

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 162**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6558

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2016** **PCT/EP2016/080647**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017** **WO17102654**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2016** **E 16819296 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020** **EP 3390416**

54 Título: **Fosfolipidación de imidazoquinolinas y oxoadeninas**

30 Prioridad:

14.12.2015 US 201562266858 P

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

07.06.2021

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. (100.0%)
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart, BE

72 Inventor/es:

BAZIN-LEE, HELENE, G.;
BESS, LAURA, S. y
JOHNSON, DAVID, A.

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 831 162 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

Fosfolipidación de imidazoquinolinas y oxoadeninas

Declaración con respecto a la investigación patrocinada federalmente

5 El presente trabajo fue apoyado en parte por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los EE.UU. (NIAID, por sus siglas en inglés) a tenor del contrato HHSN272200900036C (para Corixa Corporación d/b/a GlaxoSmithKline Biologicals SA).

Antecedentes de la invención

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la fosfolipidación de imidazoquinolinas y oxoadeninas. Más en particular, la presente invención se refiere a un procedimiento de alto rendimiento y modificable a escala para la fosfolipidación de imidazoquinolinas y oxoadeninas que obvia la necesidad de aislar intermedios de fosforamidita inestables. Este procedimiento puede usarse para la fosfolipidación de imidazoquinolinas y oxoadeninas activas para el receptor de tipo Toll 7 (TLR7) y activas para el receptor de tipo Toll 8 (TLR8).

15 Los receptores de tipo Toll (TLR) son una familia de más de 10 receptores estructuralmente relacionados sobre células inmunitarias innatas que detectan componentes específicos de patógenos comunes a grandes clases de invasores microbianos. La activación de estos receptores conduce a la expresión de citocinas inflamatorias/quimiocinas e interferones de tipo I alfa y beta (IFN α/β) importantes para respuestas inmunitarias innatas y adaptativas eficaces contra enfermedades infecciosas y el cáncer.

20 En el caso de la activación de TLR7 y de TLR8, se han identificado unas pocas clases diferentes de miméticos de molécula pequeña de los ligandos de ARNmp vírico naturales (ricos en uridina y/o guanosina) (Heil y col. Eur. J. Immunol. 2003, 33, 2987-2997, Hemmi y col. Nat. Immunol. 2002, 3, 196-200, Lee y col. Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 2006, 103, 1828-1833), incluyendo análogos de oxoadenina (Hirota y col. J. Med. Chem. 2002, 45, documento WO 2007/034882 documento PCT/JP2006/318758, Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd./AstraZeneca Aktiebolag) y 1H-imidazo[4,5-c]quinolinas (Gerster y col. J. Med. Chem. 2005, 48, 3481-3491), tales como imiquimod, que está aprobado para el tratamiento tópico de ciertas enfermedades de la piel y que se sabe que activa principalmente TLR7, y la imidazoquinolina estructuralmente relacionada resiquimod, que activa potentemente tanto TLR7 como TLR8 (Miller y col., Drug News Perspect. 2008, 21, 69-87).

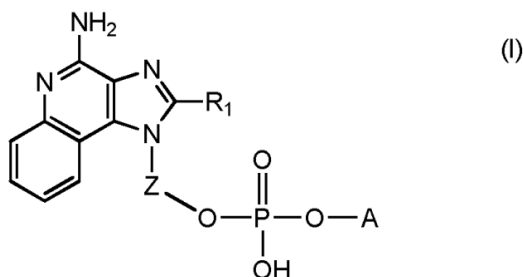
30 Puesto que TLR7 y TLR8 se expresan ampliamente en las células dendríticas (DC) y otras células presentadoras de antígenos, los agonistas de TLR7/8 y sus derivados pueden ser especialmente útiles como adyuvantes de vacunas. Sin embargo, las preparaciones orales y tópicas de imiquimod y resiquimod y otros agonistas de TLR7/8 de molécula pequeña pueden presentar efectos secundarios graves y se han suspendido ensayos clínicos con ciertos agonistas de TLR7/8 por motivos de seguridad (Horscroft y col. J. Antimicrob. Chemother. 2012, 67, 789-801, Strominger, N. L.; Brady, R.; Gullikson, G.; Carpenter, D. O. Brain Res. Bull. 2001, 55, 445-451). Además, puesto que TLR7 y TLR8 se ubican en compartimentos endosómicos/lisosómicos (Lee y col. Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 2003, 100, 6646-6651), la captación celular es un requisito previo para la activación celular por ligandos de TLR7/8. Por tanto, existe un interés considerable en estrategias que aumenten la penetración del ligando de TLR7/8 en las CD y otras células inmunitarias, así como mejoren los efectos tóxicos. La conjugación lipídica de fármacos nucleosídicos incluyendo agonistas de TLR7/8 (Chan y col. Bioconjugate Chem. 2009, 20, 1194-1200) es una estrategia que se sabe que facilita la endocitosis, potencia la biodisponibilidad oral y disminuye los efectos secundarios tóxicos. Dichos nucleolípidos también pueden incorporarse en liposomas y otras nanopartículas biodegradables para ayudar a proteger el fármaco de la degradación y reducir adicionalmente la toxicidad a través de un efecto de depósito (Rosemeyer, H. Chemistry & Biodiversity 2005, 2, 977-1063).

El documento WO2010/048520 desvela derivados de imidazoquinolina lipidados y su fabricación

Sumario de la invención

45 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) que comprende una molécula de imidazoquinolina o una de oxoadenina unida covalentemente a un grupo fosfo.

Fórmula (I)

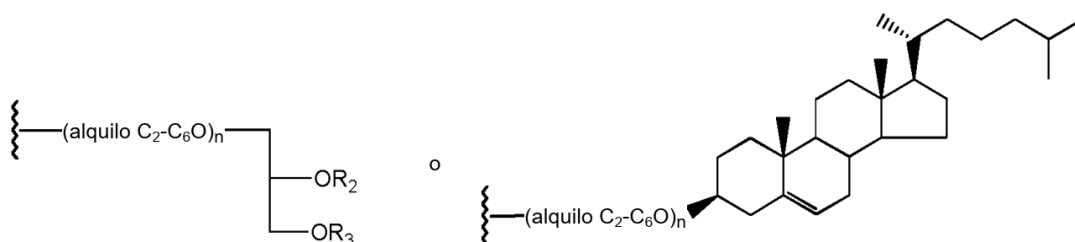


en la que

5 R_1 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilamino C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilamino C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} ; en el que el alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilamino C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} está ramificado o sin ramificar y opcionalmente sustituido terminalmente con un grupo hidroxilo, amino, tio, hidrazino, hidrazido, azido, acetileno, carboxilo o maleimido;

10 Z se selecciona entre alquilo C_{2-6} y alqueno C_{2-6} , en el que el alquilo C_{2-6} o alqueno C_{2-6} está sin sustituir o sustituido terminalmente con $-(O\text{-alquilo } C_{2-6})_{1-6}$;

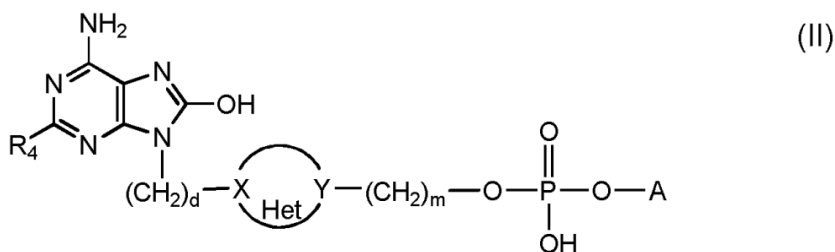
A es



en la que

15 R_2 es H o un alquilo C_4-C_{24} lineal o ramificado, opcionalmente insaturado o un acilo C_4-C_{24} lineal o ramificado, opcionalmente insaturado;
 R_3 es un alquilo C_4-C_{24} lineal o ramificado, opcionalmente insaturado o un acilo C_4-C_{24} lineal o ramificado, opcionalmente insaturado.
 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

20 Fórmula II:



en la que

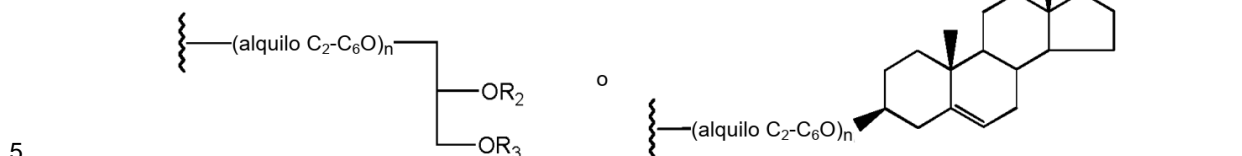
25 R_4 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilamino C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilamino C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} ; en el que el alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilamino C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} está ramificado o sin ramificar y opcionalmente sustituido terminalmente con un grupo hidroxilo, amino, tio, hidrazino, hidrazido, azido, acetileno, carboxilo o maleimido;

d es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Het es un heterociclo de nitrógeno saturado de cuatro, cinco o seis miembros en el que X, Y = CH o N y al menos uno de X e Y es un átomo de nitrógeno;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

A es



en la que

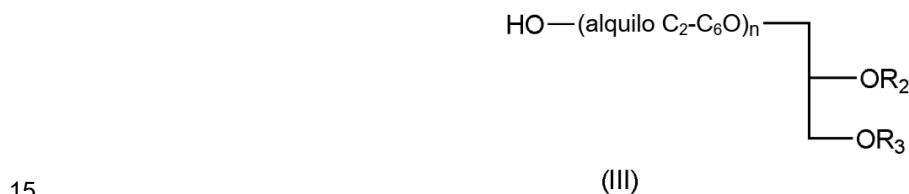
R_2 es H o un alquilo $\text{C}_4\text{---}\text{C}_{24}$ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado o un acilo $\text{C}_4\text{---}\text{C}_{24}$ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado;

10 R_3 es un alquilo $\text{C}_4\text{---}\text{C}_{24}$ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado o un acilo $\text{C}_4\text{---}\text{C}_{24}$ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado;

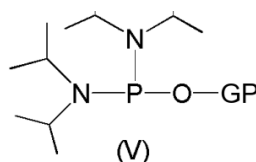
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

Como un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I). El procedimiento comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



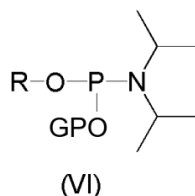
con un compuesto de fórmula (V)



en la que

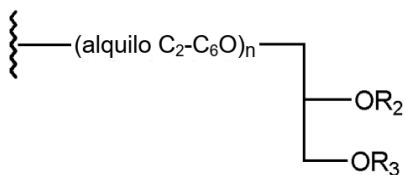
20 GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a, grupo cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;

todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (I); para preparar un compuesto de fórmula (VI)



