-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona. Ese compuesto se preparó mediante N-desmetilación de azitromicina usando el método que se expone en el documento US 3.725.385, también descrito en *European Journal of Medicinal Chemistry* 49 (2012) 365-378, entrada 5.1.3.

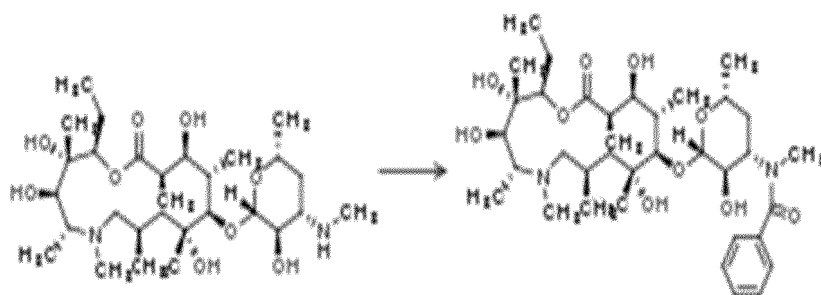
Se añadió bromuro de bencilo (43,63 mg, 0,2600 mmol) a una mezcla de ((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-tetrahidropiran-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (**Intermedio A**) (125 mg, 0,1700 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (32,97 mg, 0,2600 mmol) en IPA (1 ml). Cuando no se observó material de partida, la reacción se repartió entre DCM y solución de hidrogenocarbonato de sodio. El DCM se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo y se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron seguido de liofilización para obtener el producto en forma de un sólido.

Ejemplo 6 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiltetrahidropiran-4-il]-N-metil-benzamida



Se añadió cloruro de benzoilo (27,83 mg, 0,2000 mmol) a una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-tetrahidropiran-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (97 mg, 0,1300 mmol) (**Intermedio A**) e hidrogenocarbonato de sodio (16,63 mg, 0,2000 mmol) en IPA (1 ml). Cuando no quedó material de partida, la mezcla se repartió entre hidrogenocarbonato de sodio saturado y DCM. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetonitrilo y se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). La concentración y la liofilización proporcionaron el producto en forma de un sólido.

Ejemplo 7 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-N-metil-benzamida



El **Intermedio B** es (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.

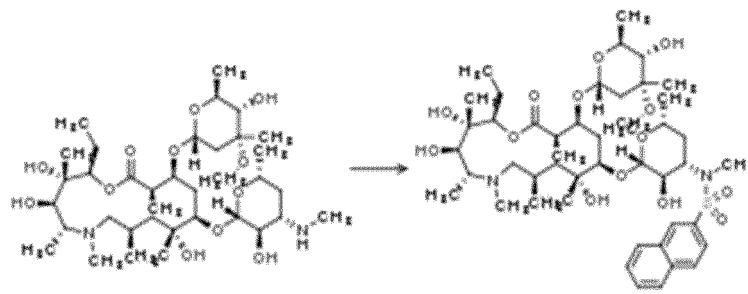
5 Ese compuesto se preparó mediante N-desmetilación de azitromicina descladinosa (Ejemplo 1) usando el método que se expone en el documento US 3.725.385, también descrito en *European Journal of Medicinal Chemistry* 49 (2012) 365-378, entrada 5.1.3.

Se añadió cloruro de benzoilo (20,96 mg, 0,1500 mmol) a una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (**Intermedio B**) (57,33 mg, 0,1000 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (12,53 mg, 0,1500 mmol) en IPA (1,25 ml). Cuando no quedó material de partida, la mezcla se repartió entre hidrogenocarbonato de sodio saturado y DCM. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetonitrilo y se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales).

15 La concentración y la liofilización proporcionaron el producto en forma de un sólido.

Ejemplo 8 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-N-metil-naftaleno-2-sulfonamida

20

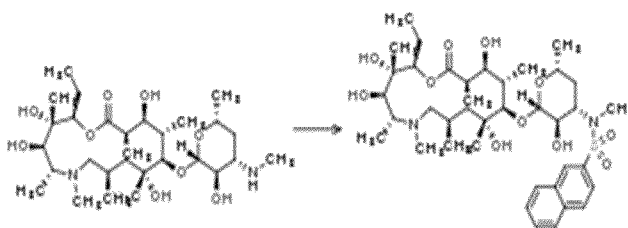


A (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-tetrahidropiran-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (**Intermedio A**) (195 mg, 0,2700 mmol) 200 mg (que contenía aproximadamente un 50 % del material de partida deseado, así como el material no desmetilado), hidrogenocarbonato de sodio (33,43 mg, 0,4000 mmol) y cloruro de 2-naftalenosulfonilo (90,21 mg, 0,4000 mmol) se les añadieron THF (1 ml) e IPA (1 ml). La reacción se agitó durante la noche y se obtuvo una buena conversión en el producto deseado.

30 La reacción se trató mediante la adición de DCM y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se recogió y se concentró a un aceite de color amarillo. El producto en bruto se disolvió en aproximadamente 4 ml de ACN y se filtró y se cromatografió en CL preparativa (véase la información general) para proporcionar fracciones de producto puro que se concentraron y liofilizaron en un material sólido.

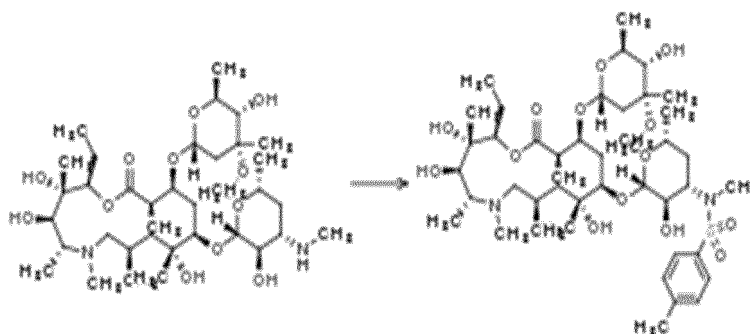
Ejemplo 9 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-11-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-N-metil-naftaleno-2-sulfonamida

35



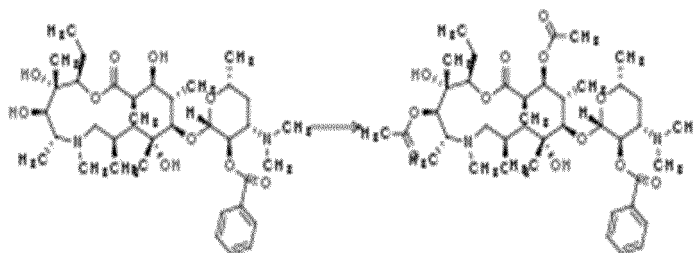
A (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahydroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (**Intermedio B**) (175 mg, 0,3000 mmol) (que contiene aproximadamente el 50 % del material de partida deseado, así como el material no desmetilado), hidrogenocarbonato de sodio (38,24 mg, 0,4600 mmol) y cloruro de 2-naftalenosulfonilo (103,17 mg, 0,4600 mmol) se les añadió IPA (2 ml). La reacción se agitó durante una noche. La reacción se trató mediante la adición de DCM y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se recogió y se concentró. El producto en bruto se disolvió en aproximadamente 4 ml de ACN y se filtró y se separó en CL preparativa (véase la información general) para proporcionar fracciones de producto puro que se concentraron y liofilizaron en un material sólido.

Ejemplo 10 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-N,4-dimetil-bencenosulfonamida



A (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-tetrahidropiran-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (**Intermedio A**) (199,98 mg, 0,2700 mmol) (que contenía aproximadamente un 50 % del material de partida deseado, así como el material no desmetilado), hidrogenocarbonato de sodio (34,29 mg, 0,4100 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (77,81 mg, 0,4100 mmol) se les añadió IPA (2 ml). La reacción se agitó durante la noche (la conversión y la pureza no fueron tan buenas como las del análogo de 2-naftilo). La reacción se trató mediante la adición de DCM y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se recogió y se concentró. El producto en bruto se disolvió en aproximadamente 4 ml de ACN y se filtró y se separó en CL preparativa (véase la información general) para proporcionar fracciones de producto puro que se concentraron y liofilizaron en un material sólido.

