



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 775**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06701650 .1**

96 Fecha de presentación : **08.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1846430**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **Nuevos macrolidos.**

30 Prioridad: **09.02.2005 EP 05002664**
26.05.2005 EP 05011419

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.06.2009

73 Titular/es: **Basilea Pharmaceutica AG.**
Grenzacherstrasse 487
4005 Basel, CH

72 Inventor/es: **Kellenberger, Johannes, Laurenz;**
Shapiro, Stuart, Robert;
Mathews, Salima;
Guerry, Philippe y
Barbier, Pierre, Jacques, Noël

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos macrolidos.

5 La presente invención se refiere a nuevos antibióticos macrolidos con actividad mejorada, a medicamentos que comprenden dichos antibióticos y a la utilización de dichos antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas y enfermedades inflamatorias.

10 Los macrolidos son una clase de antibióticos eficaz y segura. Entre los macrolidos habitualmente utilizados se encuentran la eritromicina y los agentes de segunda generación claritromicina y acitromicina. Más recientemente se han desarrollado los 3-ceto-macrolidos, los llamados cetolidos, mostrando actividad mejorada con respecto a bacterias resistentes a los macrolidos.

15 Los estóolidos, que tienen un anillo de lactona de cinco miembros fusionado con el anillo de macrolido, han sido dados a conocer en los documentos WO 02/16380, WO 03/072588, WO 02/50091, WO 02/50092, WO 03/024986 y US 2004/0038915. Los macrolidos que tienen un anillo de lactona de cinco miembros fusionado con el anillo del macrolido y un azúcar cladinosa fijado al anillo del macrolido, han sido dados a conocer en los documentos WO 03/042228 y WO 03/004509. No obstante, en el documento WO 03/042228, la sustitución del azúcar cladinosa es distinta de la sustitución de los compuestos descritos a continuación y en el documento WO 03/004509, no hay átomo de azufre fijado al anillo de lactona de cinco miembros.

20 Además, se ha informado que los macrolidos poseen actividad antiinflamatoria y ha aumentado recientemente el interés en el potencial terapéutico de esta actividad antiinflamatoria (ver por ejemplo, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1998, 41, Suppl. B, 37-46).

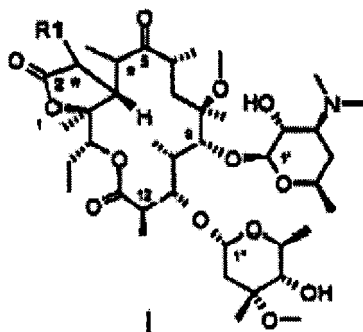
25 La invención da a conocer nuevos antibióticos macrolidos de la siguiente fórmula general I con características biológicas mejoradas:

30

35

40

45



en la que

50

R1 es un residuo -Y-X-Q;

Y es S, SO o SO₂;

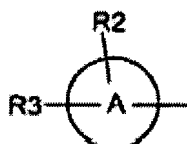
55

X es un enlace o un grupo lineal con hasta 9 átomos consistiendo en C, N, O y/o S, de los cuales hasta 2 átomos pueden ser N, un átomo puede ser O ó S, un átomo de carbono puede aparecer como grupo CO, un átomo de azufre puede aparecer como SO₂ y dos átomos de C adyacentes se pueden encontrar presentes -CH=CH- o -C≡C-;

Q es hidrógeno, alquilo, o un grupo de la siguiente fórmula

60

65



en el que



es un anillo de fenilo o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x-miembros conteniendo de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x 5 ó 6 y de 1 a 3 hetero átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, R2 y R3 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₃-C₇cicloalquiloxi, C₃-C₇cicloalquil-C₁-C₄alcoxi, halógeno, grupos alquilo sustituidos por halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, un grupo carboxílico, un grupo oxo; o arilo o heterociclilo que puede ser no sustituido o sustituido por uno o varios de los sustituyentes anteriormente indicados distintos a arilo o heterociclilo o cuando ambos sustituyentes R2 y R3 están situados en átomos de carbonos adyacentes del anillo



estos dos sustituyentes pueden ser tomados conjuntamente con dichos átomos de carbono adyacentes para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático de x-miembros saturado o insaturado conteniendo de 2 a (x-1) átomos de carbono, siendo x 5 ó 6, y de 1 a 3 hetero átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, de manera que Q puede tener de uno a cuatro sustituyentes del tipo definido para R2 y R3; y

* indica un centro quiral que adopta forma (R) o (S); y sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido o ésteres de los mismos fraccionables *in vivo*.

Los compuestos definidos en lo anterior son nuevos y poseen potentes propiedades antimicrobianas contra organismos gram-positivos y gram-negativos seleccionados. Por lo tanto, son útiles como agentes contra patógenos gram-positivos tales como estafilococos, estreptococos, neumococos y propionibacterias así como algunas cepas gram-negativas tales como *H. influenzae* y se pueden utilizar en medicina humana o veterinaria para el tratamiento o prevención de infecciones provocadas por organismos susceptibles incluyendo los resistentes a la eritromicina, clindamicina y tetraciclina.

Además de sus propiedades antimicrobianas poseen potentes propiedades antiinflamatorias y pueden ser utilizados en medicina humana o veterinaria para tratamiento o prevención de inflamación.

Tal como se utiliza en esta descripción el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Estos grupos son por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, y similares. Estos grupos alquilo pueden estar sustituidos además por uno o varios sustituyentes seleccionados, por ejemplo, entre alcoxi inferior tal como C₁-C₄alcoxi tales como metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi, C₃-C₇cicloalquiloxi o C₃-C₇cicloalquilo-C₁-C₄alcoxi tales como ciclopentiloxi, ciclopropilmetioxi, halógeno tal como se ha definido en lo anterior, grupos alquilo sustituidos por halógeno tales como difluorometilo o trifluorometilo, tricloroetilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, un grupo carboxílico, un grupo oxo; o arilo o heterociclilo tal como se ha definido más adelante. Los sustituyentes pueden ser idénticos o distintos entre sí.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos con uno o varios núcleos aromáticos preferentemente de 6 miembros y poseyendo de 6 a 14 átomos de carbono. Son ejemplos específicamente fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo. Estos grupos pueden estar sustituidos además por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, por ejemplo, entre alquilo tal como se ha definido en lo anterior, alcoxi inferior tal como C₁-C₄alcoxi tal como metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi, C₃-C₇cicloalquiloxi o C₃-C₇cicloalquilo-C₁-C₄alcoxi, tal como ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, halógeno tal como se ha definido en lo anterior, grupos alquilo sustituidos por halógeno tales como difluorometilo o trifluorometilo, tricloroetilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, un grupo carboxílico, un grupo oxo; o arilo o heterociclilo tal como se han definido que puede ser sustituido con uno o varios de los sustituyentes que se han identificado en lo anterior distintos de arilo o heterociclilo. Los sustituyentes pueden ser idénticos o distintos entre sí. En el caso de que más de un sustituyente esté fijado al grupo arilo, estos sustituyentes

pueden ser idénticos o distintos entre sí y están comprendidos también dentro del ámbito de la presente invención. Por ejemplo dimetoxi-fenilo significa que ambos sustituyentes metoxi pueden estar fijados al anillo fenilo en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4, posición 3,5, y posición 3,6.

- 5 Son ejemplos de anillos arilo sustituidos p-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo, 3-ciclopropilmetiloxi-4-difluorometiloxi-fenilo, p-dimetilamino-fenilo, p-ciano-fenilo, 5-(dimetilamino)-1-naftalenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2'-metoxi-1,1'-bifenilo, 3,4-dimetilfenilo y 1,4-difluorofenilo.

10 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico insaturado o saturado insustituido o sustituido, de 5- a 10- miembros (mono- o bicíclico) que contienen, como mínimo, un hetero átomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y/o azufre. Se incluyen entre los sustituyentes heterocíclicos a título de ejemplo, sin que ello sirva de limitación, por ejemplo, los grupos siguientes:

15 piperidinilo, morfolinilo, 2-, 3- o 4-piridilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolilo, triazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, por ejemplo 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo; tienilo, furilo (2-furanilo o 3-furanilo), 1H-azepinilo, tetrahidrotiofenilo, 3H-1,2,3-oxatriazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxaditililo, isoxazolilo, isotiazolilo, 4H-1,2,4-oxadiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,3,5-oxatiazinilo, 1,3,4-tiadiazepinilo, 1,2,5,6-oxatriazepinilo, 1,6,3,4-dioxaditiopanilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, y similares o sistemas de anillo heterocíclico condensado tales como
20 quinolinilo, por ejemplo quinolin-8-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolinilo (6-isoquinolinilo), quinazolinilo, 1H-benzotriazolilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 5H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo (por ejemplo 2-benzotiazolilo), 1H-benzoimidazolilo, 1H-indolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, purinilo, por ejemplo 9H-purina-9-ilo, 6-amino-9H-purina-9-ilo, 2,6-diamino-9H-purin-9-ilo,
25 1H-purin-6-ilo, 1H-2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 6-quinoxalinilo, 2-benzo[b]tien-3-ilo, 3,4-dihidro-1H-2-oxo-quinolin-6-ilo.

Los grupos heterociclilo pueden ser sustituidos además por uno o varios sustituyentes. Estos sustituyentes incluyen, por ejemplo grupos alquilo tales como los que se han definido, alcoxi inferior tales como C₁-C₄alcoxi tales como
30 metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi, C₃-C₇cicloalquiloxi o C₃-C₇cicloalquilo-C₁-C₄alcoxi tales como ciclopentiloxi, ciclopropilmetiloxi, halógenos tales como se han definido, grupos alquilo sustituidos por halógenos tales como trifluorometilo, tricloroetilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, un grupo carboxílico, un grupo oxo; o arilo o heterociclilo tal como se han definido en lo anterior que pueden ser insustituidos o sustituidos con uno o varios de los sustituyentes antes identificados distintos de arilo o heterociclilo. En el caso de
35 que más de un sustituyente este acoplado al grupo heterociclilo, estos sustituyentes pueden ser idénticos o distintos entre sí y están comprendidos también por el ámbito de la presente invención. Por ejemplo dimetilpiridilo significa que ambos sustituyentes metilo pueden ser fijados al piridilo en las posiciones químicamente posibles. Por ejemplo, ambos sustituyentes metilo pueden ser fijados al 2-piridilo en la posición 3,4, posición 4,5, posición 5,6, posición 3,5, posición 3,6, y posición 4,6. Ambos sustituyentes metilo pueden ser fijados al 3-piridilo en la posición 2,4, posición
40 2,5, posición 2,6, posición 4,5, posición 4,6, y posición 5,6. Ambos sustituyentes metilo pueden ser fijados al 4-piridilo en la posición 2,3, posición 2,5, posición 2,6, y posición 3,5.

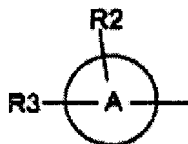
Son ejemplos de grupos heterociclilo sustituidos 5-(2-piridinilo)tien-2-ilo, 2,4,6-trimetoxi-3-piridinilo, 5-metilo-3-isoxazolilo, 5-cianopiridin-2-ilo; 6-(1H-imidazol-1-ilo)-3-piridinilo, 6-(1H-pirazol-1-ilo)-3-piridinilo, 6-bromo-2-metilo-quinazolin-4-ilo.
45

Son sustituyentes especialmente preferentes para los grupos heterociclilo alquilo, alcoxi, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino o arilo, en los que alquilo, alcoxi y arilo son los anteriormente definidos.

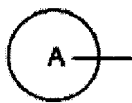
50 Son ejemplos de anillos heterocíclicos preferentes sustituidos 1H-pirimidina-2,4-diona-1-ilo, 1H,3H-pirimidina-2,4-diona-5-metilo-1-ilo, 1H-pirimidina-4-amino-2-ona-1-ilo, 6-amino-9H-purin-9-ilo, 6-dimetiloamino-9H-purin-9-ilo, 2,6-diamino-9H-purin-9-ilo, 6-amino-8-[(3-piridinilmetilo)amino]-9H-purin-9-ilo, 4-fenilo-1H-pirazol-1-ilo, 3-(piridin-3-ilo)-1H-pirazol-1-ilo, 3-(piridin-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo, 3-(piridin-3-ilo)-1H-imidazol-1-ilo, 3-(piridin-4-ilo)-1H-imidazol-1-ilo, 3-(piridin-3-ilo)-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-(piridin-4-ilo)-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo y 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ilo.
55

En las combinaciones "heterociclilalquilo" y "aralquilo" los componentes "heterociclil", "ar" (arilo) y "alquilo" tienen los significados indicados anteriormente.