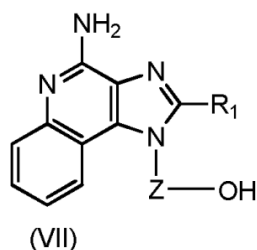
en la que

25 R es

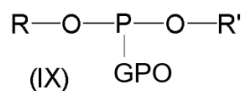


todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (I);

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII)

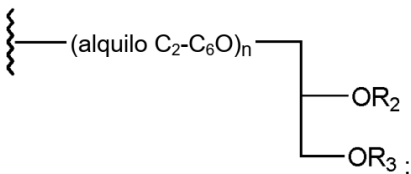


5 para preparar un compuesto de fórmula (IX)

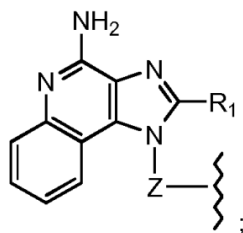


en la que

R es



10 R' es

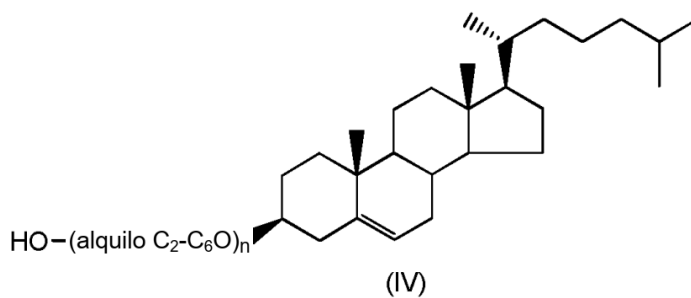


y todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (I);

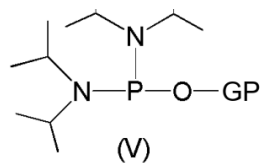
c) oxidar un compuesto de fórmula (IX) y retirar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (I).

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona otro procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I). Este procedimiento comprende las etapas de:

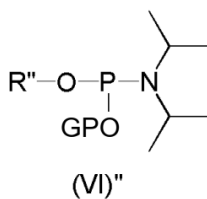
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



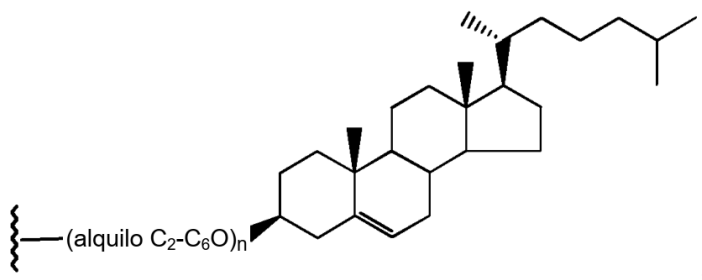
con un compuesto de fórmula (V)



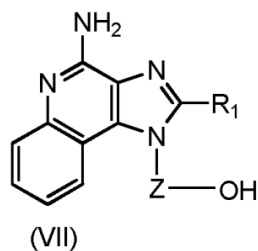
- 5 en la que
GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupo cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo y
todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (I);
para preparar un compuesto de fórmula (VI)";



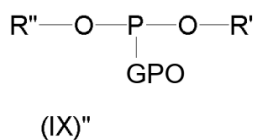
- 10 en la que
R'' es



- todas las demás variables son como se definen anteriormente para la fórmula (I);
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)'' con un compuesto de fórmula (VII)

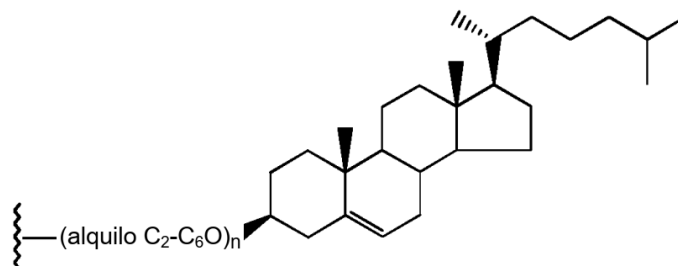


- 15 para preparar un compuesto de fórmula (IX)'';

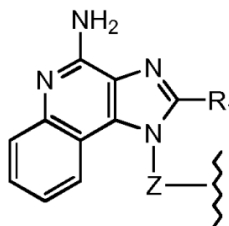


en la que

R" es



R' es



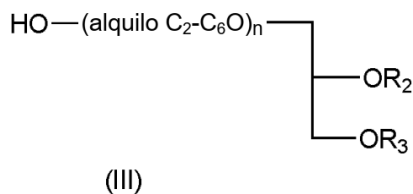
5

todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (I);

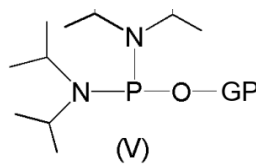
c) oxidar un compuesto de fórmula (IX)" y retirar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (I).

10 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II). El procedimiento comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



con un compuesto de fórmula (V)

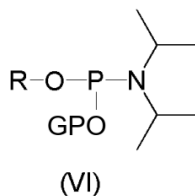


15

en la que

GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupo cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;

todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (II); para preparar un compuesto de fórmula (VI)



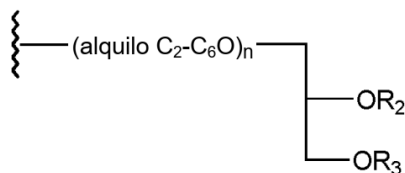
20

en la que

R es

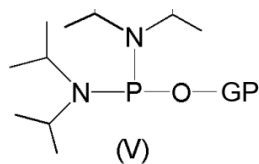
$$\begin{array}{c}
 \text{NH}_2 \\
 | \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{C} \quad \text{C} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 | \quad | \\
 \text{R}_4 \quad \text{OH} \\
 | \\
 (\text{CH}_2)_d - \text{X} - \text{Het} - \text{Y} - (\text{CH}_2)_m - \text{OH}
 \end{array}
 \quad \text{(VIII)}$$
$$\begin{array}{c} \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{R}^* \\ | \\ \text{OGP} \end{array} \quad (\text{IX})^*$$

R es


$$\text{R}_4\text{-C}_6\text{H}_2\text{(NH}_2\text{)(OH)-N(CH}_2\text{)}_d\text{-X}_{\text{Het}}\text{-Y-(CH}_2\text{)}_m\text{-O-}$$

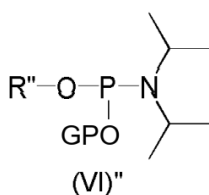
(IV)

con un compuesto de fórmula (V)



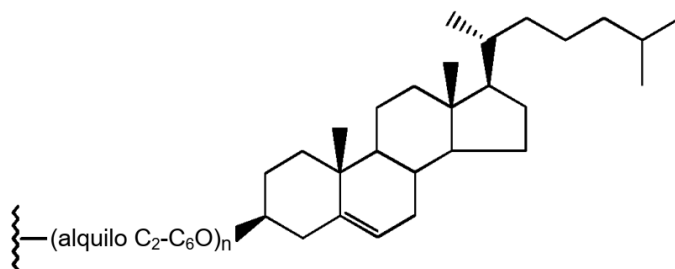
en la que

- 5 GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupo cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;
todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (II);
para preparar un compuesto de fórmula (VI)";

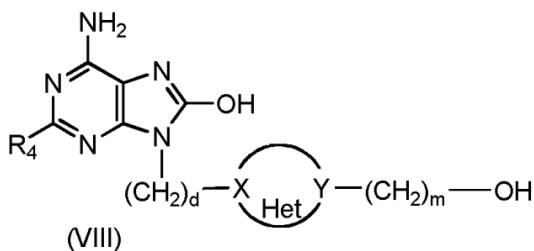


en la que
R" es

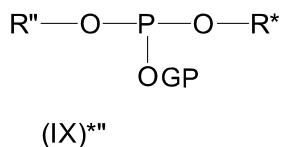
10



todas las otras variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (II);
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)" con un compuesto de fórmula (VIII)

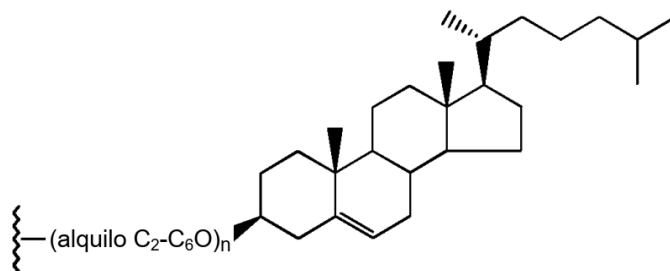


- 15 para preparar un compuesto de fórmula (IX)*";

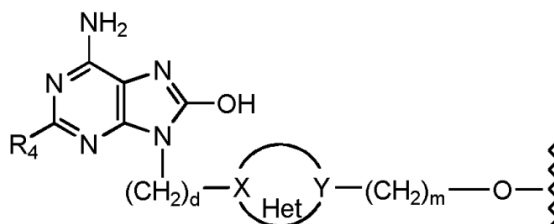


en la que

R" es



R* es



todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (II);

- 5 c) oxidar un compuesto de fórmula (IX)** y retirar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (II).

Aspectos adicionales de la presente invención se describen en la descripción de realizaciones particulares, ejemplos y reivindicaciones a continuación.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

- 10 Como se usa en el presente documento, "un compuesto de fórmula (I)" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. "Un compuesto de fórmula (II)" significa un compuesto de fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" significa un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término 'opcionalmente' significa que el evento o eventos que se describen posteriormente pueden o no producirse e incluye tanto el evento o eventos que se producen como los eventos que no se producen.

- 20 Ciertos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de éstos están incluidos dentro del ámbito de la presente invención. La presente invención también abarca los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) o fórmula (II) como mezclas con isómeros de los mismos en los que uno o más centros quirales están invertidos.

- 25 Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención abarca todos los tautómeros de los compuestos de la invención ya sea como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos si no se indica explícitamente en las presentes fórmulas.

- 30 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de acuerdo con la presente invención se determinarán fácilmente por un experto en la materia e incluirán, por ejemplo, las sales preparadas a partir de bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato ácido de litio, carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, así como *terc*-butóxido de potasio y bases orgánicas tales como dietilamina, lisina, arginina, hidróxido de colina, bicarbonato de colina, tris (hidroximetil) aminometano (trometamina), trietanolamina, dietanolamina y etanolamina.

Cuando se usan en medicina, las sales de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) deben ser farmacéuticamente aceptables, pero pueden usarse convenientemente sales farmacéuticamente inaceptables para preparar la base libre correspondiente o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una forma cristalina que contiene el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad ya sea estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. Los disolventes, a modo de ejemplo, incluyen agua (produciendo de este modo hidratos), metanol, etanol o ácido acético. En lo sucesivo en el presente documento, la referencia a un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) es a cualquier forma física de ese compuesto, a menos que se

especifique una forma particular, sal o solvato del mismo.

Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) son habituales en la técnica. Véase, por ejemplo, *Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery*, 5ª Edición, Vol 1: *Principles And Practice*.

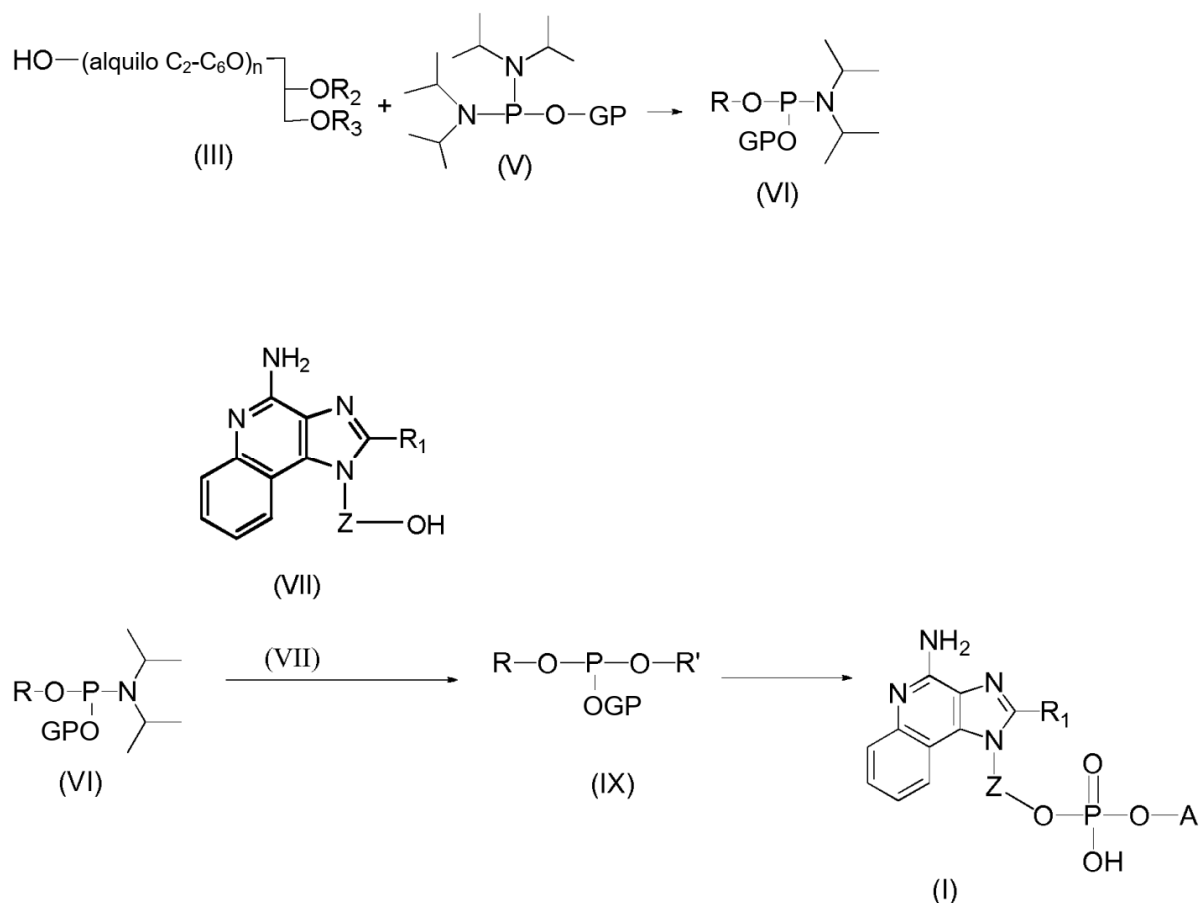
- 5 Los compuestos de la invención de fórmula (I) o fórmula (II) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, todos los cuales están incluidos dentro del ámbito de la presente invención. La forma o formas polimórficas más termodinámicamente estables de los compuestos de la invención son de particular interés.

- 10 Pueden caracterizarse y diferenciarse formas polimórficas de compuestos de la invención usando un número de técnicas analíticas convencionales, que incluye, pero no se limita a, difracción de rayos X de polvo (DRXP), espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía Ramán, calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis termogravimétrico (ATG) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNes).

Se apreciará a partir de lo anterior que se incluyen dentro del ámbito de la invención solvatos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y sales de los mismos.

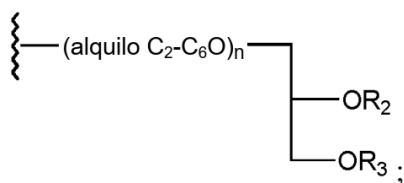
- 15 Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) puede prepararse usando los procedimientos que se describen a continuación.

Esquema 1

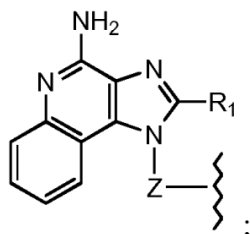


en el que

- 20 GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupo cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;
R es



R' es

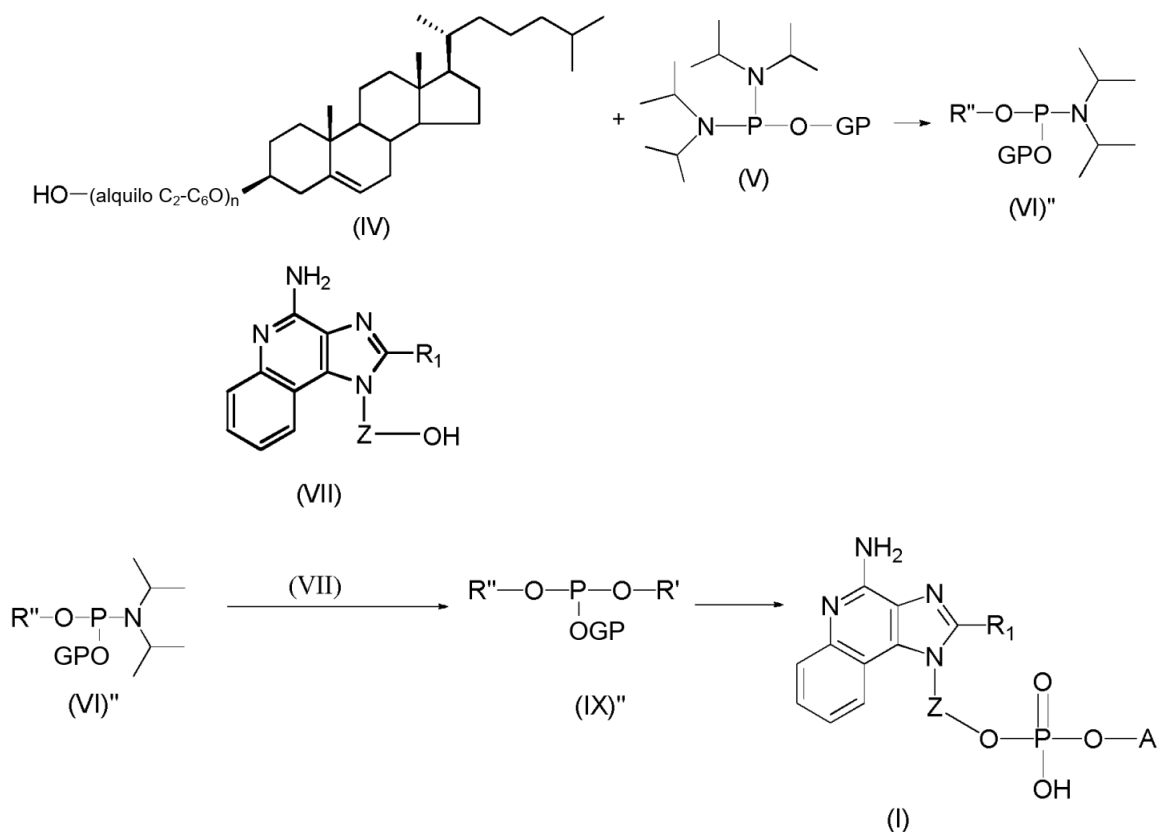


todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (I).

5 En general, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se representa en el Esquema 1 comprende las etapas de:

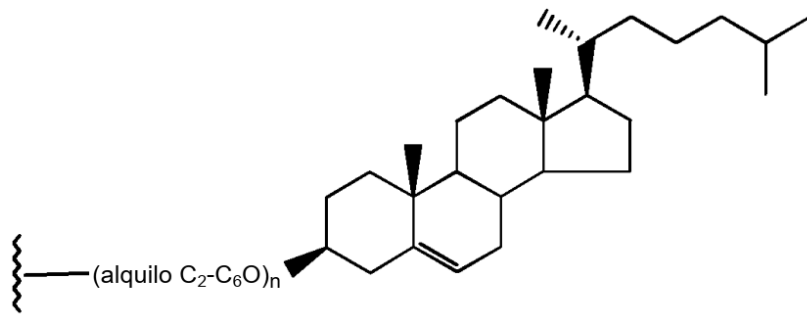
- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI);
- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) para preparar un compuesto de fórmula (IX) y
- 10 c) oxidar un compuesto de fórmula (IX) y retirar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (I).