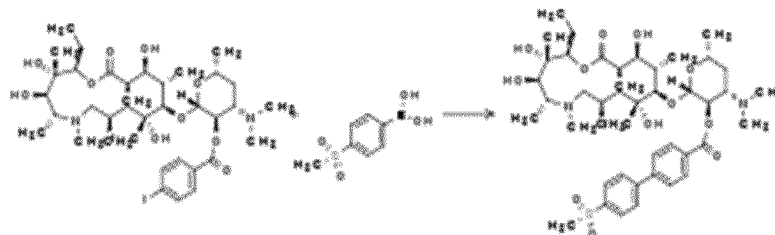
Ejemplo 11 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: benzoato de [(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-4,13-diacetoxi-2-etil-3,10-dihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-4-(dimetilamino)-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



A una solución de benzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahydroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]

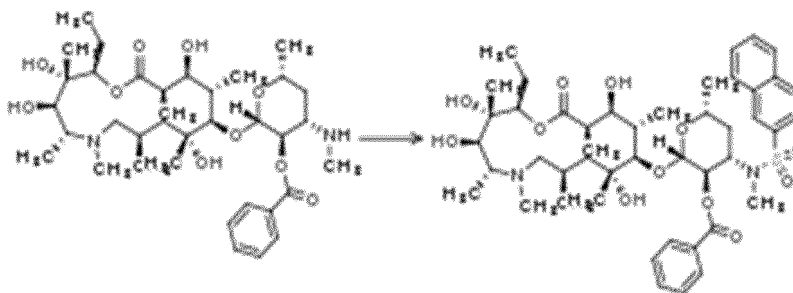
(Ejemplo 2) (200 mg, 0,2900 mmol) en DCM (2 ml), se le añadieron anhídrido acético (146,91 mg, 1,44 mmol) y piridina (113,82 mg, 1,44 mmol). La mezcla se agitó hasta que el producto principal fue el diacetilado. La mezcla se trató mediante la adición de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio aproximadamente al mismo volumen que la mezcla de reacción. La fase orgánica se concentró y se disolvió en acetonitrilo (aproximadamente 4 ml). La solución se filtró y se purificó en cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones limpias se recogieron y se concentraron a presión reducida y se liofilizaron para proporcionar el producto en forma de un sólido.

Ejemplo 12: 4-(4-metilsulfonilfenil)benzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



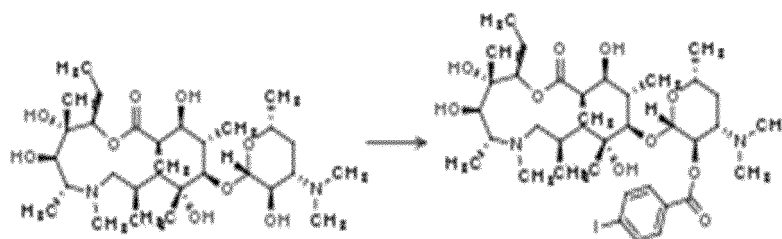
A una mezcla inerte (lavada abundantemente con nitrógeno) de 4-yodobenzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 14) (200 mg, 0,2400 mmol), carbonato de potasio (101,05 mg, 0,7300 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,55 mg, 0,0100 mmol) y ácido (4-metilsulfonilfenil)borónico (73,12 mg, 0,3700 mmol) se le añadió agua 0,2 ml y DME (2 ml). La mezcla se calentó a 60 grados. Cuando no quedaba material de partida, la reacción se trató repartiendo entre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y DCM. La fase de DCM se concentró y la mezcla se disolvió en acetonitrilo, se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones limpias se concentraron y se liofilizaron para proporcionar el producto en forma de un sólido.

Ejemplo 13: benzoato de [(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-4-[metil(2-naftilsulfonil)amino]tetrahidropiran-3-ilo]



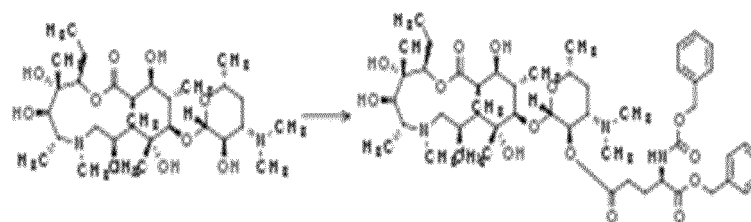
Se mezcló benzoato de [(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-3-ilo] (Ejemplo 2) (150 mg, 0,2200 mmol) con cloruro de 2-naftalenosulfonilo (59,93 mg, 0,2600 mmol) en IPA (1,5 ml). Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (24,06 mg, 0,2900 mmol) en forma de un neutralizante de ácidos. La reacción fue muy rápida y después de aproximadamente 30 min la mezcla se repartió entre DCM y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se concentró y se diluyó con acetonitrilo. La mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (véase la información general). Las fracciones limpias se concentraron y se liofilizaron para proporcionar el producto en forma de un sólido.

Ejemplo 14: 4-yodobenzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



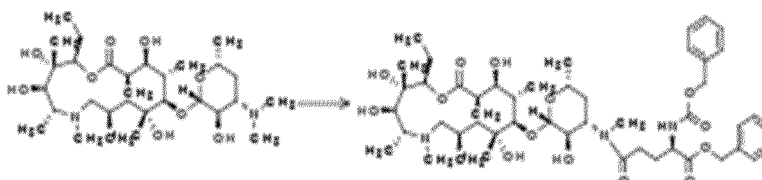
Se añadió cloruro de 4-yodobenzoilo (270,61 mg, 1,02 mmol) a una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-1S-ona (Ejemplo 1) (500 mg, 0,8500 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (164,07 mg, 1,27 mmol) en THF (5 ml) enfriada sobre hielo. Después de la adición se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se agitó durante aproximadamente 3 h y después se repartió entre DCM e hidrogenocarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a un sólido de color blanquecino. Una porción del producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (véase la información general) y el resto del material se usará como producto en bruto en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio.

Ejemplo 15: (2R)-2-(benciloxicarbonilamino)pentanodioato de O1-bencilO5-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



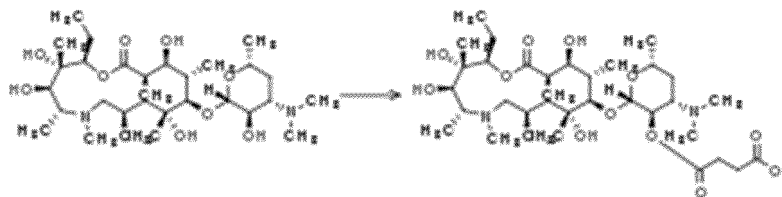
Se añadió (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (250 mg, 0,4200 mmol) a una mezcla de éster 1-bencilico del ácido Z-D-glutámico (235,71 mg, 0,6300 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (5,17 mg, 0,0400 mmol) y DCC (130,96 mg, 0,6300 mmol) en DCM (2,5 ml). La reacción se agitó durante la noche y se añadieron 0,1 ml de agua. La reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo, se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa. (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron y el agua se retiró mediante liofilización proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido.

Ejemplo 16 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: (2R)-2-(benciloxicarbonilamino)-5-[[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-metilamino]-5-oxo-pentanoato de bencilo



A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (300 mg, 0,5100 mmol), clorhidrato de EDC (113,93 mg, 0,7600 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (6,2 mg, 0,0500 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió éster 1-bencilico del ácido Z-D-glutámico (282,88 mg, 0,7600 mmol) en una porción. La mezcla se agitó hasta que el material de partida desapareció (aproximadamente 2 h). Se añadieron 0,1 ml de agua. La reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo, se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron y el agua se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

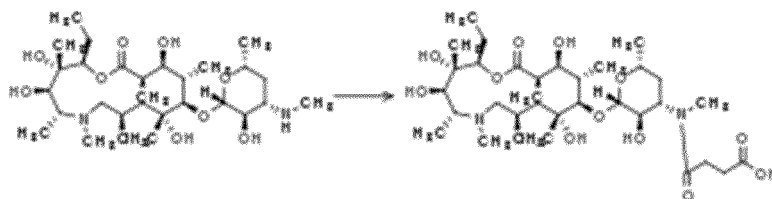
Ejemplo 17: ácido 4-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-

tetrahidropiran-3-il]oxi-4-oxo-butanoico

- 5 A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (250 mg, 0,4200 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (5,17 mg, 0,0400 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió anhídrido succínico (63,52 mg, 0,6300 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetonitrilo a un volumen de aproximadamente 4 ml. La mezcla se filtró y se purificó en cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales), las fracciones limpias se concentraron y se liofilizaron proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

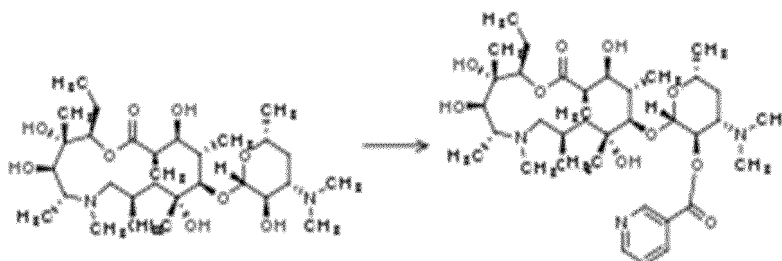
Ejemplo 18 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: N-Succinil Azitromicina Descladinosa

Ácido 4-[[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-metil-amino]-4-oxo-butanoico



- 20 A una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[[[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Intermedio B) (300 mg, 0,5200 mmol), (N-desmetil azitromicina descladinosa) y 4-(dimetilamino)piridina (6,35 mg, 0,0500 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió anhídrido succínico (78,07 mg, 0,7800 mmol) como una porción a TA. La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h y después de que no se observase material de partida (CL) se añadió agua (0,1 ml) a la mezcla. La solución se concentró a presión reducida y se añadió acetonitrilo a un volumen de aproximadamente 4 ml. La mezcla se filtró y se purificó en cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones limpias se recogieron y se concentraron seguido de liofilización para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco.