60 Q puede ser hidrógeno o alquilo tal como se ha definido en lo anterior o un grupo de la fórmula siguiente



en la que

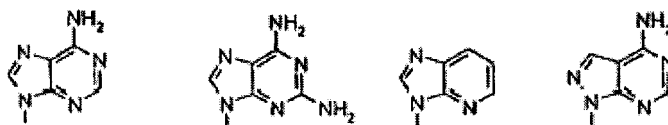


es un anillo de fenilo o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático de x miembros saturado o insaturado, que contiene desde 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x 5 o 6, y de 1 a 3 hetero átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, R2 y R3 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo tal como el definido en lo anterior, alcoxi inferior tal como C₁-C₄alcoxi tal como metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi, C₃-C₇cicloalquiloxi o C₃-C₇cicloalquilo-C₁-C₄alcoxi tal como ciclopentiloxi, ciclopropilmetiloxi, halógeno tal como se ha definido en lo anterior, grupos alquilo sustituidos por halógeno tales como difluorometilo o trifluorometilo, tricloroetilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxio, carbamoilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo; o arilo o heterociclilo tal como se han definido, que pueden ser insustituídos o sustituidos con uno o varios de los sustituyentes antes definidos distintos de arilo o heterociclilo, o cuando ambos sustituyentes R2 y R3 están situados en átomos de carbono adyacentes del anillo



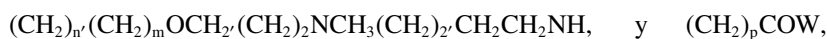
estos dos sustituyentes pueden ser tomados conjuntamente con dichos átomos de carbono adyacentes para formar un anillo aromático de 5 o 6 miembros o bien un anillo heterocicloalifático o heteroaromático de x miembros saturado o insaturado, conteniendo de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x 5 o 6, y de 1 a 3 hetero átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, de manera que el residuo Q puede tener conjuntamente de uno a cuatro sustituyentes del tipo definido en lo anterior para R2 y R3.

Son grupos Q particularmente preferentes, por ejemplo



El símbolo X representa un enlace, es decir es "ausente", o es un separador que es un grupo lineal que tiene hasta 9 átomos y se ha definido en lo anterior. El grupo lineal que tiene hasta 9 átomos puede comportar átomos de hidrógeno adicionales para saturar un átomo de C que es un grupo metileno o para saturar un átomo de N que es un grupo amino. Preferentemente, este separador comprende de 2 a 5 átomos.

Son grupos X preferentes:



en los que n y p son 1-3, m es 0-3 y W es ausente o es O ó bien NH.

Son grupos X particularmente preferentes etilo y propilo.

Son grupos Y preferentes:

S, SO₂; particularmente S.

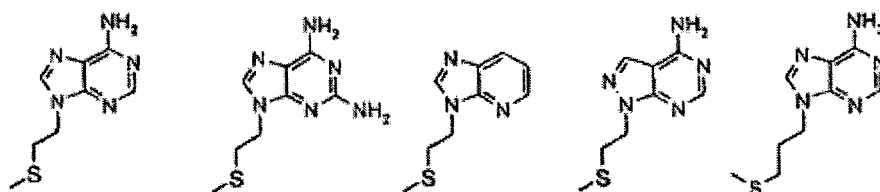
Son combinaciones de Y y X:

Para Y=S, X es etilo, propilo, CH₂CO, CH₂COCH₂, CH₂CONR, CH₂CONRCH₂, CH₂CONRCH₂CH₂, CH₂CH₂CONR, CH₂CH₂CONRCH₂, CH₂CH₂NR, CH₂CH₂NRCO, CH₂CH₂NRSO₂, CH₂CH₂NRCOO, CH₂CH₂OCH₂, CH₂SO₂NR, CH₂SO₂NRCH₂, CH₂CH₂OCONR, CH₂CH=CH o CH₂C≡C;

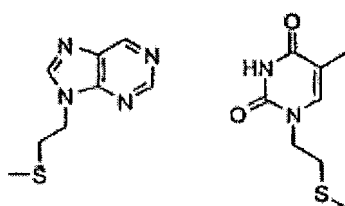
en los que R en las expresiones anteriores en hidrógeno o metilo.

ES 2 322 775 T3

Son grupos R¹ preferentes:



También son preferentes los siguientes grupos R¹:



Referente a los dos centros quirales indicados por * en la fórmula general I, la configuración preferente para estos centros es 3S, 4R.

Se indican en la lista de la siguiente tabla I compuestos preferentes de fórmula I

Formula I:

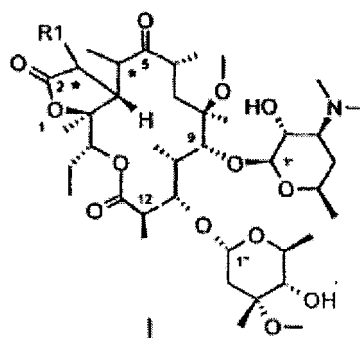


TABLA 1

Ejemplo	R1
1	

TABLA 1 (continuación)

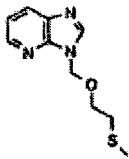
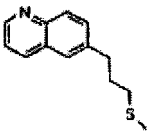
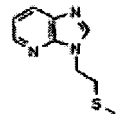
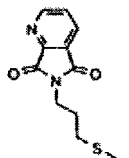
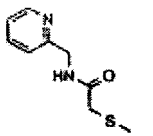
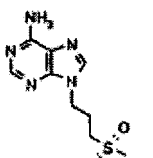
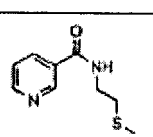
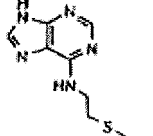
Ejemplo	R1
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

TABLA 1 (continuación)

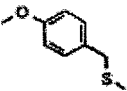
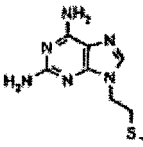
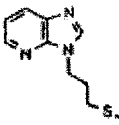
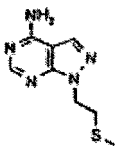
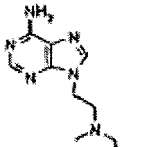
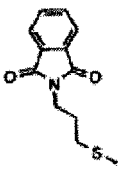
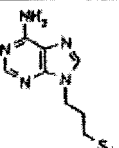
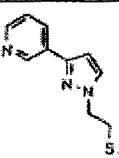
Ejemplo	R1
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

TABLA 1 (continuación)

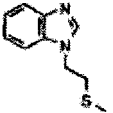
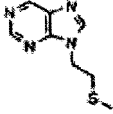
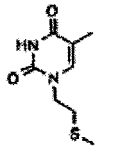
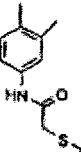
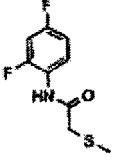
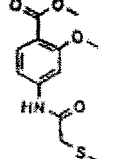
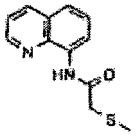
Ejemplo	R1
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	R1
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

Son particularmente preferentes los compuestos de los ejemplos 1, 4, 11, 13 y 16.

En caso deseado, los compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable. La formación de la sal es efectuada a temperatura ambiente por métodos conocidos por si mismos y que son conocidos por cualquier persona experta en la materia. Entran en consideración no solamente sales con ácidos inorgánicos sino también sales con ácidos orgánicos. Son ejemplos de dichas sales: clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, succinatos, metansulfonatos, p-toluensulfonatos y similares.

Además, los compuestos pueden ser convertidos en ésteres fraccionables *in vivo*, por ejemplo en ésteres con el grupo 2'-hidroxi de la fracción de azúcar, siendo dichos ésteres por ejemplo acetatos, pivaloil ésteres, tartratos, maleatos, succinatos, y similares. Estos ésteres pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos en esta técnica, por ejemplo por reacción con un anhídrido apropiado.

Los compuestos de la presente invención y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o ésteres fraccionales *in vivo* de las mismas son útiles como agentes antibacterianos y terapéuticos antiinflamatorios. Los compuestos de fórmula I poseen excelente actividad antibactericida contra bacterias patógenas seleccionadas tales como cepas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Por lo tanto, pueden ser utilizadas como medicamentos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, especialmente infecciones provocadas por estafilococos tales como septicemia, infecciones de la piel y de tejidos blandos, infecciones profundas después de trauma, cirugía o inserción de material extraño, endocarditis, neumonía, artritis, bursitis, y osteomielitis; o infecciones provocadas por estreptococos tales como septicemia, infecciones de la piel y de tejidos blandos, infecciones profundas después de trauma, cirugía o inserción de material extraño, endocarditis, tonsilofaringitis, neumonía, bronconeumonía, bronquitis, otitis, sinusitis, y escarlatina.

Además, los compuestos de fórmula I poseen excelente actividad antibacteriana contra bacterias seleccionadas tales como cepas de *Propionibacterium acnes* y *Propionibacterium granulosum*. Por lo tanto pueden ser utilizados como medicamentos para el tratamiento de acné.

Además, los compuestos de fórmula I pueden ser utilizados como medicamentos para el tratamiento de infecciones provocadas por gérmenes tales como *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Rickettsia* spp., *Bartonella* spp., *Coxiella burnelli*, *Chlamydia* spp., o cepas susceptibles de *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp., and *Actinomyces* spp.

Además de la actividad antibacteriana los compuestos de fórmula I poseen actividad antiinflamatoria haciéndolos particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades tales como panbronquiolitis difusa, fibrosis quística, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedades inflamatorias del vientre, rosácea, artritis y acné inflamatorio. Los compuestos de la presente invención son también útiles para el tratamiento de la soriasis.

El granulocito neutrófilo es un elemento clave del proceso inflamatorio. Los neutrófilos emigran al lugar de inflamación y pueden ser activados para liberar productos tóxicos incluyendo enzimas proteolíticas tales como elastasa. La iniciación de la respuesta neutrófila es mediada por receptores de la superficie celular para quimioatrativos incluyendo productos bacterianos, factores activadores de plaquetas, leucotrieno B₄ e interleuquina 8. La elastasa es un producto de secreción principal de neutrófilos activados y contribuye en gran medida a la destrucción de tejidos en enfermedades inflamatorias. Varios bioensayos basados en la reducción de la secreción de la elastasa se han descrito y se han utilizado para la detección de productos antiinflamatorios (Johansson, S., Göransson, U., Luijendik T., Backlund, A., Claesson P., Bohlin L. (2002) J. Nat. Prod. 65: 32-41). Tal como se indica más adelante a título de ejemplo (ejemplo 35), esta prueba es utilizada para mostrar las actividades moduladoras de los compuestos de la presente invención contra granulocitos neutrófilos. Los neutrófilos son activados por adición del producto bacteriano N-formil metionil-leucil-fenilalanina (fMLP) y citocalasina B, estimulador de la secreción. La cantidad de elastasa segregada es determinada midiendo la reacción de la elastasa con el sustrato cromogenico succinil-alanil-alanil-valil-nitroanilida (SAAVNA), que genera 4-nitroanilina después del fraccionamiento por elastasa. La reacción es seguida de la medición del cambio de absorción a 405 nm.