Esquema 2

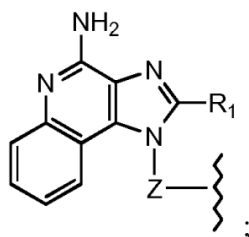


15 en el que GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupo cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;

R" es



R' es

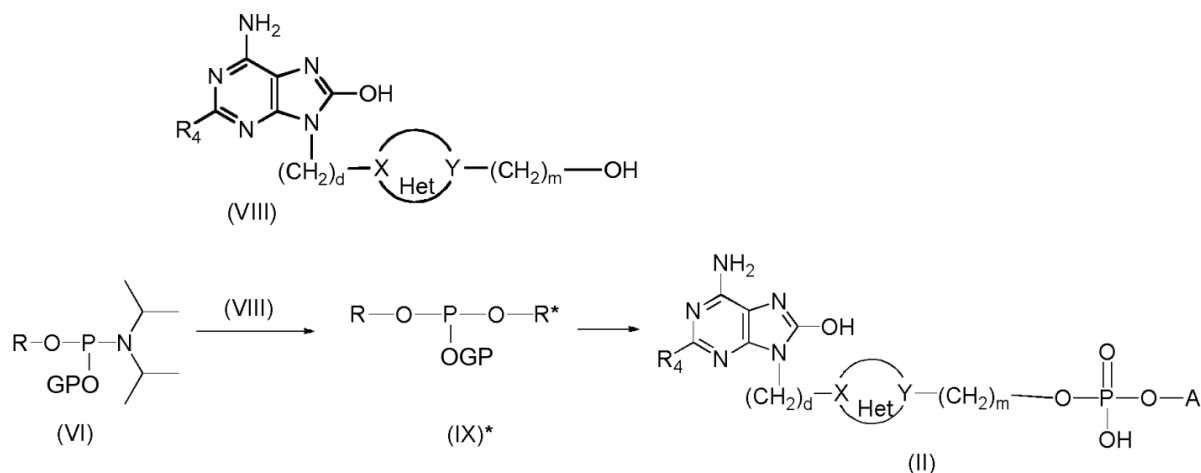
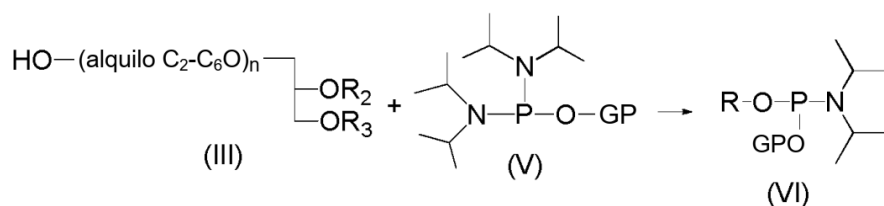


5 y
todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (I);

En general, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se representa en el Esquema 2 comprende las etapas de:

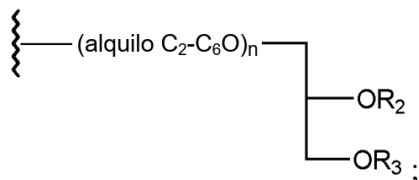
- 10 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI)";
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)" con un compuesto de fórmula (VII) para preparar un compuesto de fórmula (IX)" y
c) oxidar un compuesto de fórmula (IX)" y eliminar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (I).

15 **Esquema 3**

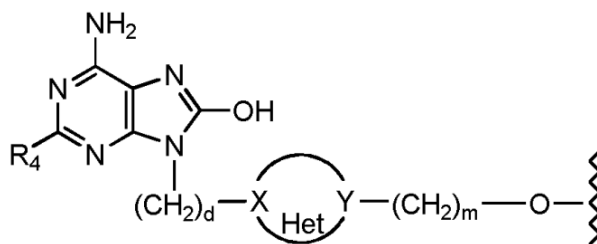


en el que

GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupo cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;
R es



R* es

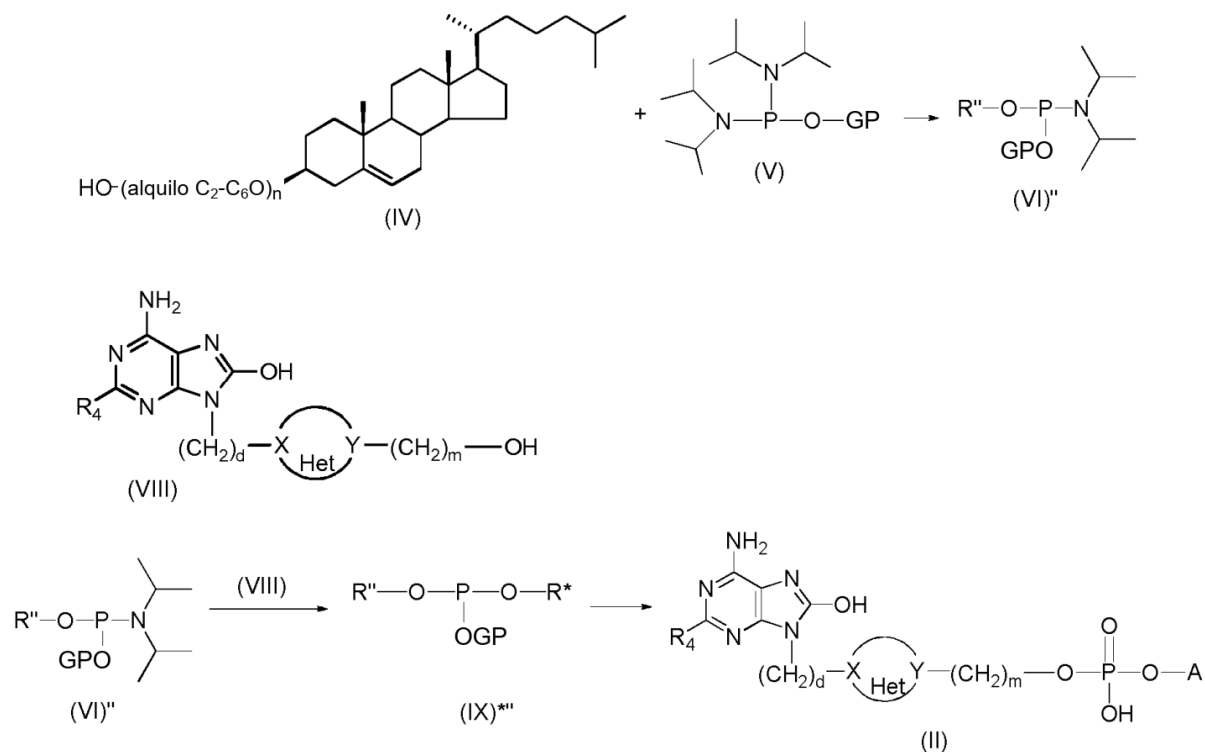


todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (II).

En general, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como se representa en el Esquema 3 comprende las etapas de:

- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI) y
- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIII) para preparar un compuesto de fórmula (IX)* y
- oxidar un compuesto de fórmula (IX)* y retirar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (II).

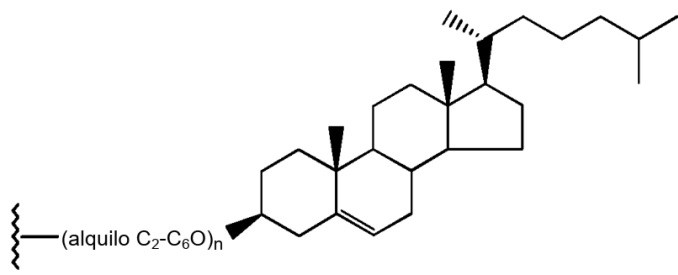
Esquema 4



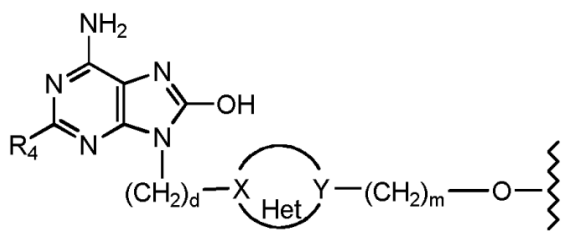
en el que

5 GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupo cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;

R'' es



R* es



10 todas las demás variables son como se han definido anteriormente para la fórmula (II).

En general, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como se representa en el Esquema 4 comprende las etapas de:

- 15 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI)'';
- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)'' con un compuesto de fórmula (VIII) para preparar un compuesto de fórmula (IX)''';

c) oxidar un compuesto de fórmula (IX)^{***} y retirar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (II).

Más en particular, el compuesto de fórmula (VI) o (VI)["] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) o (IV) con un compuesto de fórmula (V) en presencia de un reactivo de acoplamiento de fosforamidita adecuado tal como 1*H*-tetrazol, tetrazol sustituido, dicianoimidazol, triflato de imidazolio o cualquier reactivo de acoplamiento de este tipo conocido por los expertos en la materia, en un disolvente aprótico tal como, pero sin limitarse a cloruro de metileno, entre 0 °C y temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (VI) o (VI)["], que puede purificarse mediante cromatografía sobre gel de sílice, pero preferentemente no está aislado o purificado, puede hacerse reaccionar directamente después de la formación con el compuesto de fórmula (VII) u (VIII) en presencia de un reactivo de acoplamiento de fosforamidita adecuado tal como 1*H*-tetrazol, tetrazol sustituido, dicianoimidazol, triflato de imidazolio o cualquier reactivo de acoplamiento de este tipo conocido por los expertos en la materia, en un disolvente aprótico tal como, pero sin limitarse a cloruro de metileno, entre 0 °C y temperatura ambiente para preparar compuestos de fórmula (IX), (IX)["], (IX)^{*} y (IX)^{***}.

El compuesto de fórmula (IX), (IX)["], (IX)^{*} o (IX)^{***} se convierte en un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) por oxidación usando un agente oxidante de fósforo tal como, pero sin limitarse a, ácido *m*-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, yodo/piridina/agua o peróxido de *tert*-butilo, seguido de la retirada del grupo protector usando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se preparan mediante:

- (i) la adición de 1*H*-tetrazol (2,1 eq) en varias porciones a una solución de cloruro de metileno de un compuesto de fórmula (III) o de fórmula (IV) (2,0 eq) seguido del reactivo de fosforamidita de fórmula (V) (2,1 eq) y la reacción de 30 min a 1 h a temperatura ambiente después de la última adición de tetrazol,
- (ii) el enfriamiento de la mezcla de reacción a 0 °C,
- (iii) la adición de un compuesto de fórmula (VII) o (VIII) (1,0 eq) y triflato de imidazolio (1,5 eq) y la reacción a 0 °C durante un máximo de 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 hora a 24 horas y
- (iv) la posterior oxidación de un compuesto de fórmula (IX), (IX)["], (IX)^{*} o (IX)^{***} (purificado o no) con peróxido de *tert*-butilo (1,5 eq) seguido de la desprotección del grupo protector.

En una realización, se añade 1*H*-tetrazol en un compuesto de fórmula (III) o de fórmula (IV) en ~30 min (por ejemplo, 4 porciones, por ejemplo, una añadida cada diez minutos). Como se usa en esta realización, ~30 min significa + o - 10 minutos, 20 - 40 minutos.

En otra realización, se añade un compuesto de fórmula (V) y se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) o un compuesto de fórmula (IV), formando un compuesto de fórmula (VI) o (VI)["], al que se le añade un compuesto de fórmula (VII) o de fórmula (VIII) antes de la adición de triflato de imidazolio.

En otra realización, la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (VI) o (VI)["] se enfría a 0 °C antes de la adición de un compuesto de fórmula (VII) o de fórmula (VIII).

En una realización, el grupo protector es cianoetilo.

En otra realización, la desprotección se realiza con trietilamina (TEA).

En una realización preferida, el grupo protector es cianoetilo y la desprotección es con trietilamina (TEA).

En una realización, el agente de acoplamiento usado con un compuesto de fórmula (III) o de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (V) está a 2,1 equivalentes, el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (IV) está a 2,0 equivalentes, el compuesto de fórmula (V) está a 2,1 equivalentes, el compuesto de fórmula (VII) o de fórmula (VIII) está a 1,0 equivalente y el agente oxidante para el compuesto de fórmula (IX), (IX)["], (IX)^{*} o (IX)^{***} está a 1,5 equivalentes.