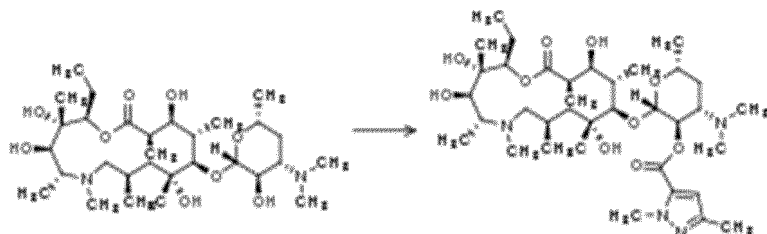
Ejemplo 19: piridina-3-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



- 40 A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[[[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (250 mg, 0,4200 mmol), ácido nicotínico (78,15 mg, 0,6300 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (12,93 mg, 0,1100 mmol) en DCM (2,5 ml), se le añadió DCC (130,98 mg, 0,6300 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetonitrilo a un volumen de aproximadamente 4 ml. La mezcla se filtró y se purificó en cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales), las fracciones limpias se concentraron y se liofilizaron proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 20: 2,5-dimetilpirazol-3-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]

5

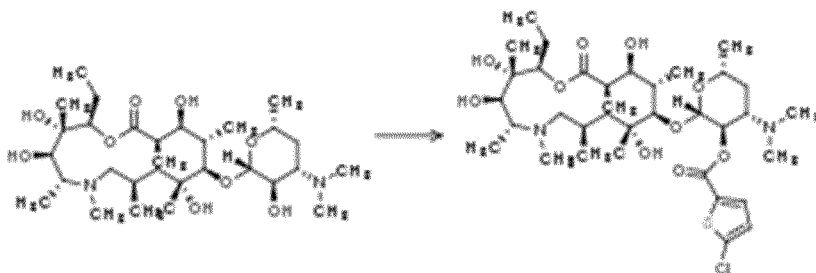


A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (210 mg, 0,3600 mmol), clorhidrato de EDC (79,76 mg, 0,5300 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (21,72 mg, 0,1800 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (74,73 mg, 0,5300 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de aproximadamente 0,1 ml de agua, se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo. La mezcla se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida (para retirar la parte principal del acetonitrilo) y el agua se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

15

Ejemplo 21: 5-clorotiofeno-2-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]

20

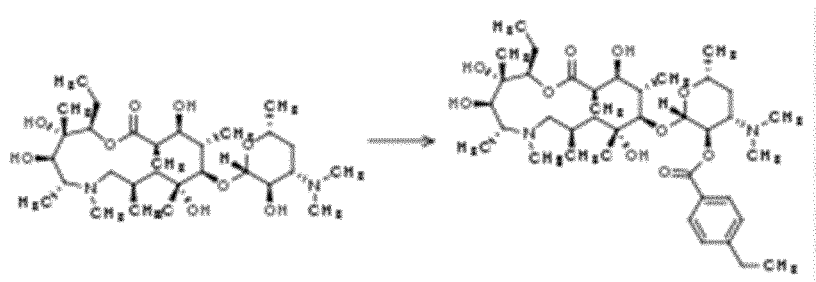


A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (210 mg, 0,3600 mmol), clorhidrato de EDC (79,76 mg, 0,5300 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (21,72 mg, 0,1800 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (86,7 mg, 0,5300 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,1 ml de agua. La reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo. El material se filtró antes de la purificación usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y el agua se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

30

Ejemplo 22: 4-etilbenzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]

35

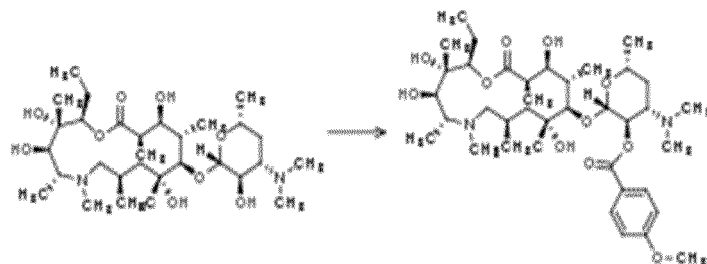


A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona

40

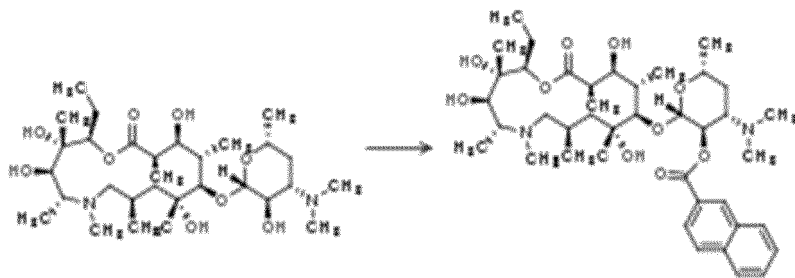
(Ejemplo 1) (242 mg, 0,4100 mmol), clorhidrato de EDC (91,9 mg, 0,6100 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (25,02 mg, 0,2000 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió ácido 4-etilbenzoico (92,27 mg, 0,6100 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (0,1 ml) para interrumpir la reacción. La reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo, se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y el agua se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 23: 4-metoxibenzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



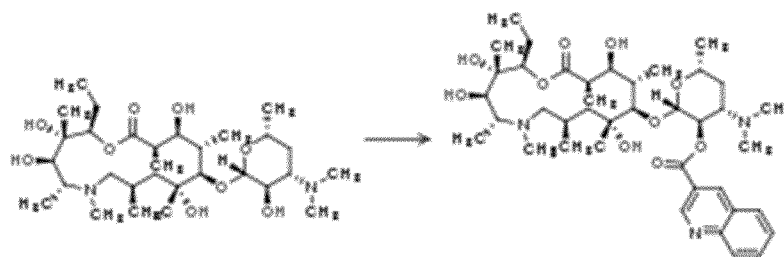
A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (226 mg, 0,3800 mmol), clorhidrato de EDC (85,82 mg, 0,5700 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (23,37 mg, 0,1900 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió ácido 4-metoxibenzoico (87,3 mg, 0,5700 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (0,1 ml) a la reacción. Después, la reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo, se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para retirar el acetonitrilo y el agua restante se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 24: naftaleno-2-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



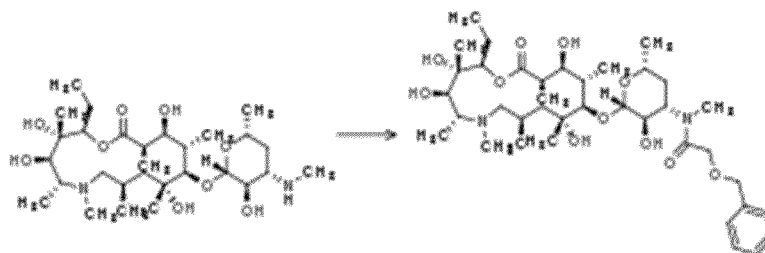
A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (231 mg, 0,3900 mmol), clorhidrato de EDC (87,72 mg, 0,5900 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (23,88 mg, 0,2000 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió ácido 2-naftalenocarboxílico (100,98 mg, 0,5900 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua aproximadamente 0,1 ml. La reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo. La mezcla se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y el agua se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 25: quinolina-3-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



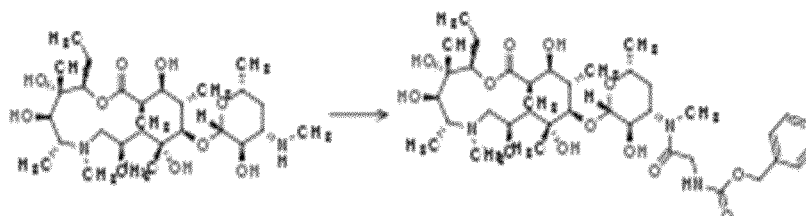
A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (218 mg, 0,3700 mmol), clorhidrato de EDC (82,79 mg, 0,5500 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (22,54 mg, 0,1800 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió ácido 3-quinolincarboxílico (95,85 mg, 0,5500 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,1 ml de agua. La reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo, se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida con el fin de retirar el acetonitrilo y el agua se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 26 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: 2-benciloxi-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-N-metil-acetamida



A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2 -etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (**Intermedio B**) (254 mg, 0,4400 mmol), clorhidrato de EDC (98,8 mg, 0,6600 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (26,9 mg, 0,2200 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió ácido benciloxiacético (109,77 mg, 0,66 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,1 ml de agua con el fin de inactivar el exceso de reactivo. La reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo, se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y el agua se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