Se obtuvieron valores MIC para no-anaeróbicos por micro dilución del caldo utilizando CAMHB (BBL) de acuerdo con las normas NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 5th ed. Approved standard M7-A6. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2003). Los fármacos fueron disueltos en DMSO antes de su dispersión en placas de micro trituración de 96-pocillos; la concentración de DMSO en los pocillos de ensayo no superó nunca el 2% (v/v). Se suplementó CAMHB con 5% (v/v) de suero equino (Sigma, cat. no. H-1270) en lugar de sangre de caballo para el cultivo de *Streptococcus pneumoniae*, y con 5% (v/v) de enriquecedor Fildes (BBL, cat. no. 220810) en lugar del medio de prueba *Haemophilus* y aditivos para el cultivo de *Haemophilus influenzae* (Pankuch GA, Hoellman DB, Lin G, Bajaksouzian S, Jacobs MR, Appelbaum PC. La actividad de HMR 3647 en comparación con las de cinco agentes contra *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* por determinación MIC y ensayo tiempo-exterminio. Antimicrob. Agents Chem-ther. 1998 Nov; 42(11): 3032-4). Actividades expresadas como concentraciones inhibitorias mínimas (MICs) (μg/ml) se indican a continuación en la tabla 3, y los microorganismos utilizados para las pruebas se indican en la siguiente tabla 2.

Los valores MIC hacia cepas de propionibacteria fueron obtenidas por micro dilución del caldo utilizando WCB (Anaerobe Broth MIC, Difco) de acuerdo con las normas NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for anti-microbial susceptibility testing of anaerobic bacteria, 5th ed.; approved standard. NCCLS publication no. M11-A5. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2001). Placas de micro trituración fueron cargadas en matraces de incubación anaeróbica 7-L GENbox (BioMérieux, cat. no. 96 128) dotados de generadores de atmósfera anaeróbica (BioMérieux, cat. no. 96 124) y un Dry Anaerobic Indicator Strip (BBL, cat. no. 271051).

ES 2 322 775 T3

En estas condiciones se consiguió una concentración de O₂ <0.1% en 2,5 horas, y una concentración de CO₂ >15% en 24 horas. Se leyeron valores MIC después de incubación a 35-37°C durante 48 horas (Tabla 3)

TABLA 2

Microorganism	Code
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	A
<i>Staphylococcus aureus</i> 1086	B
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	C
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1/1	D
<i>Streptococcus pneumoniae</i> SL199T	E
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Tupelo	F
<i>Haemophilus influenzae</i> 12214	G
<i>Haemophilus influenzae</i> QK50	H
<i>Propionibacterium acnes</i> EG7NS	I
<i>Propionibacterium acnes</i> SW101T	K

TABLA 3

	MIC (µg/ml)									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K
Eritromicina	0.5	>32	>32	<=0.06	>32	8	4	2	0.125	>32
Telitromicina	0.25	0.25	>32	<=0.06	<=0.06	0.5	2	1	<=0.06	16
Clindamicina	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<=0.06	>32
Tetraciclina	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<=0.06	32
Ej. 1	1	>=32	>=32	<=0.06	0.125	0.5	1	0.5	<=0.06	1
Ej. 2	2	8	>32	<=0.06	0.5	0.5	4	8	<=0.06	16
Ej. 3	4	8	>32	0.25	2	8	>32	16	0.25	16
Ej. 4	1	>=32	32	<=0.06	0.5	0.5	2	2	0.125	4
Ej. 5	2	>32	>32	<=0.06	8	16	8	8	<=0.06	16
Ej. 6	0.5	>32	>=32	<=0.06	1	2	2	2	<=0.06	>32
Ej. 7	32	>32	>32	2	4	16	>32	>32	2	8
Ej. 8	1	>32	>32	<=0.06	1	2	2	2	<=0.06	16
Ej. 9	4	>32	>32	<=0.06	0.25	1	2	2	0.125	4
Ej. 10	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Ej. 11	8	>=32	>=32	<=0.06	0.125	1	2	2	<=0.06	2
Ej. 12	2	8	>32	<=0.06	0.5	1	4	8	<=0.06	8
Ej. 13	2	16	>=32	<=0.06	0.125	0.25	4	4	<=0.06	2
Ej. 14	2	16	>32	<=0.06	0.5	1	8	8	<=0.06	16
Ej. 15	1	>=32	>32	<=0.06	1	2	4	4	<=0.06	16
Ej. 16	1	>32	>=32	<=0.06	0.125	0.5	2	2	0.125	1
Ej. 17	1	>32	>32	<=0.06	0.5	1	4	4	<=0.06	16
Ej. 18	1	>=32	32	<=0.06	2	4	2	2	<=0.06	>32
Ej. 19	1	>32	>32	<=0.06	0.5	1	2	2	<=0.06	4
Ej. 20	1	>32	>32	<=0.06	0.5	1	1	1	<=0.06	8

TABLA 3 (continuación)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K
Ej. 21	2	>32	>32	≤ 0.06	0.5	2	4	4	≤ 0.06	4
Ej. 22	2	32	>32	≤ 0.06	8	8	8	8	≤ 0.06	32
Ej. 23	2	32	>32	≤ 0.06	2	2	4	4	≤ 0.06	32
Ej. 24	1	>32	>32	≤ 0.06	4	8	8	8	≤ 0.06	>32
Ej. 25	1	16	>32	≤ 0.06	1	0.5	4	4	≤ 0.06	4
Ej. 26	2	>32	>32	0.125	>32	>32	>32	16	0.125	>32
Ej. 27	1	>32	>32	≤ 0.06	4	4	8	8	≤ 0.06	>32
Ej. 28	2	16	>32	0.25	4	4	8	16	0.125	8
Ej. 29	1	>32	32	≤ 0.06	4	4	4	4	≤ 0.06	>32
nd = no determinado										

Se ha descubierto también que los compuestos de la presente invención muestran una actividad inhibidora sustancial con respecto a las fosfodiesterasas humanas (PDE), en particular con respecto a PDE3 y especialmente a PDE4, que se ha demostrado que están involucradas en procesos inflamatorios (ver por ejemplo Lipworth B. J., Lancet (2005) 365, p. 167 o Giembycz M. A., Curr. Opin. Pharmacol. (2005), 5, p. 238). Ello se muestra en los ejemplos siguientes 36 y 37, por primera vez para un derivado macrolido tal como un derivado de eritromicina. La utilización de los compuestos de dichos derivados macrolidos, en particular de compuestos según la presente invención para el tratamiento de enfermedades y desordenes en humanos que se pueden aliviar o curar por inhibición de las fosfodiesterasas humanas en particular fosfodiesterasas 3 y 4 (incluyendo enfermedades inflamatorias tales como se han mencionado) constituye por lo tanto un aspecto adicional de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser utilizados como medicamentos. Poseen buenas características de absorción oral. Otra realización de la presente invención consiste por lo tanto en medicamentos que comprende compuestos de fórmula I, sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables o ésteres fraccionables *in vivo* de las mismas para el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos para la administración entérica (oral). Los productos de acuerdo con la invención pueden ser administrados, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas con recubrimiento laminar, tabletas con recubrimiento de azúcar, cápsulas duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones o por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios o por vía parenteral por ejemplo por inyección o por vía nasal o por inhalación o por vía transdérmica o localmente por ejemplo por administración tópica preferentemente los compuestos son administrados por vía tópica u oral.

Se pueden preparar composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos utilizando procedimientos convencionales conocidos por los técnicos en la materia tales como por combinación de los ingredientes en una forma de dosificación junto con materiales portadores adecuados no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, sólidos o líquidos y, en caso deseado, los coadyuvantes farmacéuticos habituales.

Se prevé que los compuestos sean incorporados finalmente en composiciones de formas de dosificación adecuada oral, parenteral o tópica. Las composiciones de la presente invención pueden contener ingredientes opcionales cualquiera de los diferentes coadyuvantes que se utilizan ordinariamente en la producción de preparados farmacéuticos. Por lo tanto, por ejemplo, la formulación de las presentes composiciones en formas de dosificaciones orales deseadas se puede utilizar como ingredientes opcionales materiales de carga tales como celulosa microcristalina, fosfato calcico o lactosa; agentes desintegrantes, tales como almidón, carboximetilcelulosa sódica reticulada o polivinilpirrolidona reticulada y agentes lubricantes tales como talco, ésterato magnésico, ésterato calcico y similares. No obstante, se debe comprender de manera completa que los ingredientes opcionales que se han indicado tienen solamente carácter de ejemplo y que la invención no queda restringida a su utilización. Otros coadyuvantes, que son bien conocidos en la técnica, pueden ser utilizados para llevar a cabo la presente invención.

Son materiales portadores adecuados no solamente materiales inorgánicos sino también materiales portadores orgánicos. Así por ejemplo, para tabletas, tabletas con recubrimiento laminar, tabletas con recubrimiento de azúcar y cápsulas duras se pueden utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales. Son portadores adecuados para cápsulas blandas, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa). Son, por ejemplo, materiales portadores

ES 2 322 775 T3

adecuados para la preparación de soluciones y jarabes, agua, alcoholes, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Son, por ejemplo, materiales portadores adecuados para supositorios, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, y polioles semilíquidos o líquidos.

Como coadyuvantes farmacéuticos se prevén los conservantes habituales, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes de sabor, sales para el ajuste de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes.

Los compuestos de fórmula I y sus sales por adición de ácido o ésteres fraccionables *in vivo* de las mismas se pueden utilizar para administración parenteral y con este objetivo están constituidos preferentemente en forma de preparaciones para inyección como liofilizados o polvos secos para dilución con los agentes habituales tales como agua o solución salina común isotónica.

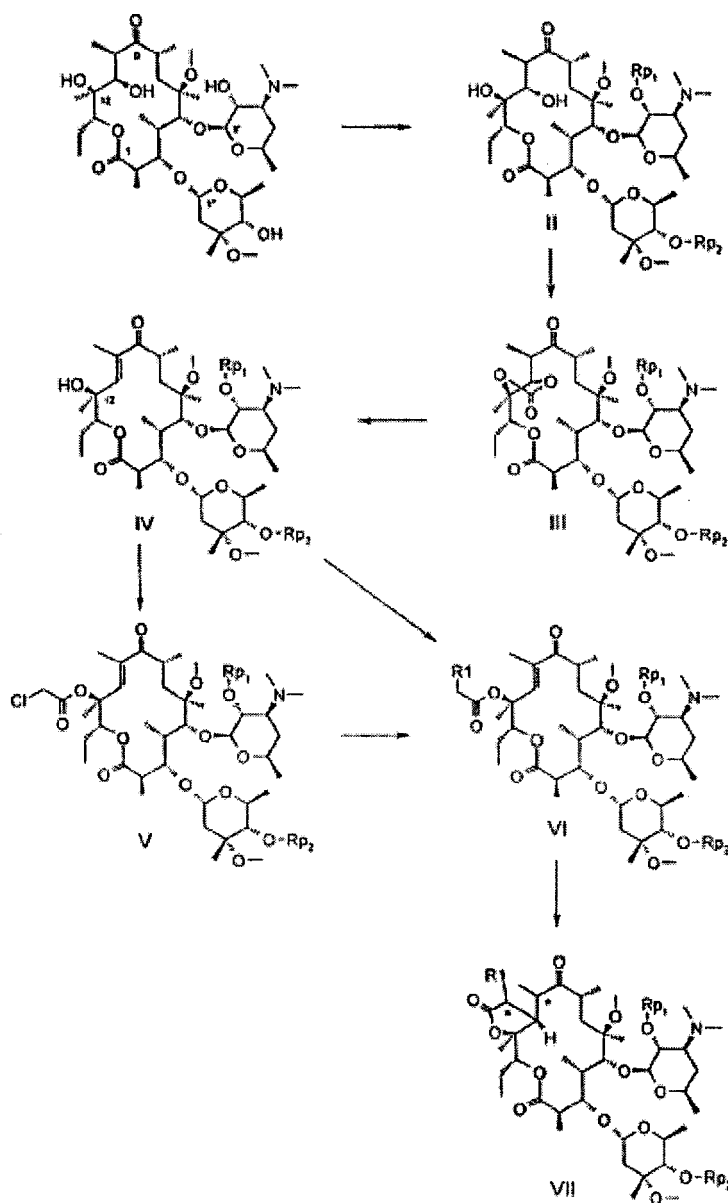
Los compuestos de fórmula I y sus sales por adición de ácido o ésteres fraccionables *in vivo* de las mismas pueden ser utilizados para administración tópica y con esta finalidad están realizados preferentemente en forma de preparaciones tales como ungüentos, cremas o geles.