En una realización, se añade triflato de imidazolio con el compuesto de fórmula (VII) o el compuesto de fórmula (VIII) a la misma mezcla de reacción producida mediante la reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (III) o el compuesto de fórmula (IV).

Los siguientes ejemplos tienen por objeto solamente la ilustración y no tienen por objeto limitar el ámbito de la invención de modo alguno, definiéndose la presente invención por las reivindicaciones.

En los ejemplos, los siguientes términos tienen el significado designado:

- eq = equivalentes;
- EM-TDV EN = espectroscopía de masas tiempo de vuelo con electronebulización;
- h = horas;
- H = átomo de hidrógeno;
- Hz = hercios; mHz = megahercios;

min = minutos;
 M = molar;
 RMN = resonancia magnética nuclear;
 ta = temperatura ambiente;
 TEA = trietilamina;
 v = volumen.

Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis de fosfotriéster IX

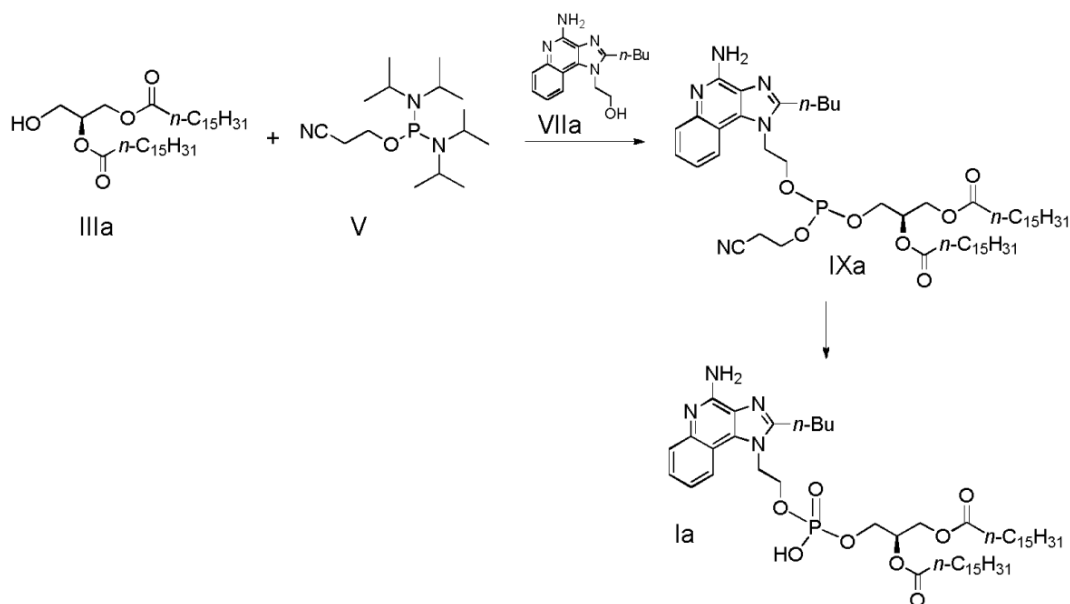
A una solución de **III** o **IV** (2,0 eq) en cloruro de metileno anhidro (0,4 M) se le añadió *N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfordiamidita de 2-cianoetilo **V** (2,1 eq) a ta. Después se añadió 1*H*-tetrazol (2,1 eq) en cuatro porciones durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después de 1 h, se formó la fosforamidita resultante **VI** o **VI'**. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron imidazoquinolina **VII** u oxoadenina **VIII** (1,0 eq) y triflato de imidazolio (1,5 eq). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a ta. La reacción generalmente se completó después de 1 hora a temperatura ambiente. El fosfito **IX**, **IX''**, **IX*** o **IX'''** resultante puede purificarse en esta etapa o puede oxidarse posteriormente sin aislamiento.

Ejemplo 2: Procedimiento general para la oxidación de IX

El fosfotriéster **IX**, **IX''**, **IX*** o **IX'''** (purificado o no) en una solución de cloruro de metileno se oxidó mediante la adición de hidroperóxido de *t*-butilo (1,5 eq) a la mezcla de reacción y la agitación a ta durante 30 min. Después de la terminación de la oxidación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. El fosfotriéster protegido resultante se disolvió en acetonitrilo (0,06 M). Se añadió trietilamina (acetonitrilo:TEA 1:0,35 v:v) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 a 18 horas. Una vez que la desprotección era completa, la mezcla de reacción se filtró sobre un filtro de Büchner y el sólido aislado se aclaró con acetonitrilo y se secó a alto vacío. La mezcla de reacción también puede purificarse mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Ejemplo 3: Síntesis de 4-amino-1-[2-(1,2-di-*O*-palmitoil-*sn*-glicero-3-fosfo)etil]-2-*n*-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, Compuesto (**Ia**)

$R_1 = n\text{-Bu}$, $Z = (\text{CH}_2)_2$, $n = 0$, $R_2 = R_3 = n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{CO}$

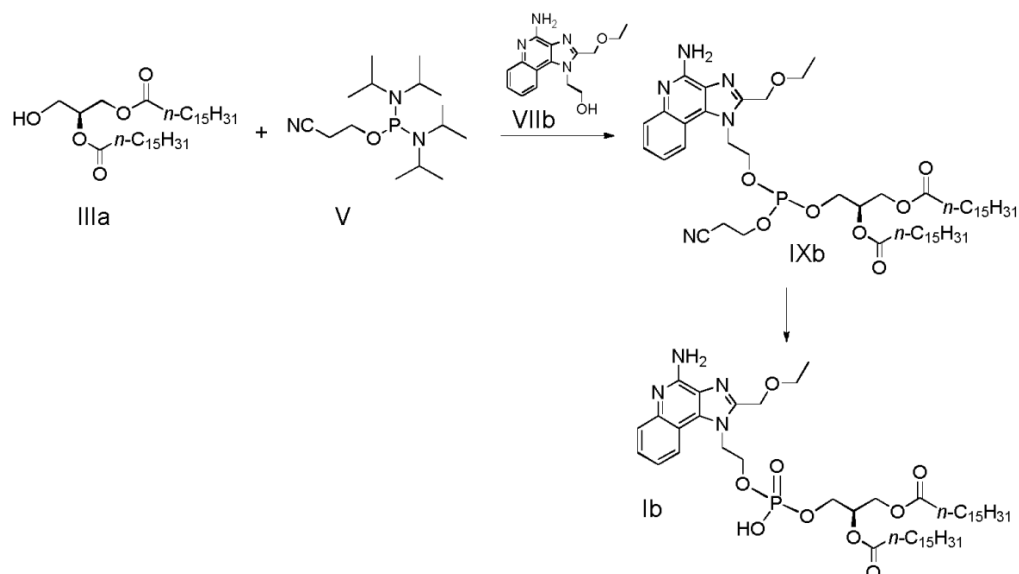


Se preparó el fosfotriéster **IXa** con un rendimiento del 93 % mediante la reacción de di-*O*-palmitoilglicerol **IIIa** con **V**, seguida de la adición de la imidazoquinolina **VIIa** y triflato de imidazolio como se describe en el ejemplo 1. Se oxidó y se desprotegió **IXa** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar la imidazoquinolina fosfolipidada **Ia** con un rendimiento del 71 %.

RMN ¹H (CDCl₃/CD₃OD, 400 MHz): δ 8,23 (sa, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,22 (sa, 1H), 6,93 (sa, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,70 (sa, 2H), 4,60 (sa, 2H), 4,42 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,06 (sa, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,59 (m, 6H), 1,26 (m, 48H), 1,07 (t, 3H), 0,88 (m, 6H); EM-TDV EN positiva calculada para [M+H]⁺ 915,6340; encontrada 915,6309.

Ejemplo 4: Síntesis de 4-amino-1-[2-(1,2-di-*O*-palmitoil-*sn*-glicero-3-fosfo)etil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, Compuesto (**Ib**)

$R_1 = \text{CH}_2\text{OEt}$, $Z = (\text{CH}_2)_2$, $n = 0$, $R_2 = R_3 = n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{CO}$

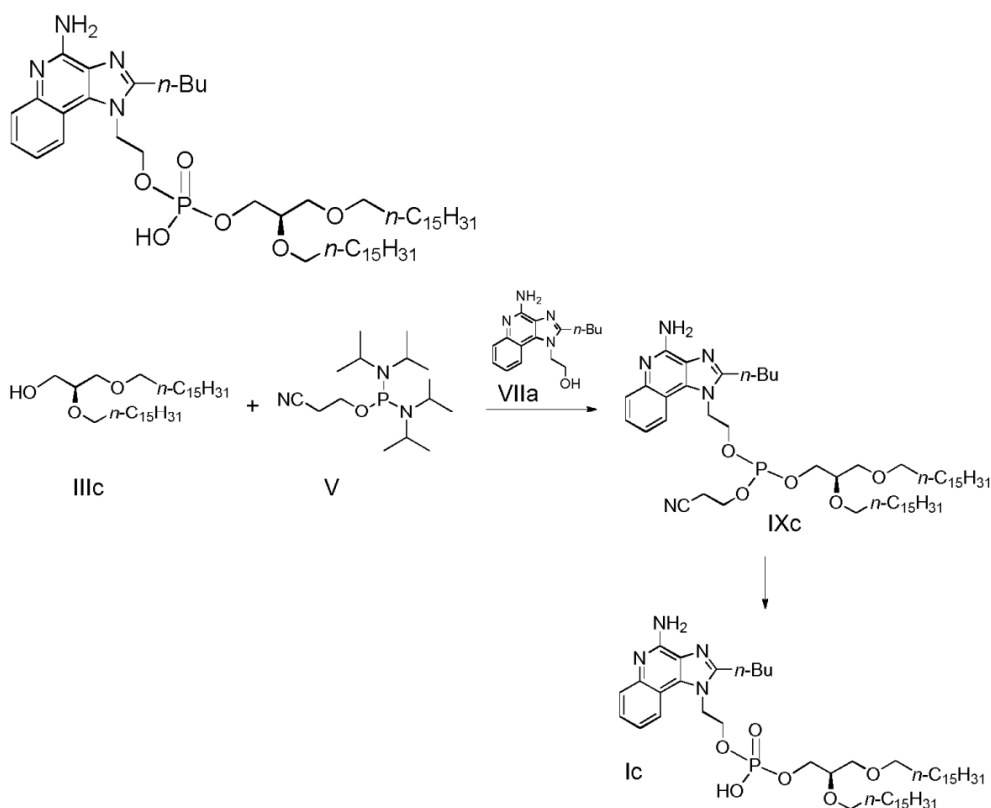


Se preparó el fosfotriéster **IXb** con un rendimiento del 99 % mediante la reacción de di-O-palmitoileglicerol **IIIa** con **V** seguida de la adición de la imidazoquinolina **VIIb** y triflato de imidazolio como se describe en el ejemplo 1. Se oxidó y se desprotegió **IXb** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar la imidazoquinolina fosfolipidada **Ib** con un rendimiento del 73 %.