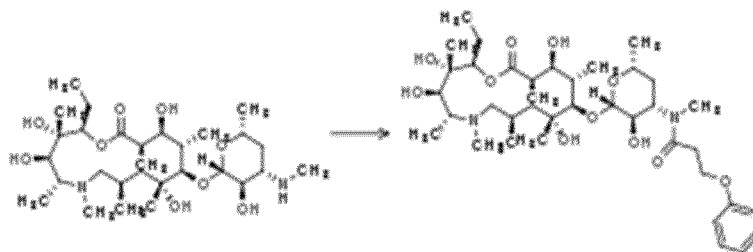
Ejemplo 27 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: N-[2-[[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-metil-amino]-2-oxoetil]carbamato de bencilo



A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2 -etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (**Intermedio B**) (241 mg, 0,4200 mmol), clorhidrato de EDC (93,75 mg, 0,6300 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (25,52 mg, 0,2100 mmol) en DCM (2,5 ml) enfriada sobre hielo, se le añadió Z-Glicina (131,12 mg, 0,6300 mmol) en una porción. Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadieron 0,1 ml de agua. La reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo, se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y el agua se retiró mediante liofilización para proporcionar el producto en forma de

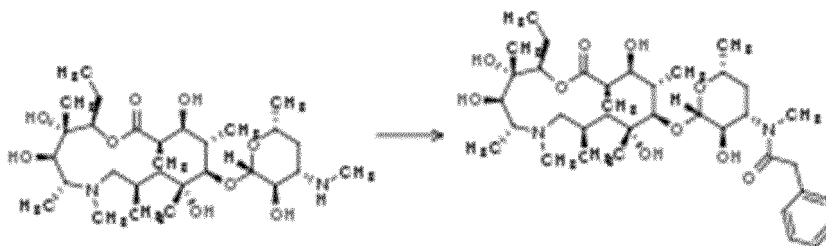
un sólido de color blanco.

Ejemplo 28 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-N-metil-3-fenoxi-propanamida



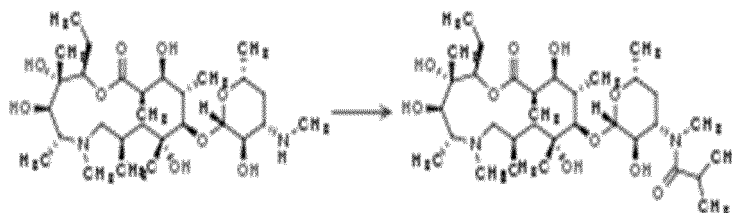
A una mezcla (enfriada sobre hielo) de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2 -etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (**Intermedio B**) (286 mg, 0,5000 mmol), clorhidrato de EDC (111,25 mg, 0,7400 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (30,29 mg, 0,2500 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió ácido 3-fenoxipropiónico (123,6 mg, 0,7400 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (aproximadamente 0,1 ml) para interrumpir la reacción. La reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo, se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y el agua se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 29 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-4-il]-N-metil-2-fenil-acetamida



A una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (**Intermedio B**) (246 mg, 0,4300 mmol) en DCM (2,5 ml) enfriada sobre hielo se le añadió cuidadosamente cloruro de fenilacetilo (98,9 mg, 0,6400 mmol). Se dejó que la mezcla resultante alcanzase la temperatura ambiente y después de aproximadamente 1 h la reacción se interrumpió mediante la adición de un par de gotas de agua. El disolvente se retiró y se añadió acetonitrilo a aproximadamente 4 ml de volumen total. La mezcla se filtró y se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). El disolvente se retiró a presión reducida y el agua resultante se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

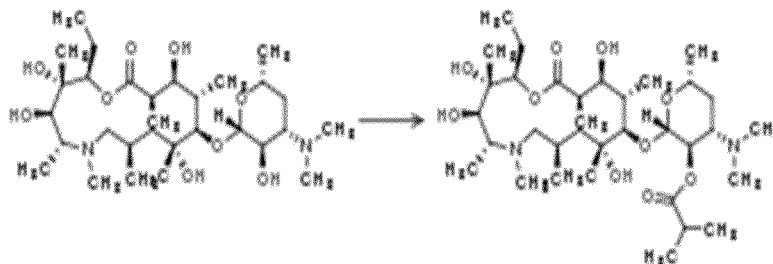
Ejemplo 30 - Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones: (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona



A una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (**Intermedio B**) (249 mg, 0,4300 mmol) en DCM (2,5 ml) enfriada sobre hielo se le añadió cuidadosamente cloruro de isobutirilo (69 mg, 0,6500 mmol). Se dejó que la mezcla resultante alcanzase la temperatura ambiente y después de

aproximadamente 1 h la reacción se interrumpió mediante la adición de un par de gotas de agua. El disolvente se retiró y se añadió acetonitrilo a aproximadamente 4 ml de volumen total. La mezcla se filtró y se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). El disolvente se retiró a presión reducida y el agua resultante se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco

Ejemplo 31: 2-Metilpropanoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-ilo]



A una mezcla de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetil-amino)-3-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (Ejemplo 1) (231 mg, 0,3900 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (23,88 mg, 0,2000 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió cloruro de isobutirilo (62,49 mg, 0,5900 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,1 ml de agua. La reacción se concentró y se diluyó a aproximadamente 4 ml con acetonitrilo, se filtró y el producto se purificó usando cromatografía de fase inversa (véanse los métodos generales). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y el agua se retiró mediante liofilización proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco.

Ensayos de compuestos

Ejemplo A: Actividad antimicrobiana

Se investigó la actividad antimicrobiana de cada compuesto de Ejemplo. La Concentración Inhibidora Mínima (CIM - la dosis mínima requerida para inhibir el crecimiento bacteriano) y la Concentración Bactericida Mínima (CBM - la dosis mínima requerida para destruir bacterias) se midieron para cada compuesto para *Streptococcus pneumoniae* (ATCC49619), *Staphylococcus aureus* (ATCC29213), *Bacillus megaterium* (BM-11) y *Escherichia coli* (D-21) usando un método de dilución de caldo antimicrobiano en placas de microtitulación. La Concentración Inhibidora Mínima (CIM) también se midió para cada compuesto de ejemplo y azitromicina con complejo de *Mycobacterium avium* (CMA). Complejo de *Mycobacterium avium* (CMA) es un término que incluye tanto *M. avium* como *M. intracellulare*

Ensayo 1:

Se investigaron las actividades antibacterianas de los compuestos de ejemplo 1 a 31 y azitromicina. La Concentración Inhibidora Mínima (CIM - la dosis mínima requerida para inhibir el crecimiento bacteriano) y la Concentración Bactericida Mínima (CBM - la dosis mínima requerida para destruir bacterias) se midieron para cada compuesto para *Streptococcus pneumoniae* (ATCC49619), *Staphylococcus aureus* (ATCC29213), *Bacillus megaterium* (BM-11) and *Escherichia coli* (D-21) usando un método de dilución de caldo antimicrobiano en placas de microtitulación de 96 pocillos.

Se preparó una solución madre 256 µg/ml de cada compuesto en caldo Mueller-Hinton y después se diluyó adicionalmente con una dilución en serie con factor de dilución 2. La dilución en serie se realizó en una placa de microtitulación de 96 pocillos para dejar 50 µl de compuesto diluido por pocillo. Cada compuesto se diluyó por duplicado. Los compuestos que iban a incubarse con *Streptococcus pneumoniae* (ATCC49619) se diluyeron en caldo Mueller-Hinton que contenía sangre de caballo al 5 % y βNAD 20 ml/l.

Los cultivos bacterianos se diluyeron con solución salina estéril para proporcionar una solución con un valor de 0,5 en el patrón de turbidez McFarland. Esta solución después se diluyó adicionalmente (1:100) en caldo Mueller-Hinton. Se añadieron 50 µl de cultivo diluido a cada pocillo de la placa de 96 pocillos para proporcionar una densidad celular de aproximadamente 10⁶ células/ml y un volumen de ensayo final de 100 µl. Después de la adición de la solución bacteriana, el intervalo final de concentraciones de los compuestos era 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5 y 0,25 µg/ml. Los compuestos también se sometieron a ensayo a las concentraciones más altas de 500 y 1000 µg/ml. Los controles incluyeron pocillos que solo contenían caldo y bacterias, y pocillos que solo contenían caldo.

Después de la adición de la solución bacteriana, las placas se incubaron a 35 °C durante 18 h. Después, se registró el crecimiento bacteriano de cada pocillo y después se determinaron la Concentración Inhibidora Mínima (CIM) y la

Concentración Bactericida Mínima (CBM).

Ensayo 2:

Se midió la Concentración Inhibidora Mínima (CIM), por ejemplo, de compuestos y azitromicina con complejo de *Mycobacterium avium* (CMA). Complejo de *Mycobacterium avium* (CMA) es un término que incluye tanto *M. avium* como *M. intracellulare*. La sensibilidad del CMA a los compuestos de ensayo se evaluó usando el ensayo de microplacas colorimétricas de cloruro de 2,3-difenil-5-tienil-(2)-tetrazolio (STC) descrito por Park *et al.* (*J Korean Med Sci.* 2009, 24 (3), 511-2).

Cada compuesto se sometió a ensayo por duplicado con dos cepas diferentes de *M. avium* (S1002170205 y S1003050114) y *M. intracellulare* (S1005200018 y S1303150028). Todas las cepas fueron sensibles a la Claritromicina (CLR), el fármaco de elección contra las infecciones por CMA, pero la sensibilidad a otros fármacos (amikacina, clofazimina, claritromicina, etambutol, ofloxacina, rifabutina, rifampicina e isoniazida) fue variada.