Para la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas y/o enfermedades inflamatorias en mamíferos, humanos y no humanos, es habitual una dosificación diaria de unos 10 mg hasta unos 2000 mg especialmente de unos 50 mg a unos 1000 mg, de manera que los técnicos ordinarios en la materia apreciarán que la dosis dependerá también de la edad, estado de los mamíferos y tipo de enfermedades que se trata de prevenir o tratar. La dosis diaria puede ser administrada en una dosis única o se puede dividir en varias dosis. Se puede prever una dosis única promedio de aproximadamente 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg.

Las etapas de reacción que empiezan a partir de compuestos conocidos que conducen a los productos finales de fórmula I se llevan a cabo de acuerdo con los siguientes esquemas 1-3.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1



Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados partiendo de claritromicina. La preparación de compuestos de fórmula II, III y IV en los que Rp_1 y Rp_2 son H, acetilo, benzoilo o cualquier otro grupo hidroxilo protector adecuado se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica (esquema 1). Para obtener compuestos de fórmula II en los que Rp_1 y Rp_2 son los definidos anteriormente los grupos hidroxilo 2'- y 4'- de claritromicina disponible comercialmente pueden ser protegidos de forma secuencial o simultánea por reacción con un anhídrido de ácido o cloruro ácido adecuados tal como se describe por ejemplo en, Baker *et al.*, J. Org. Chem. 1988, 53, 2340-2345 y Kashimura *et al.*, J. Antibiotics, 2001, 54, 664-678. Los compuestos de fórmula II pueden ser transformados en compuestos de fórmula IV de manera similar a la que se describe en Baker *et al.*, J. Org. Chem. 1988, 53, 2340-2345.

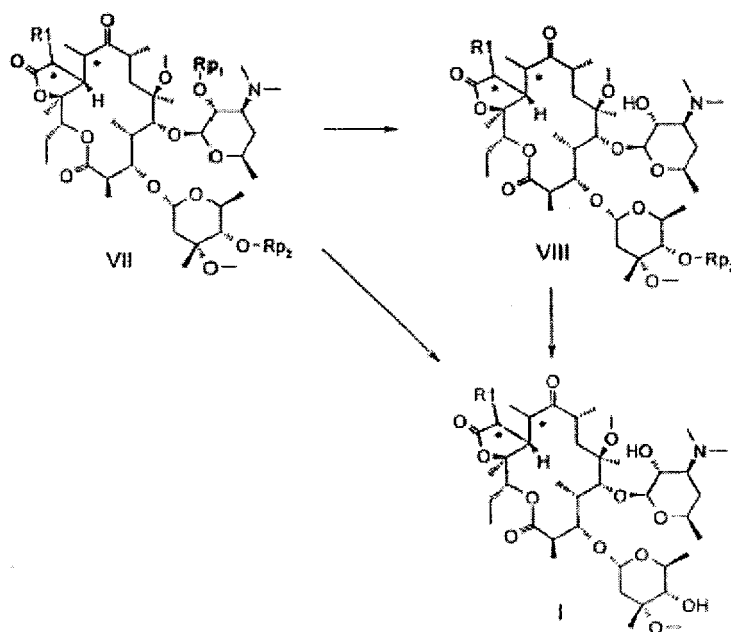
El grupo hidroxilo en posición 12 de los compuestos de fórmula IV es ésterificado por tratamiento con ácido 2-cloro acético, DCC y DMAP o con anhídrido 2-cloro acético, piridina, DMAP en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno. El intermediario V es tratado a continuación con nucleófilo apropiado R_1H en acetona en presencia de una base tal como DBU para conseguir compuestos de fórmula VI en los que R_1 , Rp_1 y Rp_2 son los definidos en lo anterior. Dependiendo de la naturaleza de R_1 , los compuestos de fórmula VI pueden ser también sintetizados por reacción de un compuesto de fórmula IV con un ácido carboxílico apropiado (R_1CH_2COOH), DCC y DMAP en un disolvente

clorado tal como cloruro de metileno para conseguir compuestos de fórmula VI. Los compuestos de fórmula VI son tratados con una base de un metal alcalino tal como NaH o *tert.*-butóxido potásico o LDA en un disolvente aprótico tal como DMF o THF para conseguir compuestos de fórmula VII como mezclas de diastereoisómeros en diferentes proporciones (esquema 1).

Los compuestos de fórmula VII en los que R₁, R_{p1} y R_{p2} son los definidos anteriormente están desprotegidos en la posición 2' con metanol a temperaturas comprendidas entre 20°C y 60°C durante 2-5 días para conseguir compuestos de fórmula VIII (esquema 2). El grupo 4''-hidroxilo es desprotegido por tratamiento del compuesto con DBU en metanol en reflujo durante 3 a 12 horas (J. Antibiotics, 2001, 54(8), 664) o por tratamiento con guanidina/nitrato de guanidinio en metanol/diclorometano (Tetrahedron Letters 1997, 38(9), 1627) o con carbonato potásico en metanol o con una mezcla de MeONa en metanol, preferentemente con DBU en metanol en reflujo durante 5 a 7 horas para conseguir compuestos de fórmula VIII.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula VII pueden ser desprotegidos en la posición 2'- y 4''- simultáneamente utilizando uno de los métodos que se han descrito anteriormente para la desprotección del grupo 4''-hidroxilo para conseguir compuestos de fórmula I (esquema 2).

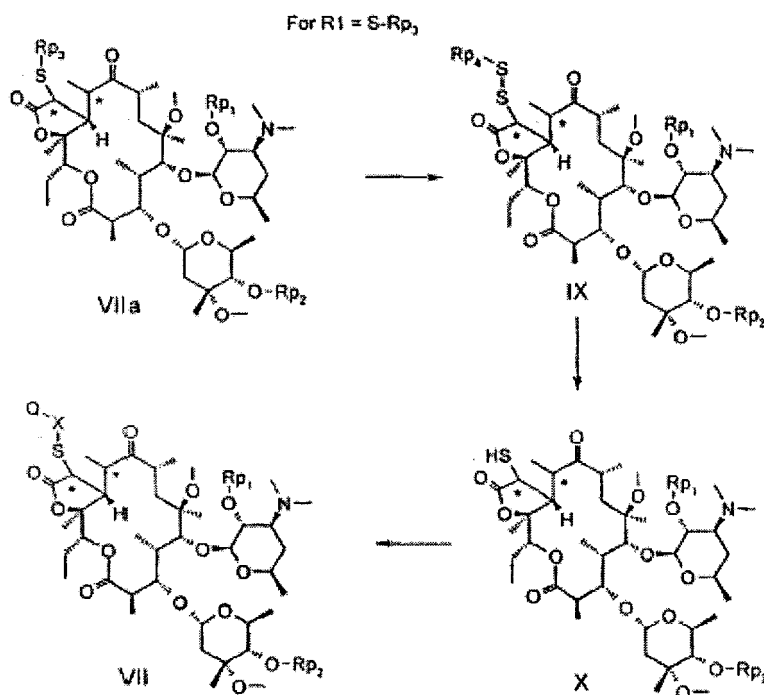
Esquema 2



En el caso en el que R₁ es S-R_{p3} y R_{p3} es un grupo protector de azufre, por ejemplo benzilo, 4-metoxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo o 4-nitrobenzilo, preferentemente 4-metoxibenzilo, el intermediario VIIa es transformado en presencia de crias moleculares en el derivado disulfuro IX en el que R_{p1} y R_{p2} son los definidos anteriormente y R_{p4} es por ejemplo 3-nitro-2-piridinilo o metilo similar al método descrito en el documento WO03/072588.

Los compuestos de fórmula IX son tratados con un agente reductor tal como trialquil fosfino, preferentemente tributil fosfino, o un triaril fosfino, preferentemente trifenil fosfino, en un disolvente tal como acetona acuosa, dimetil formamida acuosa, dioxano acuoso o tetrahidrofurano acuoso, preferentemente dimetil formamida acuosa, a 0°C hasta 60°C, preferentemente a temperatura ambiente durante 1 minuto hasta 1 hora, preferentemente 15 minutos, para conseguir el compuesto X. El compuesto X es tratado preferentemente sin aislamiento, directamente en el mismo sistema disolvente con compuestos de fórmula Q-X-Lg, en el que Q y X son los definidos anteriormente y Lg es un grupo cedente, por ejemplo cloruro, bromuro, ioduro, metansulfonilo, p-tosilsulfonilo, trifluórmetsulfonilo o un grupo vinilo en el caso en el que X representa un carbonilo o un grupo sulfonilo para conseguir compuestos de fórmula VII. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como un carbonato o bicarbonato de un metal alcalino, por ejemplo carbonato potásico, carbonato de cesio o bicarbonato sódico o una base orgánica por ejemplo trietilamina, N-etil N,N-diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno, preferentemente 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, preferentemente a 20°C. Puede ser ventajoso añadir cantidades catalíticas de una sal ioduro, preferentemente ioduro sódico a la mezcla de reacción.

Esquema 3



Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar mejor la invención y no se tienen que considerar en modo alguno como limitadores del alcance de la misma.

Indicaciones Generales: Los espectros MS fueron medidos utilizando (A) un sistema Micromass Waters ZQ con software Masslynx y (B) utilizando un equipo Q-ToF-Ultima (Waters AG) dotado de Waters Cap-LC. Para una determinación de masas precisa se utilizó la fuente ESI de masa "nano lock". Se consiguen masas precisas con cuatro dígitos decimales. La purificación por HPLC de los productos finales se realizó utilizando el siguiente sistema: Columna YMC ODS-AQ, 120A, 5 μ m, 50 x 20 mm; precolumna: YMC ODS-AQ, 120A, 5 μ m, 10 x 20 mm; caudal: 30 ml/min; inyección: 500 μ l; detección: ELSD; fase móvil A: agua + 0.1% HCOOH; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: forma lineal 10 a 95% acetonitrilo en 4 minutos. Abreviaturas: HPLC por cromatografía líquida de alto rendimiento; DMSO por dimetilsulfóxido; DBU por diazobicycloundecano; DCM por diclorometano; DIPEA por diisopropiletilamina (base de Huenig's); DMF por dimetilformamida; THF por tetrahidrofurano; DCC por dicitclohexilcarbodiimida; DMAP por 4-dimetilaminopiridina; EDC-HCl por clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; mCPBA por ácido m-Cloroperbenzoico; KOtBu por tert.-butilato potásico; MS por espectrometría de masas; NMR por resonancia magnética nuclear; ISP por chorros de iones.

Ejemplo 1

Preparación de (3S,3aR,4R,6R,8R,9R,10S,11S,12R,15R, 15aS)-3-[[2-[6-amino-9H-purin-9-il]etil]tio]-11-[[2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribohexopiranosil]oxi]-15-etildecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-9-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo [2,3-c] oxaciclotetradecin-2,5,13(3H,6H)-triona (I-1), compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[6-amino-9H-purin-9-il]etil]tio

A] Preparación de 2',4''-Di-O-acetil-6-O-metileritromicina A (II-1) (compuesto de fórmula II en el que Rp₁ y Rp₂ son acetilo)

A una solución de 25 g (33.4 mmol) de claritromicina y 1,63 g (13,4 mmol) DMAP en 50 ml DCM se añadieron 11 ml (117 mmol) de anhídrido acético en una porción y la mezcla fue agitada durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida en suficiente 0,2 N NaOH para conseguir un valor de pH de 8-9 y a continuación se sometió a extracción. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas sobre MgSO₄ y evaporadas a presión reducida. El producto en crudo fue cristalizado a partir de acetato de etilo caliente consiguiendo 24,3 g (87%) de cristales incoloros MS(ISP): 832.5 [MH] +

ES 2 322 775 T3

B] *Preparación de 2',4''-Di-O-acetil-6-O-metileritromicina A, 11,12 carbonato de (III-1) (compuesto de fórmula III en el que Rp₁ y Rp₂ son acetilo)*

24,3 g (29,2 mmol) de 2',4''-di-O-acetil-6-O-metileritromicina A se disolvieron en 500 ml de THF a -45°C en atmósfera de argón y se trataron gota a gota con 29,2 ml de una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida sódica en tetrahidrofurano (29,2 mmol) en 15 min. Después de 20 minutos a -45°C 16,24 g (100,1 mmol) de carbonildiimidazol se añadieron en 3 partes en 5 minutos. La mezcla de reacción fue agitada a -45°C durante 30 min, a continuación fue calentada a 0°C durante un periodo de 15 min y se mantuvo a 0°C durante 2,5 horas.