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz): δ 8,05 (sa, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,09 (sa, 1H), 6,78 (sa, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,80 (sa, 4H), 4,60 (sa, 2H), 4,28 (dd, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,59 (m, 4H), 1,16 (m, 51H), 0,76 (m, 6H). EM-TDV EN positiva calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 917,6132; encontrada 917,6162.

Ejemplo 5: Síntesis de 4-amino-1-[2-(1,2-di-O-hexadecil-sn-glicero-3-fosfo)etil]-2-n-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, Compuesto (**Ic**)

$\text{R}_1 = n\text{-Bu}$, $\text{Z} = (\text{CH}_2)_2$, $n = 0$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}$



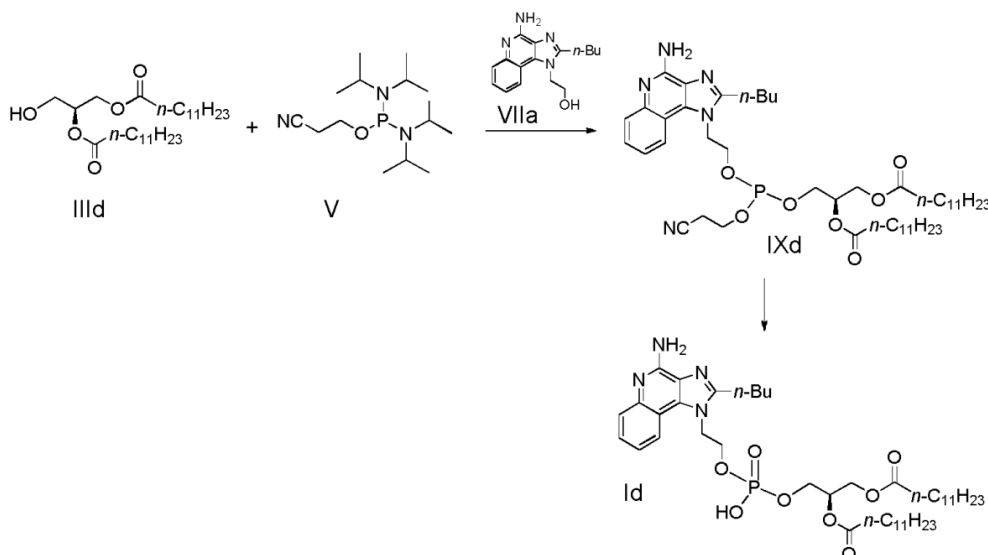
Se preparó el fosfotriéster **IXc** con un rendimiento del 97 % mediante la reacción de di-O-hexadecileglicerol **IIIc** con **V**, seguida de adición de la imidazoquinolina **VIIa** y triflato de imidazolio como se describe en el ejemplo 1. Se oxidó y se

desprotegió **IXc** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar la imidazoquinolina fosfolipidada **lc** con un rendimiento del 71 %.

RMN ¹H (CDCl₃/CD₃OD, 400 MHz): δ 8,23 (sa, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,18 (sa, 1H), 6,96 (sa, 1H), 4,70 (sa, 2H), 4,60 (sa, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,50 (mm, 7H), 4,04 (t, 2H), 3,03 (sa, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,56 (m, 6H), 1,26 (m, 52H), 1,06 (t, 3H), 0,88 (t, 6H). EM-TDV EN positiva calculada para [M+H]⁺ 885,6598. encontrada 885,8304.

Ejemplo 6: Síntesis de 4-amino-1-[2-(1,2-di-O-lauroil-sn-glicero-3-fosfo)etil]-2-n-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, Compuesto (ld)

R1 = *n*-Bu, Z = (CH₂)₂, n = 0, R₂ = R₃ = *n*-C₁₁H₂₃CO

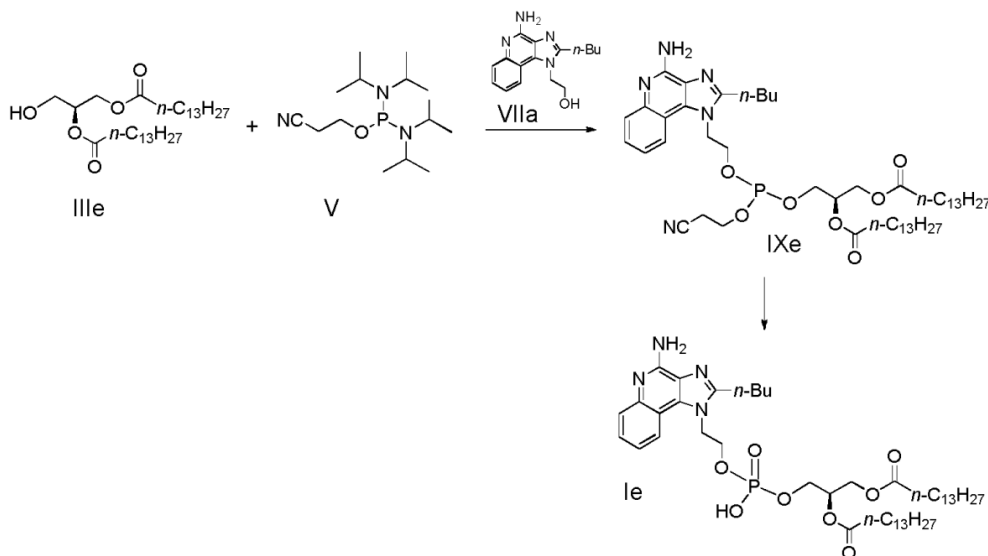


Se preparó el fosfotriéster **IXd** con un rendimiento del 79 % mediante la reacción de di-O-lauroilglicerol **IIId** con **V** seguida de la adición de la imidazoquinolina **VIIa** y triflato de imidazolio como se describe en el ejemplo 1. Se oxidó y se desprotegió **IXd** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar la imidazoquinolina fosfolipidada **ld** con un rendimiento del 77 %.

RMN ¹H (CDCl₃/CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (sa, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,09 (sa, 1H), 6,81 (sa, 1H), 5,12 a 5,17 (m, 1H), 4,22-4,76 (m, 4H), 4,31 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,93 (t, 2H, 1H), 2,93 (sa, 2H), 2,20 (dd, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 6H), 1,15 (m, 34H), 0,96 (t, 3H), 0,78 (t, 6H). EM-TDV EN negativa calculada para [M-H]⁻ 801,4931; encontrada 801,4741.

Ejemplo 7: Síntesis de 4-amino-1-[2-(1,2-di-O-miristoil-sn-glicero-3-fosfo)etil]-2-n-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, Compuesto (le)

R1 = *n*-Bu, Z = (CH₂)₂, n = 0, R₂ = R₃ = *n*-C₁₃H₂₇CO

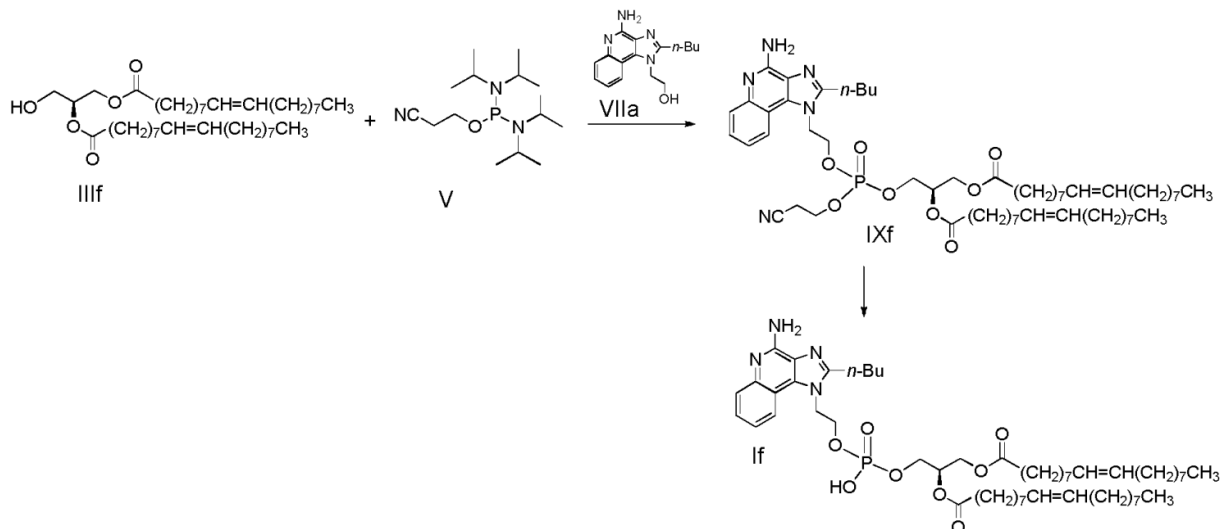


Se preparó el fosfotriéster **IXe** con un rendimiento del 62 % mediante la reacción de di-*O*-miristoilglicerol **IIIe** con **V** seguida de la adición de imidazoquinolina **VIIa** y triflato de imidazolio como se describe en el ejemplo 1. Se oxidó y se desprotegió **IXe** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar la imidazoquinolina fosfolipidada **Id** con un rendimiento del 89 %.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃/CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (sa, 1H), 7,39 (sa, 1H), 7,17 (sa, 1H), 6,91 (sa, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,80 (sa, 2H), 4,60 (sa, 2H), 4,41 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,03 (t, 2H), 2,99 (sa, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,94 (sa, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,25 (m, 40H), 1,05 (t, 3H), 0,88 (m, 6H). EM-TDV EN positiva calculada para [M+H]⁺ 857,5558; encontrada 857,5565.