Se preparó una solución madre 256 µg/ml de cada compuesto en caldo Middlebrook y después se diluyó adicionalmente con una dilución en serie con factor de dilución 2. La dilución en serie se realizó en una placa de microtitulación de 96 pocillos para dejar 50 µl de compuesto diluido por pocillo. Cada compuesto se diluyó por duplicado. El caldo Middlebrook se complementó con STC para proporcionar una concentración final de ensayo de 50 µg/ml.

Las cepas de CMA se hicieron proliferar en medio Lowenstein TB durante 10 días y se transfirieron a caldo Middlebrook y se cultivaron durante 5 días más a 37 °C. Después, las cepas bacterianas se diluyeron para proporcionar una lectura de 1 en el patrón de turbidez McFarland. Después, los cultivos se diluyeron y se añadió un total de 50 µl a cada pocillo de la placa de 96 pocillos para proporcionar una densidad celular de aproximadamente 10⁶ células/ml y un volumen de ensayo final de 100 µl. Después de la adición de la solución bacteriana, el intervalo final de concentraciones de los compuestos era 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1,0,5 y 0,25 µg/ml. Los controles incluyeron pocillos que solo contenían caldo y bacterias, y pocillos que solo contenían caldo. Para las cepas S1002170205 (*M. avium*) y S1303150028 (*M. intracellulare*), los compuestos también se sometieron a ensayo a las concentraciones más altas de 250, 500 y 1000 µg/ml.

Después de 7 días, el crecimiento bacteriano se determinó registrando el cambio colorimétrico de STC. Después, estos datos se usaron para determinar la concentración inhibidora mínima (CIM) para cada compuesto.

Resultados:

Para los estudios antibacterianos del Ensayo 1, se descubrió que la Azitromicina tenía concentraciones CIM y CBM como se indica a continuación:

<i>Str. pneumoniae</i> (ATCC49619),		<i>S. aureus</i> (ATCC29213)		<i>Bacillus megaterium</i> (BM-11)		<i>E. coli</i> (D-21)	
CIM µg/ml	CBM µg/ml	CIM µg/ml	CBM µg/ml	CIM µg/ml	CBM µg/ml	CIM µg/ml	CBM µg/ml
0,06	0,06	2	8	1	2	4	32

Todos los compuestos de Ejemplo de la invención tenían concentraciones CIM o CBM mayores que las de la Azitromicina para cada una de las cuatro bacterias estudiadas. Para los compuestos de Ejemplo 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31, las concentraciones CIM o CBM fueron más de 16 veces las concentraciones CIM y CBM de la Azitromicina para cada una de las cuatro bacterias estudiadas. Los compuestos de Ejemplo 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 16, 18, 22, 24, 26, 27, 28, 29 y 30 tenían concentraciones CIM y CBM más de 32 veces las concentraciones CIM y CBM de la Azitromicina para cada una de las cuatro bacterias estudiadas.

En el ensayo 2, se descubrió que la Azitromicina tenía una concentración CIM (µg/ml) como se indica a continuación:

CIM (µg/ml)			
<i>Mycobacterium avium</i> S1002170205	<i>Mycobacterium avium</i> S1003050114	<i>Mycobacterium intracellulare</i> S1005200118	<i>Mycobacterium intracellulare</i> S1305150028
16	32	32	4

Todos los compuestos de Ejemplo de la invención tenían concentraciones CIM mayores que las de la Azitromicina para cada una de las micobacterias estudiadas. Para los compuestos de Ejemplo 1,2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31, la concentración CIM fue más de 4 veces la concentración CIM de Azitromicina para cada una de las micobacterias estudiadas. Para *Mycobacterium avium* S1002170205 y *Mycobacterium intracellulare* S1305150028 las concentraciones CIM fueron, para cada compuesto, más de 15 veces la concentración CIM de la Azitromicina para los compuestos de Ejemplo 2, 3, 4, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19,

20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31.

Ejemplo B: Mediciones de resistencia transepitelial de células VA10 o BCI-NS1.1 inmortalizadas cultivadas en interfaz aire-líquido (IAL) en presencia de compuestos de ensayo:

- 5 Se prepararon soluciones madre como se indica a continuación:
Solución de DMEM/F12 + FBS: a 500 ml de solución de DMEM/F12 (Gibco 11330-032) se les añadieron 2,5 ml de Pen/Estrep (Gibco 15070). Se tomó una alícuota de 45 ml y se añadieron 5 ml de solución de FBS, para proporcionar una concentración final al 10 % de FBS:
- 10 *Solución de DMEM/F12 + Ultroser G (UG):* a un frasco de UG se le añadieron 20 ml de agua estéril de calidad de cultivo celular y se disolvió durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de la mezcla de UG a 500 ml de DMEM/F-12. Se añadieron 2,5 ml de Pen/Estrep (Gibco 15070) y la solución se almacenó a 4 °C en la oscuridad. Los otros 10 ml de UG se almacenaron a -20 °C en la oscuridad
- 15 *Colágeno:* 166 µl de ácido acético en combinación con 83,3 ml de agua de calidad de cultivo celular. Se disolvió colágeno en 3-5 ml de esta mezcla. Se añadió un frasco entero de colágeno (colágeno humano de tipo IV (Sigma C7521-50 MG)) a la mezcla de ácido acético/agua. Esta solución madre 10X se almacenó a -20 °C. Se diluyeron pequeñas porciones en agua de calidad de cultivo celular para la solución de trabajo IX. Las soluciones madre y de trabajo se filtraron a través de filtros de poro de 0,2 µm.
- 20 *Pocillos de IAL:* Filtros Transwell de IAL: Se usaron 6,5 mm (Corning 3470) y 12 mm (Corning 3460). Se añadió suficiente colágeno IX a los pocillos para cubrir las membranas y después se incubaron durante al menos una hora, a temperatura ambiente o 37 °C. El colágeno se aspiró. Las membranas se lavaron con PBS IX y después las membranas parcialmente cubiertas con tapas se dejaron secar totalmente (~30 minutos) antes de su uso.
- 25 *Procedimiento:*
El día -2, las células BCI-NS1.1/VA10 suspendidas en DMEM/F-12 + FBS se transfirieron a la cámara superior de cada membrana como se indica a continuación:
- 30
 - pocillos de 6,5 mm: células BCI-NS1.1 15 x 10⁴ células en 200 µl de medio
 - pocillos de 6,5 mm: células VA10 6 x 10⁴ células en 200 µl de medio
 - pocillos de 12 mm: células BCI-NS1.1 0,5 x 10⁶ células en 500 µl de medio
 - pocillos de 12 mm: células VA10 0,2 x 10⁶ células en 500 µl de medio
- 35 Se añadió medio DMEM/F-12 + FBS a la cámara inferior como se indica a continuación:
 - pocillos de 6,5 mm: 1 ml de medio
 - pocillos de 12 mm: 1,5 ml de medio
- 40 Las células se almacenaron a 37 °C, CO₂ al 5 %.

El día -1, los medios se aspiraron de las cámaras inferiores, después, de las superiores. Después, el medio en ambas cámaras se reemplazó por DMEM/F-12 + UG como se indica a continuación:
- 45
 - pocillos de 6,5 mm: 1 ml en la cámara inferior; 200 µl en la cámara superior
 - pocillos de 12 mm: 1,5 ml en la cámara inferior; 500 µl en la cámara superior
Las membranas se almacenaron a 37 °C, CO₂ al 5 %
- 50 El día 0, se midió la resistencia transepitelial (RTE). Después, el medio se aspiró de las cámaras inferiores y se reemplazó en la cámara inferior con la muestra de ensayo en investigación en DMEM/F-12 + UG (con los mismos volúmenes que se aplicaron anteriormente). Después, se aspiró el medio de las cámaras superiores. Las cámaras se aclararon con 1x con PBS, después se aspiraron dejando la cámara superior sin líquido.
- 55 Las membranas se almacenaron a 37 °C, CO₂ al 5 %

El medio de la cámara inferior se cambió cada 2 días y se aspiró cualquier líquido de la cámara superior. La RTE se midió cada 2 días.
- 60 La relación entre la RTE en presencia de compuesto de ensayo y la RTE en presencia de medio + diluyente solo se calculó para cada compuesto.

La resistencia RTE de células VA10 inmortalizadas cultivadas en la interfaz aire-líquido (IAL) se midió para los compuestos de Ejemplo 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30.
- 65 En cada caso, la relación entre la RTE en presencia de compuesto de ensayo y la RTE en presencia de medio + diluyente solo fue superior a 1,0. La relación fue superior a 2,0 para los compuestos de Ejemplo 1, 2, 5, 8, 9, 11, 12,

14, 15, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27 y 28. La relación fue superior a 3,0 para los compuestos de Ejemplo 2, 5, 9, 11, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24 y 25. Estos datos muestran que los compuestos de la invención potencian la función barrera de las células epiteliales.