La mezcla de reacción fue tratada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua (1:1) y extraída dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas dos veces en solución acuosa de amoníaco al 10% con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida facilitando 23,57 g (94%) de un sólido incoloro MS(ISP): 858,6 [MH]⁺.

C] *Preparación de 2',4''-Di-O-acetil-10,11-didehidro-6-O-metileritromicina A (IV-1) (compuesto de fórmula IV en el que Rp₁ y Rp₂ son acetilo)*

23,5 g (27,47 mmol) de 2',4''-Di-O-acetil-6-O-metileritromicina A, 11,12 carbonato y 10,25 ml (68,7 mmol) de DBU disueltos en 500 ml de tolueno fueron calentados a temperatura de reflujo durante 1,5 h, enfriados a temperatura ambiente y vertidos en solución acuosa de 0,5 M de NaH₂PO₄. La capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 0,5 M NaH₂PO₄, salmuera, secado sobre Na₂SO₄ y concentrados para proporcionar 18,43 g (86%) de un sólido incoloro. MS (ISP): 814,5 [MH]⁺.

D] *Preparación de 10,11-didehidro-11-deoxi-6-O-metileritromicina A, 2',4''-diacetato-12-(cloroacetato) (V-1) (compuesto de fórmula V en el que Rp₁ y Rp₂ son acetilo)*

A una solución de 64,0 g (78,6 mmol) de 2',4''-Di-O-acetil-10,11-didehidro-6-O-metileritromicina A, 3,84 g (31,4 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 12,5 g de piridina en 600 ml de diclorometano se añadió gota a gota una solución de 26,9 g de anhídrido del ácido cloroacético (157,3 mmol) en 250 ml de diclorometano a lo largo de 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción fue vertida en 0,2N NaOH consiguiendo un pH con un valor de 8-9 y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas sucesivamente con agua, dos veces con 0,5N NaH₂PO₄, con agua y dos veces con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ y evaporadas para conseguir un producto en bruto. Se añadió éter de petróleo al producto en crudo, la mezcla fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtró consiguiendo el compuesto del título (57,5 g, 82%) en forma de sólido marrón claro. MS (ISP): 890,3 [M]⁺.

E] *Preparación de un compuesto de fórmula VI en el que R1 es [2-[6-amino-9H-purina-9-il]etil]tio y Rp₁ y Rp₂ son acetilo) (VI-1)*

9,79 g (10,99 mmol) del compuesto del ejemplo 1 etapa D fueron disueltos en atmósfera de argón en 370 ml de acetona y 1,73 ml de DBU (11,54 mmol), 82,4 mg de ioduro sódico y se añadieron (0,55 mmol) y 2,43 g (6-amino-9H-purina)-1-etanotiol (12,4 mmol) (WO0216380). La mezcla de reacción fue agitada en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente fue evaporado y se recogió el residuo en DCM. La capa orgánica fue lavada con 5% de NaHCO₃, con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y fue evaporada en vacío. El producto en bruto fue purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM:MeOH:NH₃ 98:2:0,01 >90:10:0,01) proporcionando 6,85 g (59,4%) de un material esponjoso marrón claro. MS(ISP): 1050,4 [MH]⁺; 526,4 [MH₂]⁺⁺.

F] *Preparación de un compuesto de fórmula VII en el que R1 es [2-[6-amino-9H-purina-9-il]etil]tio y Rp₁ y Rp₂ son acetilo) (VII-1)*

6,89 g (6,57 mmol) del compuesto del ejemplo 1 etapa E fueron disueltos en atmósfera de argón en 40 ml de DMF y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadieron 0,37 g de hidruro sódico (55-65%; 8,54 mmol) y la mezcla fue agitada durante 4 horas a 0-5°C. A continuación, se añadieron KH₂PO₄ 0,5N y la mezcla fue extraída dos veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas dos veces con 150 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y con 150 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó en vacío facilitando 7,05 g del producto en bruto. MS(ISP): 1050,3 [MH]⁺; 526,2 [MH₂]⁺⁺.

G] *Preparación de un compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[6-amino-9H-purina-9-il]etil]tio) (I-1)*

Se disolvieron 7,0 g (6,5 mmol) del compuesto en bruto del ejemplo 1 etapa F en 200 ml de metanol y se añadieron 4,99 ml (33,4 mmol) de DBU. La mezcla fue calentada a reflujo en la atmósfera de argón durante 7 horas. El disolvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue recogido en DCM. La capa orgánica fue lavada con solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y con salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y evaporada en vacío. El producto en bruto fue

ES 2 322 775 T3

purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM:MeOH:NH₃ 95:5:0.01 → 85:15:0.01) facilitando 4,50 g (69,9%) del compuesto del título en forma de sólido incoloro en forma de diastereoisómero único. MS(ISP): 966,3 [MH]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,85 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,13-1,27 (m, 15H), 1,29 (d, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,51-1,95 (m, 8H), 2,29 (s, 6H), 2,29-2,48 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,82-2,89 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,11-3,23 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,42-4,58 (m, 3H), 4,67-4,75 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,37 (dd, 1H), 5,74 (s, br, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

10 Ejemplo 2

Preparación de un compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[[3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-yl]metoxi]etil]tio (I-2)

15 A) Preparación del ácido acético 2-[(3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-il)metoxi]-etil éster

A una solución de 1,0 g (8,39 mmol) de 3H-imidazo[4,5-b]piridina en 20 ml de DMF mantenida bajo atmósfera de argón a 0°C, se añadieron 0,94 g (8,39 mmol) de tert-butoxido potásico. La solución fue calentada a temperatura ambiente y después de 1 hora se añadió gota a gota a lo largo de media hora una solución de 1,74 g (8,8 mmol) de bromuro de (2-acetoxietoxi)metilo en 5 ml de DMF. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación fue vertida sobre 75 ml de agua helada. La mezcla fue extraída dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ filtradas y concentradas en vacío. El producto en bruto fue purificado por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente DCM, DCM/MeOH 95/5 y 9/1) consiguiendo 0,81 g (41%) del producto deseado. MS(ISP): 236,2 [MH]⁺.

25 B) Preparación de 2-[(3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-il)metoxi]-etanol

Se disolvieron 0,79 g (3,36 mmol) de ácido acético 2-(3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-ilmetoxi)-etil éster en 10 ml de metanol y se añadieron 10 mg (1,85 mmol) de metóxido sódico. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de color naranja fue concentrada en vacío consiguiendo 0,64 g (99%) del producto en bruto. MS (EI): 193,2, 163,2, 148,2, 133,2.

35 C) Preparación de 3-(2-Cloro-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

A una suspensión de 0,63g (3,26 mmol) de 2-(3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-ilmetoxi)-etanol y 1,71 g (6,52 mmol) de trifetilfosfina en 10 ml de piridina mantenida en atmósfera de argón se añadieron gota a gota durante 10 minutos 0,32 ml (3,32 mmol) de CCl₄.

La suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas y concentrada en vacío. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente DCM → DCM/MeOH 9/1) y fue triturado con dietiléter consiguiéndose 0,7 g de un sólido de color marrón. MS(ISP): 212,1 [MH]⁺.

45 D) Preparación del S-[2-(3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-ilmetoxi)-etil] éster del ácido tioacético

Una suspensión de 0,7 g (3,3 mmol) de 3-(2-Cloro-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina y 378 mg (3,3 mmol) de tioacetato potásico en 15 ml de acetona fue calentada a reflujo durante 12 horas. La suspensión de color naranja fue concentrada en vacío. El producto en bruto fue purificado por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 0 a 10% de metanol en DCM) consiguiendo 380 mg (46%) del producto deseado MS(ISP): 252,1 [MH]⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 2,28 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H).

55 E) 2-(Imidazo[4,5-b]piridina-3-ilmetoxi)-etanetiol

370 mg (1,47 mmol) de ácido tioacético, S-[2-(3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-ilmetoxi)-etil] éster fueron disueltos en 10 ml de metanol desgasificado, manteniéndose en atmósfera de argón. Se hizo burbujear amoníaco a través de la solución durante 5 minutos y la temperatura interna se elevó a 40°C. La solución resultante fue agitada durante 60 minutos a temperatura ambiente concentrada y secada a 60°C en vacío proporcionando el producto deseado. MS(ISP): 210,2 [MH]⁺.

El compuesto del título I-2 fue preparado partiendo de 2-(imidazo[4,5-b]piridina-3-ilmetoxi)-etanetiol y V-1 de acuerdo con el ejemplo 1 etapas E-G. MS (ESI): 978,5238.

ES 2 322 775 T3

Ejemplo 3

Preparación de un compuesto de fórmula I en el que R1 es [3-[quinolin-6-il]propil]tio (I-3)

5 A] Preparación de 6-(3-Cloro-propil)-quinolina

0,52 g (2,77 mmol) de 3-quinolin-6-il-propan-1-ol fueron disueltos en 5,5 ml de cloruro de tionilo y calentado a 70°C durante 50 minutos. Se añadieron agua y bicarbonato sódico en solución acuosa y la mezcla fue extraída tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄ y concentradas en vacío proporcionando 0,41 g (72%) de un aceite de color marrón. MS(ISP): 206,2 [MH]⁺.

15 B] Preparación S-(3-quinolin-6-il-propil) éster del ácido tioacético

Una solución de 0,41 g (2,0 mmol) de 6-(3-cloro-propil)-quinolina y 287 mg (2,5 mmol) de tioacetato potásico en 8 ml de acetona fue calentada a reflujo durante 8 horas. La mezcla fue concentrada en vacío. El producto en bruto fue purificado por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente 0 a 2% de metanol en DCM) consiguiendo 353 mg (71%) de un aceite de color naranja oscuro. MS(ISP): 246,3 [MH]⁺.

20 C] Preparación de 3-Quinolin-6-il-propano-1-tiol

450 mg (1,83 mmol) del S-(3-quinolin-6-il-propil) éster del ácido tioacético fueron disueltos en 15 ml de metanol desgasificado mantenido en la atmósfera de argón. Se hizo burbujear amoníaco a través de la solución durante 5 minutos y la temperatura interna aumento a 40°C. La solución resultante fue agitada durante 60 minutos a temperatura ambiente, concentrada y secada a 60°C en vacío proporcionando 288 mg (77%) del producto deseado. MS(ISP): 204,1 [MH]⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 1,40 (t, 1H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,94 (t, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 8,01-8,12 (m, 2H), 8,86-8,88 (m, 1H).

30 El compuesto del título I-3 fue preparado partiendo de 3-quinolin-6-il-propano-1-tiol y V-1 de acuerdo con el ejemplo 1 etapas E-G. MS(ESI): 972,5388.

Ejemplo 4

35 *Preparación de (3S,3aR,4R,6R,8R,9R,10S,11S,12R,15R, 15aS)-11-[[2,6-didcoai-3-C-metil-3-O-metil-α-L-L-ribo-hexopiranosil]oxi]-15-etildecacahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-il]etil]tio]-9-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo [2.3-c] oxaciclotetra-decin-2,5,13 (3H, 6H)-trionc (I-4) compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-il]etil]tio*

40 A] Preparación de 3-(2-Cloroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

6,5 g (54,56 mmol) de 3H-imidazo[4,5-b]piridina fueron disueltos en atmósfera de argón en 100 ml de DMF y enfriados a 0°C en baño de hielo. Se añadieron 4,6 g (109,1 mmol) de hidruro sódico y la mezcla fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de 9 ml (109,1 mmol) 1-bromo-2-cloroetano en 30 ml de DMF durante un periodo de una hora y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de color marrón fue vertida en agua helada y extraída 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas una vez con salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y evaporadas en vacío consiguiendo un aceite de color amarillo. El aceite fue agitado tres veces con 50 ml de heptano caliente. El heptano fue decantado, las tres fracciones fueron recogidas y evaporadas consiguiendo 2,08 g de cristales de color amarillo pálido. MS(ISP): 182,2 [MH]⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): 3,99 (t, 2H), 4,66 (t, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 8,11-8,17 (m, 2H), 8,40-8,42 (m, 1H).