Ejemplo 8: Síntesis de 4-amino-1-[2-(1,2-di-*O*-oleoil-*sn*-glicero-3-fosfo)etil]-2-*n*-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, Compuesto (If)

- 10 R₁ = *n*-Bu, Z = (CH₂)₂, n = 0, R₂ = R₃ = (CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃

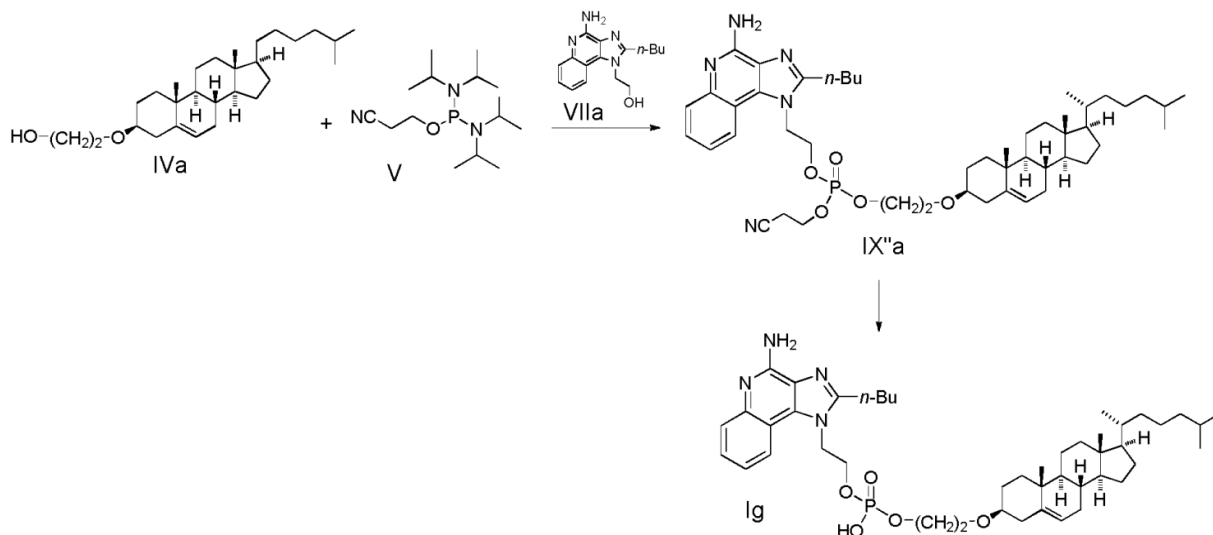


Se preparó el fosfotriéster **IXf** con un rendimiento del 92 % mediante la reacción de di-*O*-oleoilglicerol **IIIf** con **V** seguida de la adición de la imidazoquinolina **VIIa** y triflato de imidazolio como se describe en el ejemplo 1. Se oxidó y se desprotegió **IXf** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar la imidazoquinolina fosfolipidada **If** con un rendimiento del 75 %.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8,18 (sa, 1H), 7,39 (sa, 1H), 7,18 (sa, 1H), 6,92 (sa, 1H), 5,33 (m, 4H), 5,25 (m, 1H), 4,80 (sa, 2H), 4,60 (sa, 2H), 4,41 (dd, *J* = 3,2, 12,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 6,4, 12,0 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,01 (sa, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,57 (m, 6H), 1,27 (m, 40H), 1,05 (t, *J* = 7,2, 3H), 0,88 (m, 6H); EM-TDV EN negativa calculada para [M-H]⁻ 965,6497, encontrada 965,6498.

20 **Ejemplo 9: Síntesis de 4-amino-1-[2-*O*-(etilcolestero-3-fosfo)etil]-2-*n*-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, Compuesto (Ig)**

R₁ = *n*-Bu, Z = (CH₂)₂, n = 1

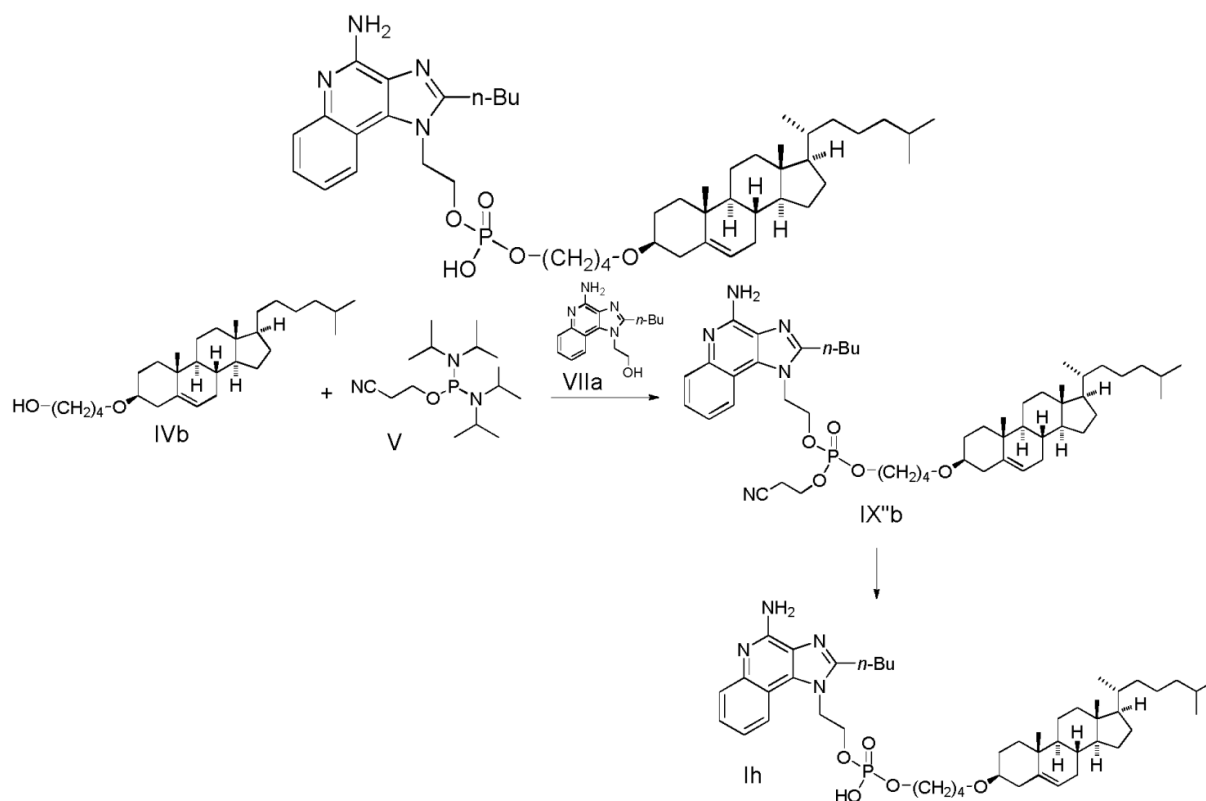


Se preparó el fosfotriéster **IX''a** con un rendimiento del 99 % mediante la reacción del etilcolesterol **IVa** con **V** seguida de la adición de la imidazoquinolina **VIIa** y triflato de imidazolio como se describe en el ejemplo 1. Se oxidó y se desprotegió **IX''a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar la imidazoquinolina fosfolipidada **Ig** con un rendimiento del 44 %.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 10,17 (sa, 1H), 9,90 (sa, 0,5H), 8,40 (sa, 0,5H), 8,08 (d, 1H), 7,45 (sa, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,11 (sa, 1H), 5,30 (sa, 2H), 4,95-4,40 (m, 4H), 4,02 (d, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,3 a 2,8 (m, 3H), 2,36 (d, 1H), 2,18 (t, 1H), 2,0-1,8 (m, 8H), 1,4-0,8 (m, 39H), 0,68 (s, 3H). EM-TDV EN positiva calculada para [M+H]⁺ 777,5084; encontrada 777,6999.

10 **Ejemplo 10: Síntesis de 4-amino-1-[2-O-(butilcolestero-3-fosfo)etil]-2-*n*-butil-1*H*-imidazo[4.5-*c*]quinolina, Compuesto (Ih)**

R₁ = *n*-Bu, Z = (CH₂)₂, n = 1

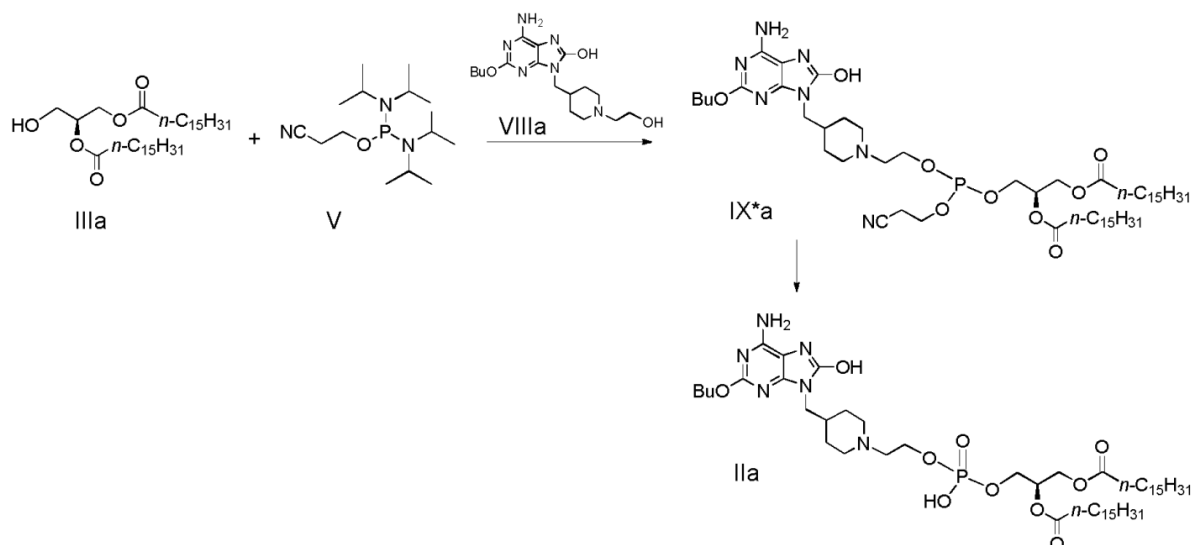


Se preparó el fosfotriéster **IX''b** con un rendimiento del 96 % mediante la reacción del butilcolesterol **IVb** con **V** seguida de la adición de la imidazoquinolina **VIIa** y triflato de imidazolio como se describe en el ejemplo 1. Se oxidó y se desprotegió **IX''b** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar la imidazoquinolina fosfolipidada **Ih** con un rendimiento del 56 %.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8,01 (sa, 1H), 7,31 (sa, 1H), 7,04 (sa, 1H), 6,88 (sa, 1H), 5,32 (m, 2H), 4,82 (sa, 2H), 4,53 (sa, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,2-2,8 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,62-2,10 (m, 11H), 0,97-1,60 (2 m, 9H), 0,86-0,95 (m, 9H), 0,68 (s, 3H); EM-TDV EN negativa calculada para [M-H]⁻ 803,5240, encontrada 803,5923.