5 La resistencia RTE de células BCI-NS1.1 inmortalizadas cultivadas en la interfaz aire-líquido (IAL) se midió para los compuestos de Ejemplo 1, 2, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 23, 24 y 25. Se calculó la relación entre la RTE en presencia de compuesto de ensayo y la RTE en presencia de medio + diluyente solo. La relación fue superior a 2,0 para los compuestos de Ejemplo 1, 2, 11, 14, 16, 23 y 25. La relación fue superior a 3,0 para los compuestos de Ejemplo 1, 2, 11 y 16. Estos datos muestran que los compuestos de la invención potencian la función barrera de las células epiteliales.

Ejemplo C: Solubilidad y estabilidad

Se midió la solubilidad y la estabilidad en plasma para algunos de los compuestos. Los métodos fueron como se indica a continuación:

Solubilidad en tampón fosfato 10 mM (pH 7,4):

El ensayo de muestra de solubilidad de los compuestos se realizó en tampón fosfato a pH 7,4 y usando detección por HPCL-EM. Se preparó una solución madre de 10 M en DMSO para cada compuesto. Para la muestra de ensayo de solubilidad, se diluyeron 100 µl de la solución madre con 3,9 ml de un tampón fosfato 10 mM a pH 4,7 a una concentración final de 250 mM. La solución tampón se dejó reposar durante 60 minutos a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se analizó contra dos puntos de calibración del mismo analito preparado a 250 mM y 25 mM usando HPCL-EM. Estos puntos de calibración se prepararon a partir de la misma solución madre que la muestra de solubilidad diluyéndola con DMSO:H₂O (1:1) 1:40 y después nuevamente 1:10. El área de señal cromatográfica del analito en la muestra de solubilidad después se comparó con el área de señal cromatográfica de las dos muestras de calibración.

La separación cromatográfica se realizó en un sistema de HPCL-EM Waters usando una columna C₁₈ xBridge 50 x 2,1 mm y una elución en gradiente de agua con ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %. Los analitos se analizaron en modo de electronebulización positiva usando (M+H)⁺ en registro de iones individuales.

Estabilidad en plasma humano y de ratón:

La estabilidad de los compuestos en plasma humano y de ratón se realizó usando precipitación de proteínas como limpieza de muestra y detección por HPCL-EM. Los estudios de estabilidad en plasma de los compuestos se realizaron a temperatura ambiente durante hasta 4 horas. Se preparó una solución madre de 10 M en DMSO para cada compuesto. Para las muestras de estabilidad en plasma, se diluyeron 100 µl de la solución madre con 3,9 ml de plasma de ratón o humano a una concentración final de 250 mM. El plasma se dejó equilibrar durante 10 minutos a temperatura ambiente antes del primer análisis. Para cada punto temporal analizado (0, 30, 60, 120, 240 y 360 min) se retiró una alícuota de 100 µl del plasma y se realizó precipitación de proteínas (PPT) en la alícuota añadiendo 900 µl de (ACN:DMSO) 95:5. La muestra precipitada se agitó durante 60 segundos y después se centrifugó. El sobrenadante se transfirió a un vial de HPLC y se analizó usando HPCL-EM. El área de señal cromatográfica de las muestras en los diferentes puntos temporales se comparó entre sí, estableciendo el análisis inicial a t = 0 min como el 100 % y después calculando el valor de % para cada punto temporal posterior.

La separación cromatográfica se realizó en un sistema de HPCL-EM Waters usando una columna C₁₈ xBridge 50 x 2,1 mm y una elución en gradiente de agua con ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %. Los analitos se analizaron en modo de electronebulización positiva usando (M+H)⁺ en registro de iones individuales.

Los resultados son como se indica a continuación:

Ejemplo	Degradación en plasma humano a temperatura ambiente	Degradación en plasma de ratón a temperatura ambiente	Solubilidad de MTS en tampón (pH 7,4)
	% por hora	% por hora	µM
Azitromicina	6		0,26
2	Estable		3,62
7*	Estable		0,23
12	2	2	0,30
16*	Estable	aproximadamente 15 %	0,03
17	20	aproximadamente 20 %	0,66
18*	Estable		0,40

(continuación)

Ejemplo	Degradación en plasma humano a temperatura ambiente	Degradación en plasma de ratón a temperatura ambiente	Solubilidad de MTS en tampón (pH 7,4)
	% por hora	% por hora	µM
22	Estable	Estable	1,43
24	Estable	Estable	2,40
26*	Estable	4	0,30
27*	Estable	3	0,30
28*	Estable	Estable	1,42
29*	2	Estable	0,77
30*	Estable	Estable	0,49
* Ejemplo fuera del alcance de las reivindicaciones			

Ejemplo D: Potenciación de la integridad de la barrera en el pulmón

Se investigó el efecto de los compuestos de la invención sobre el mantenimiento de la integridad de la barrera en los pulmones de ratones con agresión con dióxido de azufre.

Método:

1. Se aleatorizaron 15 ratones hembra en 3 grupos de 5 ratones. Los tres grupos fueron:

- a) Grupo de control
- b) Grupo de tratamiento con Azitromicina
- c) Grupo de tratamiento con compuesto de investigación

2. Los ratones se pretrataron durante tres días con:

- a) Placebo (solución salina tamponada con fosfato - PBS) administrado a una dosis de 10 mg/kg en una inyección intravenosa de 100 µl tres veces por semana.
- b) Azitromicina: administrada a una dosis de 10 mg/kg en una inyección intravenosa de 100 µl tres veces por semana.
- c) El compuesto del Ejemplo 2: administrado a una dosis de 10 mg/kg en una inyección intravenosa de 100 µl tres veces por semana.

3. Un ratón de cada grupo se separó a un lado como control. Después, se expusieron cuatro ratones a dióxido de azufre gaseoso a una concentración de 200 ppm en aire durante un período de 60 minutos. Los ratones estaban en una jaula que se insertó en una caja de tratamiento de 45 l con una tapa extraíble, un conducto de alimentación de gas y una ventilación de escape de gas. El gas se alimentó en la caja a una velocidad que dio como resultado aproximadamente 7 cambios de volumen por hora. El gas se premezcló a partir del aire embotellado y se embotelló SO₂ 200 ppm en una primera caja y después se alimentó en la caja de tratamiento. El nivel de SO₂ que se alimenta a la caja de tratamiento puede variarse ajustando el flujo relativo de aire y SO₂ desde los dos cilindros de origen. Como la concentración de dióxido de azufre en este experimento era de 200 ppm, se usó puro, sin mezclar aire adicional con él. Los ratones tuvieron acceso a comida y agua durante la duración del tratamiento.

4. 24 horas después del final del tratamiento, se inyectó 1 mg de albúmina sérica humana (ASH) en 100 µl de solución salina en la vena de la cola de cada ratón y se inyectaron dextranos fluorescentes (DF) en las vías respiratorias. Los ratones se mantuvieron sedados durante 90 minutos.

5. Después de 90 minutos, los ratones se sacrificaron a través de desangramiento. Se recogieron plasma y lavado broncoalveolar (LBA) y los pulmones se procesaron para inclusión en parafina.

6. El nivel de ASH en el LBA se cuantificó mediante ELISA. El ensayo ELISA utilizado fue el disponible en el mercado en abcam (kit de albúmina sérica humana ab179887). De acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit, se midió la absorbancia a 600 nm. Los dextranos fluorescentes se cuantifican usando un lector de placa fluorescente.

El nivel de ASH que se filtra a los pulmones, como se encuentra en el LBA, es una medida de la integridad de la barrera epitelial pulmonar.

Resultados:

En el grupo del placebo, hubo dificultades experimentales con dos de los cuatro ratones; en el grupo de la Azitromicina, hubo dificultades experimentales con uno de los cuatro ratones; y en el grupo de compuesto de investigación, hubo dificultades experimentales con dos de los cuatro ratones. Por tanto, se obtuvieron resultados de dos ratones en cada uno de los grupos de placebo y de compuestos de investigación y de tres ratones en el grupo de la Azitromicina. Las lecturas de datos de ASH fueron como se indican a continuación:

5

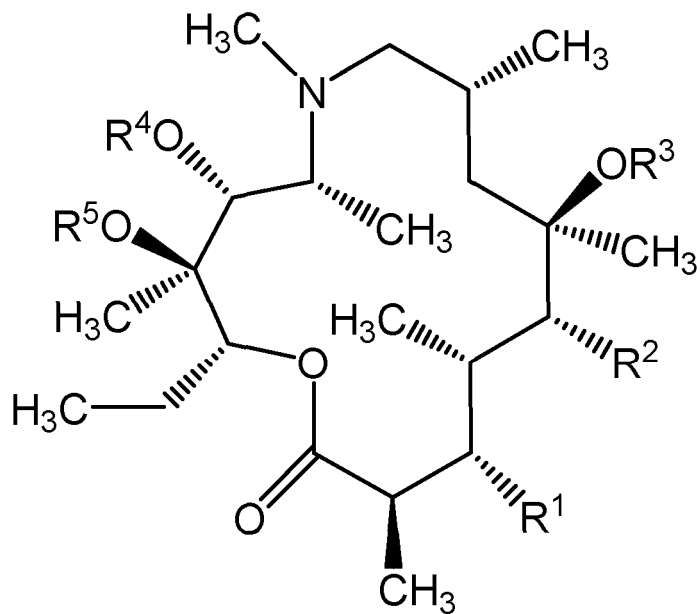
Grupo	Nivel de ASH - absorbancia a 600 nm	Nivel de ASH - absorbancia a 600 nm con respecto al control
Control de PBS	0,584 ± 0,175	1,000 ± 0,300
Azitromicina	0,346 ± 0,031	0,593 ± 0,053
Ejemplo 2	0,373 ± 0,037	0,640 ± 0,058

Los datos se muestran en el gráfico de barras de la Figura 1.