55 B] Preparación del compuesto de fórmula VIIa en el que Rp₃ es (4-metoxifenilo)metilo y Rp₁ es acetilo y Rp₂ es hidrógeno (VIIa-4)

2,0 g (2,16 mmol) del compuesto I-10 fueron disueltos en 50 ml de DCM y se añadieron 0,22 ml (2,4 mmol) de anhídrido acético. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución fue lavada con una solución acuosa de NaHCO₃ (5%) y salmuera, secadas sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío proporcionando 2,17 g de un material esponjoso de color marrón claro. El producto en bruto fue utilizado sin purificación para la siguiente etapa. MS(ISP): 967,3 [MH]⁺.

65 C] Preparación del compuesto de fórmula IX en el que Rp₄ es metilo, Rp₁ es acetilo y Rp₂ es hidrógeno (IX-4)

2,17 g (2,25 mmol) del producto del ejemplo 4, etapa B fueron disueltos en 50 ml de DCM y se añadieron cribas moleculares. Se añadieron 880 mg (4,49 mmol) de dimetil(metiltio) sulfonio tetrafluoroborato a la mezcla y la reacción

ES 2 322 775 T3

fue agitada durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada y lavada dos veces con 20 ml de solución acuosa de NaHCO₃ (5%) y salmuera, secadas sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío proporcionando 1,62 g de un material esponjoso de color marrón claro. El producto en bruto fue utilizado sin purificación para la siguiente etapa. MS(ISP): 893,1 [MH]⁺.

5

D] Preparación del compuesto de fórmula VII en el que R1 es [2-[3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-il]etil]tio, Rp1 es acetilo y Rp2 es hidrógeno (VII-4)

10 A una solución de 0,60 g (0,07 mmol) del producto del ejemplo 4 etapa C disuelto en 1 ml de DMF y 1 gota de agua se añadieron 17 ml (0,07 mmol) de tributilfosfina y la mezcla fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron a la solución 12,2 mg (0,07 mmol) de 3-(2-cloroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 10 µl de DBU (0,07 mmol) y algo de yoduro sódico. La reacción fue agitada durante 4 horas a temperatura ambiente y concentrada en vacío y el residuo fue tomado en DCM. La capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ (3%)
15 agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío facilitando 150 mg de un aceite de color amarillo. El producto en bruto fue utilizado sin purificación para la etapa siguiente. MS(ISP): 992,3 ([MH]⁺; 497,1 ([MH₂]⁺⁺).

20 *E] Preparación del compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-il]etil]tio (I-4)*

El producto en bruto del ejemplo 4, etapa D (150 mg) fue disuelto en 3 ml de metanol y agitado durante 72 horas a temperatura ambiente. A continuación se concentró la mezcla de reacción en vacío y el residuo fue purificado por HPLC consiguiendo 22,2 mg (35%) del producto deseado en forma de sólido de color blanco y un diastereoisómero
25 único. MS(ISP): 950,1 ([MH]⁺; 476,0 ([MH 2]⁺⁺), ¹H-NMR (CDCl₃): 0,85 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,14-1,22 (m, 9H), 1,23 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,65-1,71 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 3H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,3 (s, 6H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 1H), 2,99-3,11 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,63-3,71 (m, 2H), 3,75 (d, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 4,80-4,88 (m, H), 5,38 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 8,05 (dd,
30 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H).

Ejemplo 5

35 *A] Preparación de 6-(3-hidroxipropil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridina-5,7(6H)-diona*

A una suspensión de 4,0 g (27 mmol) de furo[3,4-b]piridina-5,7-diona en 10 ml cloroformo se añadió una solución de 2,03 g (27 mmol) de 3-aminopropanol en 7 ml de cloroformo y la mezcla fue calentada a reflujo durante 30 minutos. A continuación el disolvente fue evaporado lentamente y la mezcla fue calentada gradualmente a 150-
40 160°C manteniendo el vacío. Después de dos horas la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el producto n bruto de color marrón fue purificado mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/MeOH 15:1) consiguiendo 3,9 g (70%) del producto deseado en forma de polvo de color blanco. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,89-1,95 (m, 2H), 2,25 (s, br, 1H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,90-3,96 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 8,14-8,20 (m, 1H), 8,93-5,99 (m, 1H).

45

B] Preparación de 6-(3-bromopropil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridina-5,7(6H)-diona

A una solución de 0,813 g (3,94 mmol) de 6-(3-hidroxipropil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridina-5,7(6H)-diona en 10 ml de acetonitrilo se añadieron gota a gota 0,854 g (3,15 mmol) de PBr₃ y la mezcla fue calentada a reflujo durante 2
50 horas. La mezcla fue concentrada en vacío y se añadieron 6 ml de agua fría al residuo. El precipitado fue filtrado, lavado con agua fría y secado en vacío consiguiendo 0,71 g (71%) del producto deseado en forma de un polvo de color amarillo pálido. ¹H-NMR (DMSO): 2,10-2,23 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 2H), 3,70-3,82 (m, 2H), 7,72-7,81 (m, 1H), 8,22-8,33 (m, 1H), 8,91-9,00 (m, 1H).

55

El compuesto del título I-5 fue preparado empezando de 6-(3-bromopropil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridina-5,7(6H)-diona y IX-4 (compuesto de fórmula IX en el que Rp₁ es acetilo, Rp₂ es hidrógeno y Rp₄ es metilo) de acuerdo con el ejemplo 4 etapas D-E. MS(ESI): 991,5051.

60

Ejemplo 6

Preparación del compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[(2-piridinilmetil)amino]-2-oxoetil]tio (I-6)

65 *A] Preparación de 2-Cloro-N-piridina-2-ilmetil-acetamida*

A una solución de 0,5 g (4,6 mmol) 2-(aminometil)piridina en 10 ml de acetona a 0°C se añadieron 1,27g (9,2 mmol) de carbonato potásico y 0,57 g (5,1 mmol) de 2-cloro acetil cloruro. La reacción fue agitada a 0°C hasta que

no quedó material y a continuación se vertió en agua helada. La mezcla fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHCO_3 acuoso (saturado) y salmuera, secada sobre NaHSO_4 , filtrada y concentrada en vacío. El producto en bruto fue utilizado directamente para la etapa siguiente. MS(ISP): 185,21 ($[\text{MH}]^+$).

5

B] Preparación del compuesto de fórmula VII en el que R1 es [2-[(2-piridinilmetil)amino]-2-oxoetil]tio, Rp1 es acetilo y Rp2 es hidrógeno (VII-6)

10 A una solución de 0,50 g (0,06 mmol) del producto del ejemplo 4 etapa C disuelto en 10 ml de DMF y 1 gota de agua se añadieron 27,7 μl de (0,11 mmol) de tributilfosfino y la mezcla fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadieron a la solución 10,3 mg (0,06 mmol) de 2-cloro-N-piridina-2-ilmetil-acetamida disuelta en 1 ml de DMF, 8,4 μl de DBU (0,06 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro sódico. La reacción fue agitada durante 4 horas a temperatura ambiente y concentrada en vacío y el residuo fue tomado en DCM. La capa orgánica fue lavada con NaHCO_3 acuoso (5%) agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada en vacío. 15 El producto en bruto fue purificado por cromatografía (gel de sílice, DCM: MeOH: NH_3 98:2:0.01) consiguiendo 36 mg del producto deseado. MS(ISP): 995,31 ($[\text{MH}]^+$).

20 *C] Preparación del compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[(2-piridinilmetil)amino]-2-oxoetil]tio*

34 mg (0,03 mmol) del compuesto VII-6 fueron disueltos en 10 ml de metanol y agitado durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada en vacío y el residuo fue purificado por HPLC consiguiendo 16 mg (49%) del producto deseado en forma de sólido de color blanco como diastereoisómero único. MS(ESI): 951,5101.

25

Ejemplo 7

Preparación del compuesto de fórmula I en el que R1 es [3-[6-amino-9H-purin-9-il]propil]sulfonilo (I-7)

30

A una solución de 67 mg (0,07 mmol) I-16 (compuesto de fórmula I en el que R1 es [3-[6-amino-9H-purin-9-il]propil] tio) en 2 ml de DCM a 0°C se añadieron 40 mg (0,48 mmol) de bicarbonato sódico y 59 mg (0,24 mmol) de mCPBA. La mezcla fue agitada durante dos horas a 0°C y durante 3 horas a 5-10°C y se añadieron 5 ml de piro-sulfito sódico en solución acuosa (10%) y se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO_3 en solución acuosa a la mezcla y ésta fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 35 NaHCO_3 (5%) en solución acuosa y salmuera, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas en vacío. El producto en bruto fue purificado por HPLC consiguiendo 8 mg del producto deseado en forma de un diastereoisómero único. MS(ISP): 1012,4 ($[\text{MH}]^+$; 507,1 ($[\text{MH}_2]^{++}$).

40

Ejemplo 8

Preparación del compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[(3-piridinilcarbonil) amino]etil]tio (I-8)

45 *A] Preparación del compuesto de fórmula VII en el que R1 es (2-aminoetil)tio y Rp1 y Rp2 son benzoilo (VII-8)*

A una solución de 1,0 g (0,87 mmol) del compuesto de fórmula VII en el que R1 es [2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino]etil]tio y Rp1 y Rp2 son benzoilo (WO03072588) en 50 ml de DCM a -10°C mantenido en atmósfera de argón se añadieron 1,51 ml (12,9 mmol) de 2,6-lutidina y 1,56 ml (8,65 mmol) de trimetilsilil-trifluorometanesulfonato y la 50 mezcla fue agitada a una temperatura de -10 a 0°C durante dos horas. La solución fue vertida en K_2CO_3 (5%) acuoso y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue separada, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada en vacío. El residuo fue disuelto en 20 ml de THF a 0°C y se añadieron 1,3 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF en (1 M). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24 horas la mezcla fue concentrada en vacío y el residuo fue recogido en DCM, lavado con solución acuosa saturada de NaRCO_3 y salmuera, 55 secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada en vacío. El producto en crudo fue utilizado sin purificación para la siguiente etapa.

B] Preparación del compuesto de fórmula VII en el que R1 es [2-[(3-piridinilcarbonil) amino]etil]tio y Rp1 y Rp2 son benzoilo

60

Una solución de 11,5 mg (0,09 mmol) de ácido nicotínico, 46,6 mg (0,09 mmol) de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato y 43,8 μl (0,26 mmol) de N-etil-diisopropilamina en 10 ml de THF fue agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente. Una solución de 90 mg (0,09 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa A en 5 ml de THF fue añadida a la mezcla y la reacción fue agitada durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla 65 fue concentrada en vacío y el residuo fue disuelto en DCM, lavado dos veces con NaHCO_3 (5%) en solución acuosa y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada en vacío. El producto en crudo fue purificado por cromatografía

ES 2 322 775 T3

flash (gel de sílice, primera columna: DCM:MeOH 98:2, segunda columna DCM:acetona 9:1) consiguiendo 77 mg (77%) del producto deseado en forma de sólido amorfo. MS(ISP): 581,6 ($[MH_2]^{++}$).

C] Preparación del compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[(3-piridinilcarbonil) amino]etil]tio (I-8)

Una solución de 77 mg (0,07 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa B y 49 μ l (0,33 mmol) de DBU en 10 ml de metanol fue calentada a 75°C durante 5 días. La mezcla fue concentrada en vacío y el producto en bruto fue purificado mediante HPLC consiguiendo 16 mg (25%) del producto deseado en forma de sólido de color blanco como diastereoisomero único. MS(ISP): 953,3 ($[MH]^+$); 477,6 ($[MH_2]^{++}$).