- 10 Se observa que tanto para la azitromicina como para el compuesto del Ejemplo 2, la filtración de ASH en el pulmón después de la agresión con SO₂, se redujo en comparación con el control. Esto indica que la azitromicina y el compuesto del Ejemplo 2 potencian la capacidad de recuperación de la función barrera de las células epiteliales en el pulmón.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)

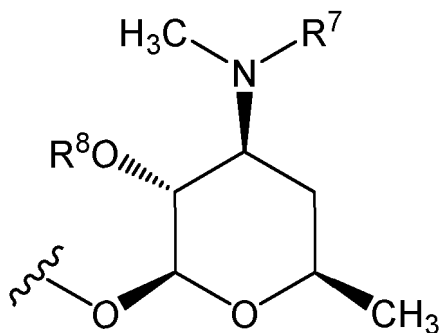


(I)

En donde

R¹ es OH;

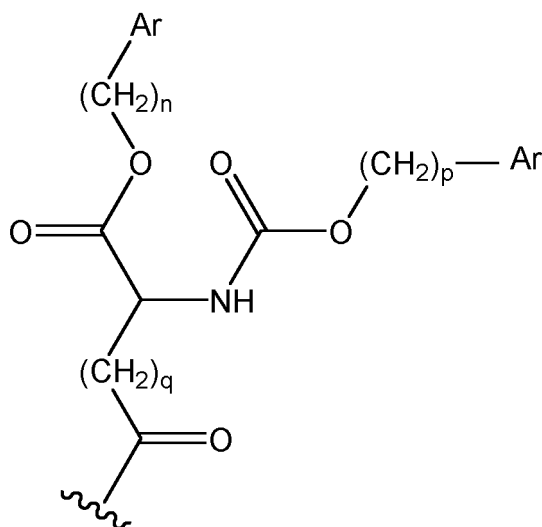
R² es de acuerdo con la fórmula (III)



(III),

en donde

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆, alquil C₃₋₆-carbonilo, aril C₆₋₁₄-carbonilo, alquil C₁₋₆-aril C₆₋₁₄-carbonilo, aril C₆₋₁₄-sulfonilo, alquil C₁₋₆-aril C₆₋₁₄-sulfonilo, aril C₆₋₁₄-alquil C₁₋₆-carbonilo, aril C₆₋₁₄-O-alquil C₁₋₆-carbonilo, aril C₆₋₁₄-alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-carbonilo, HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 0 a 6, un sustituyente de fórmula (V.1)



(V.1)

siendo Ar arilo C₆₋₁₄ y siendo n, p y q independientemente de 0 a 6, aril C₆₋₁₄-alquil C₁₋₆-O-CO-NH-alquil C₁₋₆-CO- y aril C₆₋₁₄-sulfonilo y alquil C₁₋₆-aril C₆₋₁₄-sulfonilo, por lo que el alquilo y/o el arilo en R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1 a 6 halógenos y/o CN; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en aril C₆₋₁₄-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquil C₁₋₃ sulfonilo, grupos alquilo C₁₋₃ y/o grupos alcoxi C₁₋₃; alquilcarbonilo C₃₋₆; HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 0 a 6, un sustituyente de fórmula (V.1) como se ha representado anteriormente en el presente documento siendo Ar arilo C₆₋₁₄ y siendo n, p y q independientemente de 0 a 6; y un heteroarilcarbonilo que tiene un anillo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, estando el anillo del heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquenoxi C₂₋₄, halógeno y CN,

por lo que el alquilo y/o el arilo en R⁸ están opcionalmente sustituidos con 1 a 6 halógenos y/o CN;

R³ es H; y

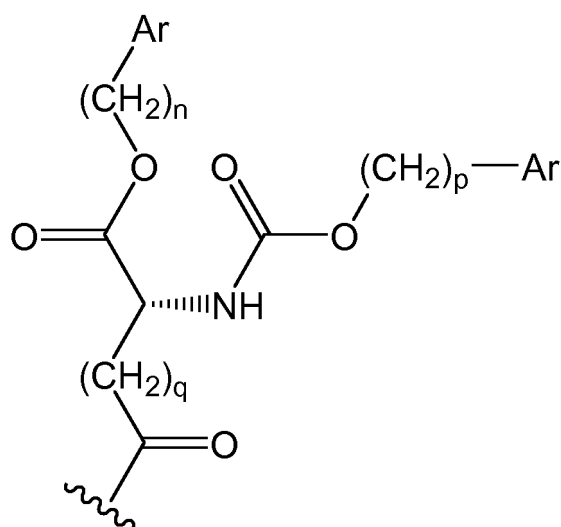
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre H y alquil C₁₋₆-carbonilo, por lo que el alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 6 halógenos y/o CN, o

R⁴ y R⁵ forman juntos un único grupo carbonilo que forma un carbonato cíclico con ambos átomos de oxígeno a los que está unido; y

o un éster, amida, carbamato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de un éster, amida o carbamato de este tipo, y un solvato de un éster, amida, carbamato o sal de este tipo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃, lineal o ramificado, preferentemente alquil C₃₋₄-carbonilo ramificado, aril C₆₋₁₀-carbonilo, aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₃-carbonilo, aril C₆₋₁₀-O-alquil C₁₋₃-carbonilo, aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃-carbonilo, HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 0 a 3, preferentemente de 1 a 3, mucho más preferentemente 1 o 2, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2)



(V.2)

en donde Ar es arilo C₆₋₁₀ y n, p y q son cada uno independientemente de 0 a 3, preferentemente n y p son cada uno independientemente 1 o 2 y q es 2 o 3, mucho más preferentemente n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3, aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₃-O-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-,
 5 aril C₆₋₁₀-sulfonilo y alquil C₁₋₃-aril C₆₋₁₀-sulfonilo;

preferentemente R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, succinilo, bencilo, benzoílo, naftilsulfonilo, metilfenilsulfonilo, isopropilcarbonilo, succinilo, bencilcarbonilo, fenoxietilcarbonilo, benciloximetilcarbonilo, bencil-O-CO-NH-CH₂-CO- y un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es fenilo, n = p = 1 y q = 2, por lo que
 10 el alquilo y/o el arilo en R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1 a 6, preferentemente 1 a 3 halógenos y/o CN; y R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en aril C₆₋₁₀-carbonilo, aril C₆₋₁₀-carbonilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₂ y/o grupos alcoxi C₁₋₂, lineal o ramificado, preferentemente alquil C₃₋₄-carbonilo ramificado, HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 0 a 3, preferentemente de 1 a 3, mucho más preferentemente 1 o 2, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) como se ha representado en el presente documento anteriormente en
 15 donde Ar es arilo C₆₋₁₀-arilo y n, p y q son cada uno independientemente de 0 a 3, preferentemente n y p son cada uno independientemente 1 o 2 y q es 2 o 3, mucho más preferentemente n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3,

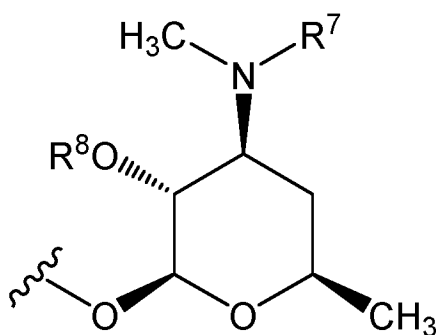
alquil C₁₋₃-sulfonil-bi-aril-C₆₋₁₀-carbonilo y un heteroarilcarbonilo que tiene un anillo de 5, 6 o 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, más
 20 preferentemente 1 o 2 heteroátomos, mucho más preferentemente 1 heteroátomo, seleccionándose el uno o más heteroátomos en cada caso entre el grupo que consiste en N, O y S, preferentemente entre el grupo que consiste en N y O, mucho más preferentemente siendo N, estando el anillo del heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, alquenilo C₂₋₃, alquenoxi C₂₋₃, halógeno, en particular F y Cl, y CN, preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, F y Cl, mucho más preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y Cl;
 25 preferentemente R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en isopropilcarbonilo, succinilo, benzoílo, yodobenzoílo, etilfenilcarbonilo, metoxifenilcarbonilo, metilsulfonilfenilbenzoílo, naftilcarbonilo, un resto de acuerdo con la fórmula (V.2) en donde Ar es fenilo, n = p = 1 y q = 2, pirazolilcarbonilo, dimetilpirazolilcarbonilo, tiofenilo, clorotiofenilo, piridilcarbonilo y quinolilcarbonilo, por lo que el alquilo, el arilo y/o el heterociclo en R⁸ están
 30 opcionalmente sustituidos con 1 a 6, preferentemente 1 a 3 halógenos y/o CN.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, en particular, metilo, un resto de acuerdo con la fórmula
 35 (V.2) en donde Ar es fenilo, n y p son cada uno iguales y 1 o 2, y q es 2 o 3, fenilalquil C₁₋₂-O-CO-NH-alquil C₁₋₂-CO- y fenil-O-fenil-alquil C₁₋₃-carbonilo, por lo que el alquilo, el arilo y/o el heterociclo en R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos y/o CN; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en HOOC-(CH₂)_m-(CO)- siendo m de 1 a 3, preferentemente 1 o 2, mucho más preferentemente 2, benzoílo, metilbenzoílo, etilbenzoílo, metoxibenzoílo, etoxibenzoílo, metilsulfonilfenilbenzoílo y naftilcarbonilo, por lo que el alquilo, el arilo y/o el heterociclo en R⁸ están opcionalmente
 40 sustituidos con 1 a 3 halógenos y/o CN.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde
 R² es de acuerdo con la fórmula (III)