Ejemplo 9

Preparación del compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[(1H-purin-6-il)amino]etil]tio(I-9)

A] Compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino]etil]tio

Una solución de 0,5 g (0,43 mmol) del compuesto de fórmula VII en el que R1 es [2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino]etil]tio y R_{p1} y R_{p2} son benzoilo (WO03072588) y 0,32 ml (2,16 mmol) de DBU en 10 ml de metanol fue calentada a reflujo durante 5 días. La mezcla fue concentrada en vacío y el residuo fue disuelto en DCM, lavado con $NaHCO_3$ (5%) en solución acuosa y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada en vacío. El producto en bruto fue utilizado directamente para la etapa siguiente. MS(ISP): 948,5 ($[MH]^+$).

B] Preparación del compuesto de fórmula I en el que R1 es (2-aminoetil)tio

El producto deseado fue obtenido a partir del producto del ejemplo 9 etapa A siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 8 etapa A. El producto en bruto fue utilizado sin purificación para la etapa siguiente.

C] Preparación del compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[(1H-purin-6-il)amino]etil]tio (I-9)

A una solución de 350 mg del producto en bruto del ejemplo 9, etapa B en 15 ml de acetonitrilo se añadieron 69 μ l de trietilamina y 70 mg de 6-clorpurina. La mezcla fue calentada a reflujo durante 4 días. La mezcla fue concentrada en vacío y el residuo fue disuelto en DCM, lavada con $NaHCO_3$ (5%) en solución acuosa y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada en vacío. El producto en bruto fue purificado mediante HPLC consiguiendo el producto deseado en forma de diastereoisomero único. MS(ISP): 966,6 ($[MH]^+$); 484,1 ($[MH_2]^{++}$).

Se prepararon los siguientes productos indicados en la tabla 4 de acuerdo con los ejemplos que se han descrito en lo anterior:

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 322 775 T3

TABLA 4

Ej.	R1	Preparados de acuerdo con el ejemplo	MS
10	[(4-metoxifenil)metil]tio	1	925.48
11	[2-(2,6-diamino-9H-purin-9-il)etil]tio	1	979.5351
12	[3-(3H-imidazo[4.5-b]piridina-3-il)propil]tio	1	962.5254
13	[2-(4-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etil]tio	1	964.5141
14	3-[[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etil]metilamino]etil]tio	1	1021.5794
15	[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)propil]tio	4	990.5087
16	[3-(6-amino-9H-purin-9-il)propil]tio	4	978.5341
17	[2-[3-(3-piridinil)-1H-pirazol-1-il]etil]tio	4	974.5292
18	[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]tio	4	898.4956
19	[2-(1H-benzimidazol-1-il)etil]tio	4	949.5
20	[2-(9H-purin-9-il)etil]tio	4	951.4
21	[2-(5-metil-2,4-1 H-pirimidinedion-	4	957.4

	1-il)etil]tio		
22	[2-(3,4-dimetilfenil-amino)-2-oxoetil]tio	6	964.5283
23	[2-(2,4-diflúorofenil-amino)-2-oxoetil]tio	6	972.4841
24	[2-(3-metoxi-4-metoxycarbonil-fenilamino)-2-oxoetil]tio	6	1024.5165
25	[2-(quinolin-8-ilamino)-2-oxoetil]tio	6	987.518
26	[2-[4-(dietilamino)-fenil]-2-oxoetil]tio	4	992.5646
27	[2-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxoetil]tio	4	981.507
28	[2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-oxoetil]tio	4	977.4685
29	[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-oxoetil]tio	4	965.479
30	[2-[[2-(aminopiridin-3-il)carbonil]amino]etil]tio	8	966.5189
31	[2-[[3,4-dimetoxibenzoil]amino]etil]tio	8	1010.5401

Ejemplo 32

Preparación del compuesto de fórmula I en el que R1 es [2-[6-amino-8-[(3-piridinilmetil)amino]-9H-purin-9-il]etil]tio (I-32)

A] Preparación de 6-Amino-8-bromo-9-(2-hidroxietyl)-9H-purina

A una solución de 10 g (55,8 mmol) de 6-amino-9-(2-hidroxietyl)-9H-purina en 200 ml de 0,5M CH₃COONa/CH₃COOH tampón (pH 4) se añadieron 4 ml de bromuro. La mezcla de reacción fue agitada durante 8 horas a temperatura ambiente. El precipitado fue aislado, lavado con agua y cristalizado a partir de etanol proporcionando 6,13 g (43%) del producto deseado.

B] Preparación de 6-Amino-9-(2-hidrovietyl)-8-[(3-piridinilmetil)amino]-9H-purina

Una mezcla de 0,387 g (1,5 mmol) de 6-amino-8-bromo-9-(2-hidroaietyl)-9H-purina y 0,456 g de 3-picolilamina (4,2 mmol) fue calentada a 150°C bajo atmósfera de argón. Después de terminar la reacción (~5 horas), la mezcla de

ES 2 322 775 T3

reacción fue diluida con agua conduciendo a la precipitación del producto. El precipitado fue aislado, lavado con agua y dietiléter proporcionando 0,372 g (87%) del producto deseado.

B] Preparación de 6-Amino-9-(2-cloroetil)-8-[(3-piridinilmetil)amino]-9H-purina

Una mezcla de 350 mg (1,22 mmol) de 6-amino-9-(2-hidroxi-etil)-8-[(3-piridinilmetil)amino]-9H-purina y 2 ml de cloruro de tionilo fue agitada a 50°C. Después de terminar la reacción (~3 h) la mezcla fue concentrada en vacío y a continuación diluida con agua y el pH se ajustó a pH 7 con amoníaco. El precipitado fue aislado, lavado con agua, acetato de etilo y dietiléter proporcionando 197 mg (53%) del producto deseado. ¹H-NMR (DMSO): 8,62 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (m, 1H, NH), 6,32 (s, 2H, NH₂), 4,60 (d, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,92 (t, 2H).

El compuesto del título 1-32 fue preparado partiendo de 6-amino-9-(2-cloroetil)-8-[(3-piridinil-metil)amino]-9H-purina y IX-4 (compuesto de fórmula IX en el que Rp₁ es acetilo, Rp₂ es hidrógeno y Rp₄ es metilo) de acuerdo con el ejemplo 4 etapas D-E. MS(ESI): 1070,5701.

Ejemplo 33

Preparación del compuesto de fórmula I en el que R₁ es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)amino]etil]tio (I-33)

A] Preparación de (2-Cloroetil)(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)amina

A una solución de 2,15 g (10,4 mmol) de 3-ciclopentiloxi-4-metoxianilina (J. Org. Chem. 2005, 70, 1050) en 100 ml de metanol se añadieron 2,0 g (14,1 mmol) de solución de cloroacetaldehído (55% en agua), 3,9 g (62,6 mmol) NaBH₃CN y 0,5 ml de ácido acético. La reacción fue agitada durante una noche a 15°C y el disolvente fue evaporado a continuación. El residuo fue tomado en 120 ml de diclorometano y la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y evaporada en vacío. El producto en bruto fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 100:1 y a continuación 15:1) proporcionando 1,78 g (63,5%) del producto deseado en forma de aceite de color amarillo. ¹H-NMR (DMSO): 6,70 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,60 (m, 3H), 3,32 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,55 (m, 2H).

El compuesto del título I-33 fue preparado partiendo de (2-cloroetil)(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)amina y IX-4 (compuesto de fórmula IX en el que Rp₁ es acetilo, Rp₂ es hidrógeno y Rp₄ es metilo) de acuerdo con el ejemplo 4 etapas D-E.

Ejemplo 34

Preparación del compuesto de fórmula I en el que R₁ es [2-[(4-piridinilmetil) amino]etil]tio (I-34)

B] Preparación del compuesto de fórmula VII en el que R₁ es [2-[(4-piridinilmetil)amino]etil]tio y Rp₁ y Rp₂ son benzoilo

A una solución de 163 mg (0,15 mmol) del producto de la etapa A del ejemplo 8 en 3 ml de metanol se añadieron 0,0146 ml (0,15 mmol) de 4-piridinacetaldehído, 0,0442 ml de ácido acético y 7,8 mg de NaBH₃CN. La mezcla fue agitada durante una noche a temperatura ambiente y a continuación fue diluida con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío. El producto en bruto fue purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM:MeOH:NH₃ 100:0:0.01 >96:4:0.01) facilitando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

El compuesto del título I-34 fue preparado partiendo del producto de la etapa A, ejemplo 34 de acuerdo con el ejemplo 8 etapa C. MS(ESI): 937,5300.

Ejemplo 35

Modulación de producción de elastasa neutrófila

Los neutrófilos humanos son aislados aplicando sangre heparinizada completa a una columna Histopaque y recogiendo los granulocitos por centrifugación. La actividad del compuesto de la invención (compuesto A de fórmula I), al que se hará referencia a continuación como compuesto de prueba, se establece por mezcla del compuesto de prueba (50 μM) en una solución salina tampón fosfato estándar que contiene 2.5% (p/v) de albúmina de suero bovino y 0,8 mM SAAVNA con citocatasina B (5 mg/L) y aproximadamente 10⁶ células neutrófilas. El volumen total de la mezcla de reacción es de 0,8 mL y las concentraciones especificadas son las concentraciones finales de la mezcla. Después de incubación durante 10 minutos a 37°C/5% CO₂, la reacción es iniciada por la adición de fMLP (0,1 μM) y la mezcla es incubada durante 30 minutos a 37°C/5% CO₂ antes de medir la absorción en 405 nm. Se utilizaron en paralelo pre-

ES 2 322 775 T3

parados neutrófilos procedentes de sangre de 3 donantes distintos. Todas las muestras fueron medidas por duplicado. Los resultados se indican en forma de % de reducción de la activación de neutrófilos en la siguiente tabla 5.

TABLA 5

Compuesto de prueba	Promedio de reducción de activación (%)
Ejemplo 1	19 ± 0,6
Ejemplo 4	31 ± 2,4
Ejemplo 11	20 ± 0,97
Eritromicina	5 ± 0,30
Clindamicina	4 ± 0,07
Tetraciclina	-17 ± 0,30

Ejemplo 36

Inhibición de Fosfodiesterasa 3 (PDE3)

Se aisló Fosfodiesterasa 3 de plaquetas humanas (Weishaar, R.E., Burrows, S.D., Kobylarz, D.C., Quade, M.M. y Evans, D.B. (1986), Biochem. Pharmacol., 35: 787). El compuesto de prueba, el compuesto de referencia o agua (control) son añadidos al tampón que contiene 40 mM Tris-HCl (pH 7.8), 3 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.01% BSA, 200 mM NH₄Cl, 0.1 μM cAMP and 0.1 μCi [³H]cAMP.

A continuación, la reacción es iniciada por adición de la enzima (cantidad final dependiendo del rendimiento del aislamiento) y la mezcla es incubada durante 3 minutos a 30°C.

Para mediciones de control basal, la enzima es omitida de la mezcla de reacción. Después de la incubación, la reacción es interrumpida calentando la placa a 60°C durante 3 minutos después de cuyo tiempo se añaden gránulos de SPA. Después de 20 minutos a 22°C con agitación se cuantifica la cantidad de [³H]5'AMP por medio de un contador de centelleo (Topcount, Packard). Los datos se utilizaron para calcular valores de IC₅₀ resumidas en la tabla 6.

TABLA 6

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (PDE3) (μM)
Ejemplo 1	0,32
Ejemplo 4	1,90
Ejemplo 11	0,23
Eritromicina	>10

Ejemplo 37

Inhibición de Fosfodiesterasa 4 (PDE4)

Se aisló Fosfodiesterasa 4 a partir de monocitos humanos (U-937 cells), (Torphy, T.J., Zhou, H.L. and Cieslinski, L.B. (1992), J. Pharmacol. Exp. Ther., 263: 1195).

ES 2 322 775 T3

El compuesto de prueba, compuesto de referencia o agua (control) se añaden a un tampón que contiene 40 mM Tris/HCl (pH 7,8), 3 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.0 1% BSA, 200 mM NH₄Cl, 1 μM cAMP and 0,1 μCi [³H]cAMP.

A continuación, la reacción es iniciada por adición de la enzima (cantidad final dependiente del rendimiento del aislamiento) y la mezcla es incubada durante 3 minutos a 30°C.

Para mediciones de control basal, la enzima es omitida de la mezcla de reacción. Después de la incubación, la reacción es interrumpida por calentamiento de la placa a 60°C durante 3 minutos, después de lo cual se añaden gránulos de SPA. Después de 20 minutos a 22°C con agitación se cuantifica la cantidad de [³H]5'AMP con un contador de centelleo (Topcount, Packard). Los datos se han utilizado para calcular valores de IC₅₀ resumidos en la tabla 7.

TABLA 7

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (PDE4) (μM)
Ejemplo 1	0.71
Ejemplo 4	5.80
Ejemplo 11	0.23
Eritromicina	>10

Ejemplo A

Se preparó una crema (o/w) (aceite en agua) del siguiente compuesto de la manera habitual:

Sustancia activa	1,0 g
Cetoestearil alcohol emulsionante	9,0 g
Parafina líquida	10,5 g
Vaselina	10,5 g
Agua	69,0 g

Ejemplo B

Se preparó un ungüento (o/w) (aceite en agua) del siguiente compuesto de la manera habitual:

Sustancia activa	1,0 g
alcoholes de lana (lanolina)	3,0 g
Cetoestearil alcohol	0,25 g
Vaselina	46,75 g
Agua	49,0 g

ES 2 322 775 T3

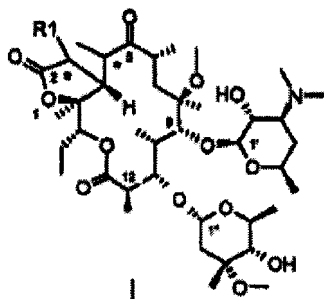
Ejemplo C

Se fabricó un gel etanólico de la siguiente composición utilizando procedimientos habituales para los técnicos en la materia:

Sustancia activa	1,0 g
Hidroxitolueno butilado	0,02 g
Hidroxipropilcelulosa	2,0 g
Etanol 99,5%	96,98 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto macrolido antibiótico de fórmula general I:



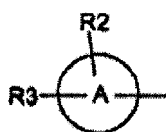
en la que

R1 es un residuo -Y-X-Q;

I es S, SO o SO₂;

X es un enlace o un grupo lineal que tiene hasta 9 átomos consistiendo en C, N, O y/o S, de los cuales hasta 2 átomos pueden ser N, un átomo puede ser O o S, un átomo de carbono puede aparecer como grupo CO, un átomo de azufre puede aparecer como grupo SO₂ y dos átomos adyacentes C pueden encontrarse presentes como -CH=CH- o -C≡C-;

Q es hidrógeno, alquilo, o un grupo de la siguiente fórmula



en el que



Es un anillo de fenilo o un anillo de x miembros saturado o insaturado, heterocicloalifático o heteroaromático, que contiene desde 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x 5 o 6, y 1 a 3 hetero átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, seleccionándose, R2 y R3 independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₃-C₇cicloalquilo, C₃-C₇cicloalquil-C₁-C₄alcoxi, halógeno, grupos alquilo sustituidos por halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo; o arilo o heterociclilo, que puede ser insustituído o sustituido con uno o varios de los sustituyentes antes indicados distintos de arilo o heterociclilo, o cuando ambos sustituyentes R2 y R3 están situados en átomos de carbono adyacentes del anillo



estos dos sustituyentes pueden ser tomados conjuntamente con dichos átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de 5 o 6 miembros aromático o un anillo de x miembros saturado o insaturado heterocicloalifático o heteroaromático que contiene de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x 5 o 6, y de 1 a 3 hetero átomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que Q puede tener conjuntamente uno de cuatro sustituyentes del tipo definido para R2 y R3; y

* indica un centro quiral que es de forma (R) o (S);

y sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido o ésteres fraccionables "in vivo" de los mismos.

ES 2 322 775 T3

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que Y es S o SO₂.

3. Compuesto, según la reivindicación 2, en el que Y es S.

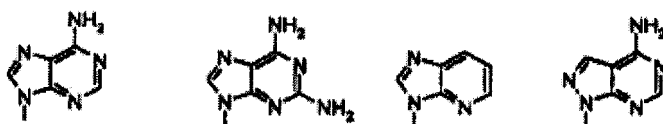
4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es (CH₂)_n, (CH₂)_mOCH₂, (CH₂)₂NCH₃, (CH₂)₂, CH₂CH₂NH, y (CH₂)_pCOW, en el que n y p son 1-3, m es 0-3 y W no existe o es O o NH.

5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y es S y X es seleccionado entre el grupo que consiste en etilo, propilo, CH₂CO, CH₂COCH₂, CH₂CONR, CH₂CONRCH₂, CH₂CONRCH₂CH₂, CH₂CH₂CONR, CH₂CH₂CONRCH₂, CH₂CH₂NR, CH₂CH₂NRCO, CH₂CH₂NRSO₂, CH₂CH₂NRCOO, CH₂CH₂OCH₂, CH₂SO₂NR, CH₂SO₂NRCH₂, CH₂CH₂OCONR, CH₂CH=CH o CH₂C≡C;

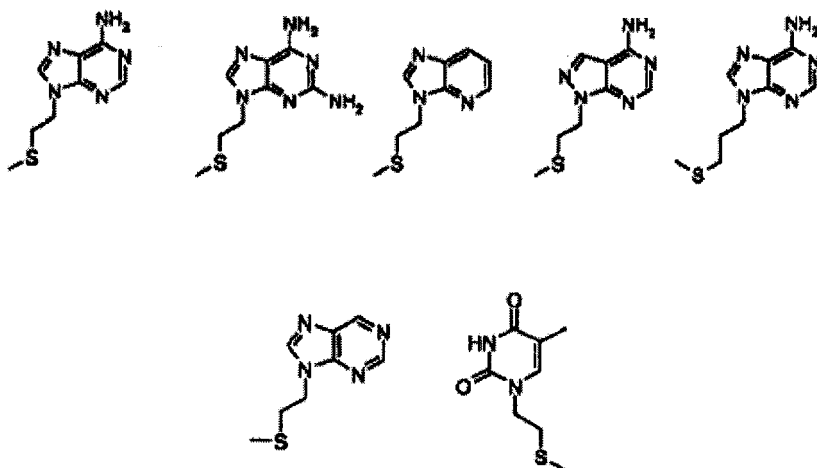
en las que R de las expresiones anteriores es hidrógeno o metilo.

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es etilo o propilo.

7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Q es seleccionado entre el grupo que consiste en:



8. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R1 es seleccionado del grupo que consiste en:



9. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R1 es el grupo siguiente:



10. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R1 es el grupo siguiente:

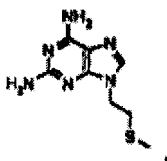
5



10

11. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R1 es el grupo siguiente:

15

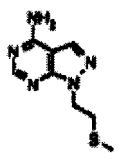


20

25

12. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R1 es el grupo siguiente:

30



35

13. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R1 es el grupo siguiente:

40



45

50 14. Medicamento que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15. Medicamento, según la reivindicación 14, para la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas.

55 16. Medicamento, según la reivindicación 14, para la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias.

17. Medicamento, según la reivindicación 14, para el tratamiento de alteraciones que se pueden aliviar por la inhibición de fosfodiesterasas humanas, particularmente de la fosfodiesterasa 3 humana y/o fosfodiesterasa 4 humana.

60 18. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización en terapia médica, particularmente para la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas y/o inflamatorias.

19. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas.

65

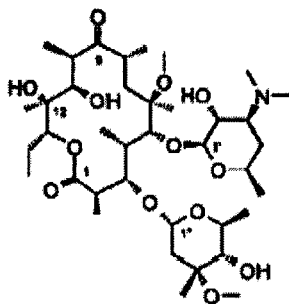
20. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias.

21. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de alteraciones o enfermedades que se pueden aliviar por la inhibición de fosfodiesterasas humanas, particularmente de la fosfodiesterasa 4 humana y/o fosfodiesterasa 3 humana.

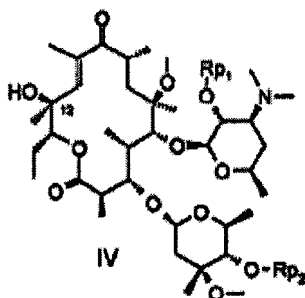
22. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de acné.

23. Procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, que comprende:

a) convertir claritromicina que tiene la fórmula

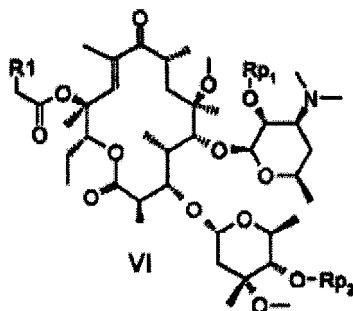


De manera conocida en si misma en un compuesto de fórmula IV



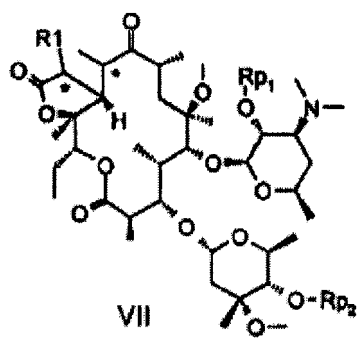
en que cada uno de R_{p1} y R_{p2} es un grupo protector hidroxilo,

b) convirtiendo dicho compuesto de fórmula IV de manera conocida en si misma en un compuesto de fórmula VI



en el que R₁ es el definido en la reivindicación 1 o un grupo de fórmula -S-R_{p3} en el que R_{p3} es un grupo protector de azufre y R_{p1} y R_{p2} tienen el significado antes mencionado,

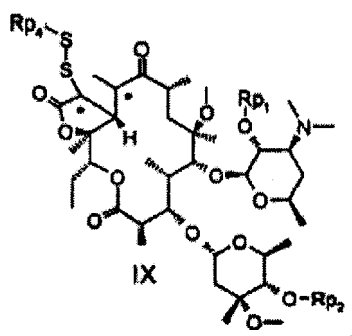
c) reaccionar dicho compuesto de fórmula VI en un disolvente aprótico con una base de metal alcalino para formar un compuesto de fórmula VII



en el que R1 y Rp1 y Rp2 tienen los significados indicados anteriormente, y

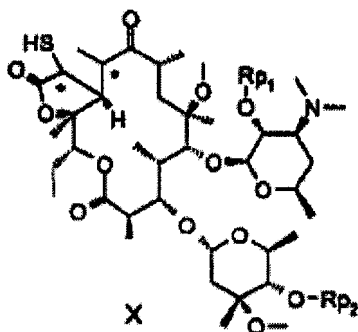
eliminar los grupos protectores hidroxilo Rp1 y Rp2 simultáneamente o de forma consecutiva para formar un compuesto de fórmula I,

con la condición de que en el caso de que R1 es S-Rp3 el compuesto de fórmula VII es transformado en preferencia de una criba molecular en el derivado disulfuro de fórmula IX antes de eliminar los grupos protectores hidroxilo Rp1 y Rp2



en el que Rp4 es C1-C4alquilo, en particular metilo, o 3-nitro-2-piridinilo,

cuyo compuesto es tratado con un agente reductor, en particular trialquil fosfino o triaril fosfino, en un disolvente, en particular acetona en solución acuosa, DMF, dioxano o THF, para conseguir un compuesto de fórmula X



en el que Rp1 y Rp2 tienen los significados antes indicados,

cuyo compuesto es reaccionado a continuación con un compuesto de fórmula Q-X-Lg, en los que Q y X son los definidos en la reivindicación 1 y Lg es un grupo cedente o bien, cuando X representa un grupo carbonilo o sulfonilo, un grupo vinilo, para conseguir un compuesto de fórmula VII en el que R1 es el definido en la reivindicación 1.