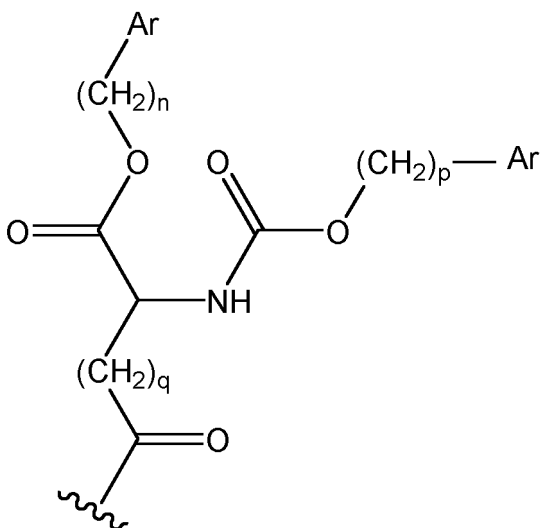


21 January 2017

(III)

en donde

- 5 R^7 es alquilo C_{1-6} ; y
 R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en aril C_{6-14} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre grupos alquil C_{1-3} sulfonilo y/o grupos alquilo C_{1-3} ; $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$ siendo m de 0 a 6, un sustituyente de fórmula (V.1)



(V.1)

siendo Ar arilo C_{6-14} y siendo n, p y q independientemente de 0 a 6; R^3 es H; y R^4 y R^5 son los dos H;

o un éster, amida, carbamato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal de un éster, amida o carbamato de este tipo, y un solvato de un éster, amida, carbamato o sal de este tipo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se selecciona entre el grupo que consiste en

benzoato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-ilo (Ejemplo 2);

4-(4-metanosulfonilfenil)benzoato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-ilo (Ejemplo 12);

benzoato de (2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metil-4-(N-metilnftaleno-2-sulfonamido)oxan-3-ilo (Ejemplo 13);

- 4-yodobenzoato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il] (Ejemplo 14);
- 5 (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il] (2R)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]pentanodioato de 1-bencilo (Ejemplo 15);
- ácido 4-[[[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il]oxi]-4-oxobutanoico (Ejemplo 17);
- 10 piridina-3-carboxilato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il] (Ejemplo 19);
- 2,5-dimetilpirazol-3-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-il] (Ejemplo 20);
- 15 5-clorotiofeno-2-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-il] (Ejemplo 21);
- 4-etilbenzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-il] (Ejemplo 22);
- 20 4-metoxibenzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-il] (Ejemplo 23);
- 25 naftaleno-2-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-il] (Ejemplo 24);
- quinolina-3-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-il] (Ejemplo 25);
- 30 2-metilpropanoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-il] (Ejemplo 31);
- preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en benzoato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il] (Ejemplo 2);
- 35 4-(4-metanosulfonilfenil)benzoato de (2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il] (Ejemplo 12);
- 40 ácido 4-[[[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-6-metiloxan-3-il]oxi]-4-oxobutanoico (Ejemplo 17);
- 4-etilbenzoato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-il] (Ejemplo 22);
- 45 naftaleno-2-carboxilato de [(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-tetrahidropiran-3-il] (Ejemplo 24).
- 50 6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicamento.
- 55 8. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que es provocada por un defecto en las células o el tejido epiteliales, o una enfermedad o afección que se beneficia de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial.
- 60 9. Un compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad o afección es una enfermedad de las vías respiratorias y el tejido epitelial está en el tejido epitelial del tracto respiratorio, particularmente una parte del tracto respiratorio seleccionada entre el grupo que consiste en nariz, cavidad nasal, senos paranasales, laringe, tráquea, bronquios, bronquiolos, vías aéreas terminales y alveolos.
- 65 10. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde la afección es una enfermedad de las vías respiratorias innata, crónica, persistente o prolongada, por ejemplo, seleccionada entre el

- grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), bronquiectasia no FQ, rinosinusitis crónica, panbronquiolitis difusa (PBD), bronquitis crónica, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) primaria o secundaria a la quimioterapia o al estado postrasplante, síndrome de dificultad respiratoria infantil (SDRI) y su complicación a largo plazo, displasia broncopulmonar, depresión y/o deficiencia respiratoria neuromuscular, neumonía (particularmente neumonía adquirida en la comunidad) y afecciones provocadas por y asociadas al Virus Respiratorio Sincitial (VRS) y virus relacionados, por ejemplo, el metaneumovirus humano, tales como la sibilancia infantil crónica y la hiperreactividad bronquial asociada al asma infantil.
- 5
- 10
11. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad o trastorno se asocia habitualmente a inflamación que se beneficia de la potenciación o restauración de la función de barrera epitelial, seleccionándose preferentemente dicha enfermedad o trastorno entre el grupo que consiste en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

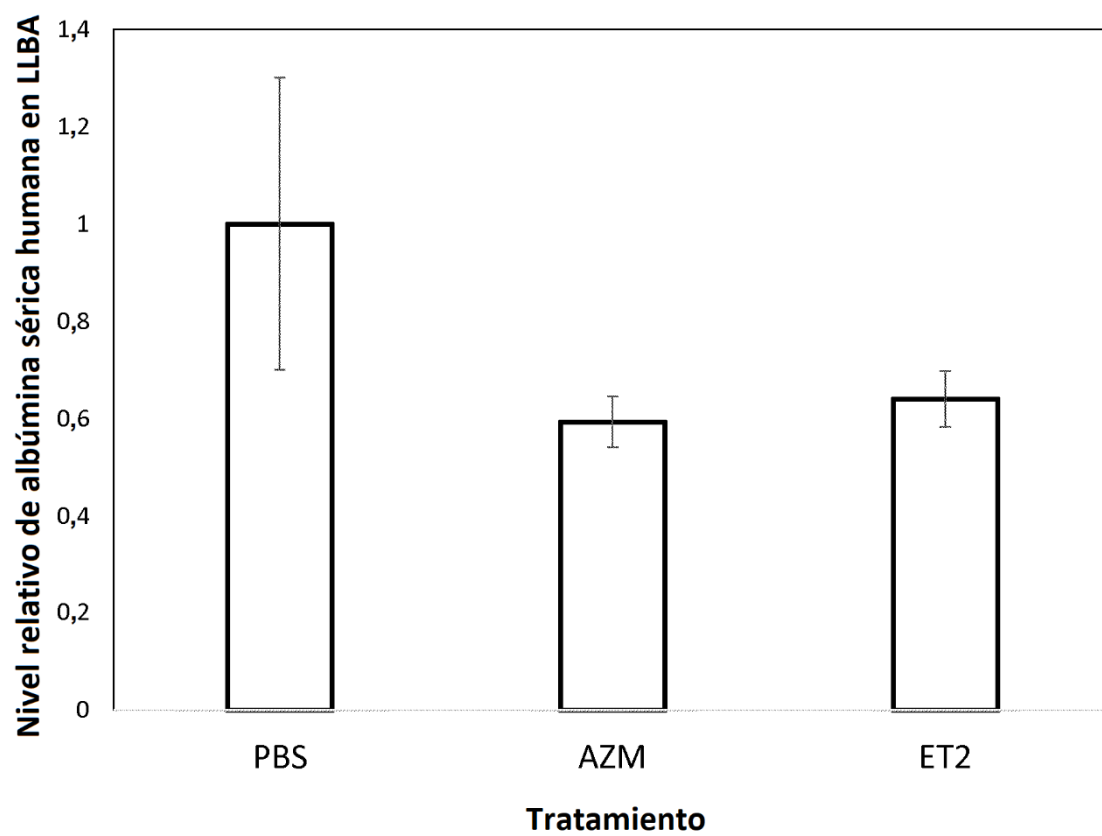


Figura 1