20 **Ejemplo 11: Síntesis de 6-amino-2-butoxi-9-[*N*-(2-(1,2-di-*O*-palmitoil-*sn*-glicero-3-fosforamido)etil)-4-piperidinilmetil]-8-hidroxipurina, Compuesto (IIa)**

R = *n*-butoxi, d = 1, X = CH, Y = N, m = 2, n = 0, R₂ = R₃ = *n*-C₁₅H₃₁CO

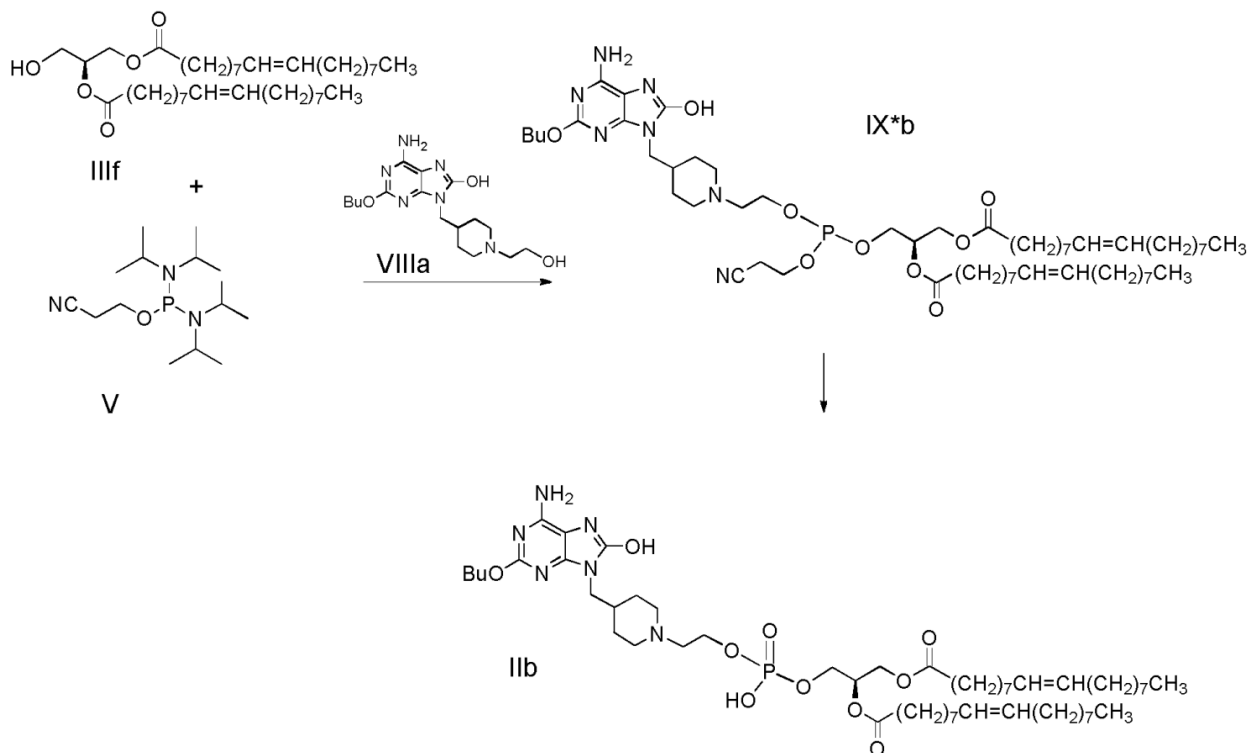


Se preparó el fosfotriéster **IX*a** con un rendimiento del 33 % mediante la reacción de di-O-palmitoileglicerol **IIIa** con **V** seguida de la adición de la oxoadenina **VIIIa** y triflato de imidazolio como se describe en el ejemplo 1. Se oxidó y se desprotegió **IX*a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar oxoadenina fosfolipidada **IIa** con un rendimiento del 56 %.

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz): δ 5,17 (sa, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,20-4,09 (m, 5H), 3,98 (t a, 2H), 3,69 (d a, 3H), 3,23 (s a, 1H), 1,86 (s a, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,53 (s a, 4H), 1,42 (dd, 2H), 1,20 (m, 48H), 0,91 (t, 3H), 0,83 (t, 6H). EM-TDV EN negativa calculada para $[\text{M}-\text{H}]^-$ 993,6768; encontrada 993,6782.

Ejemplo 12: Síntesis de 6-amino-2-butoxi-9-[N-(2-(1,2-di-O-oleoil-sn-glicero-3-fosforamido)etil)-4-piperidinilmetil]-8-hidroxipurina, Compuesto (**IIb**)

R = *n*-butoxi, d = 1, X = CH, Y = N, m = 2, n = 0, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$



Se preparó el fosfotriéster **IX*b** con un rendimiento del 58 % mediante la reacción de di-O-oleoilglicerol **IIIIf** con **V** seguida de la adición de la oxoadenina **VIIIa** y triflato de imidazolio como se describe en el ejemplo 1. Se oxidó y se desprotegió **IX*b** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar la oxoadenina fosfolipidada **IIb** con un rendimiento del 73 %.

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz): δ 5,3 (m, 4H), 5,23 (m, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,20 (m, 5H), 4,04 (t, 2H), 3,70 (m, 4H),

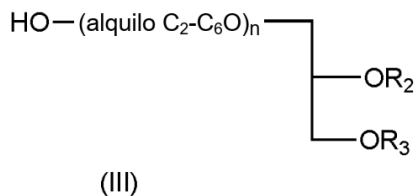
ES 2 831 162 T3

3,27 (sa, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,30 (m, 5H), 2,00 (m, 12H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (sa, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,30 (m, 40H), 0,97 (t, 3H), 0,88 (t, 3H). EM-TDV EN negativa calculada para $[M-H]^-$ 1045,7082; encontrada 1045,2163.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



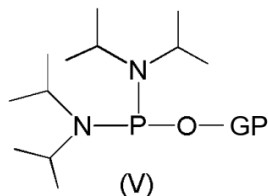
en la que

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20;

R₂ es H o un alquilo C₄-C₂₄ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado o un acilo C₄-C₂₄ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado y

R₃ es un alquilo C₄-C₂₄ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado o un acilo C₄-C₂₄ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado;

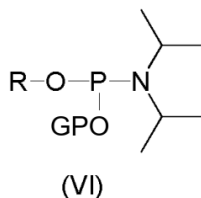
con un compuesto de fórmula (V):



en la que

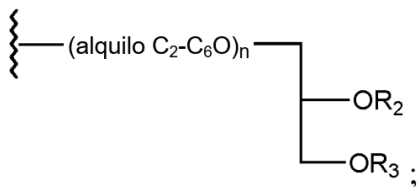
GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupos cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;

para preparar un compuesto de fórmula (VI):

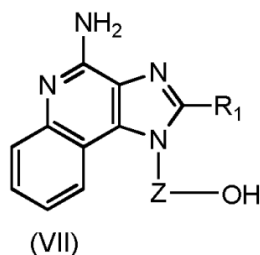


en la que

R =



b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII):



en la que

5

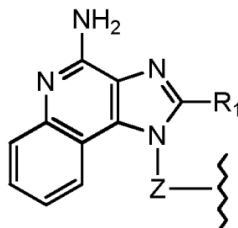
para preparar un compuesto de fórmula (IX);



en la que

GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupos cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;

$$R =$$

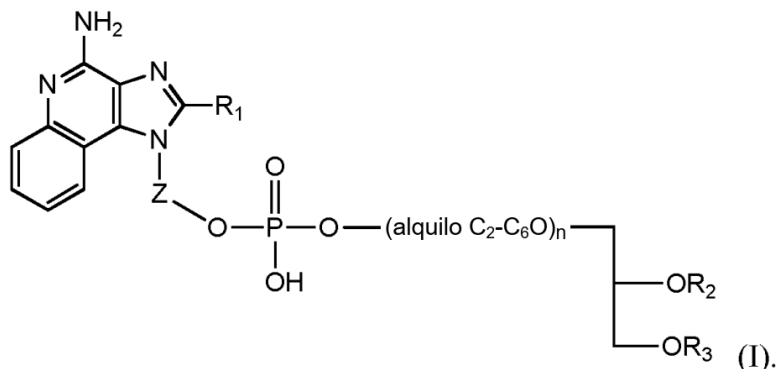
$$R' =$$


en la que

20

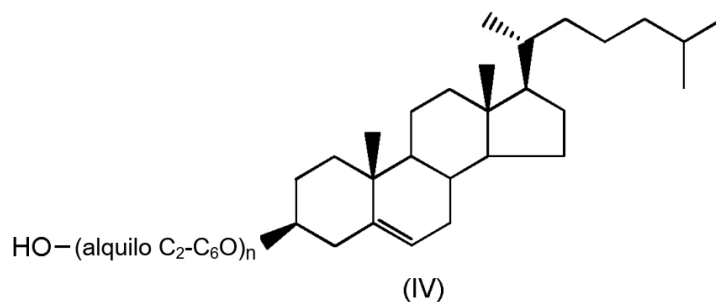
25

c) oxidar un compuesto de fórmula (IX) y retirar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (I):



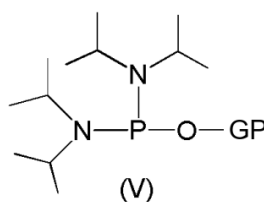
2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



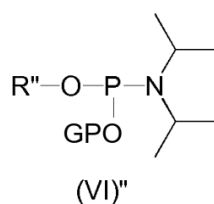
en la que

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20; con un compuesto de fórmula (V)



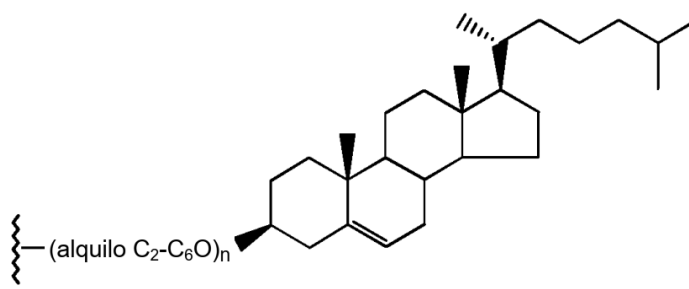
en la que

GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupos cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo; para preparar un compuesto de fórmula (VI)":



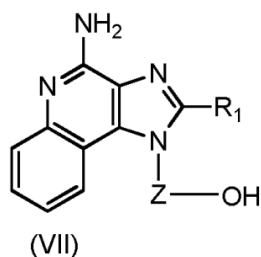
en la que

R'' =



GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupos cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20;

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)" con un compuesto de fórmula (VII):

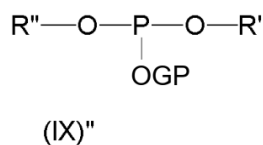


en la que

R_1 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilamino C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilamino C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} ; en donde los alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilamino C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} están ramificados o sin ramificar y opcionalmente sustituidos terminalmente con un grupo hidroxilo, amino, tio, hidrazino, hidrazido, azido, acetilenilo, carboxilo o maleimido;

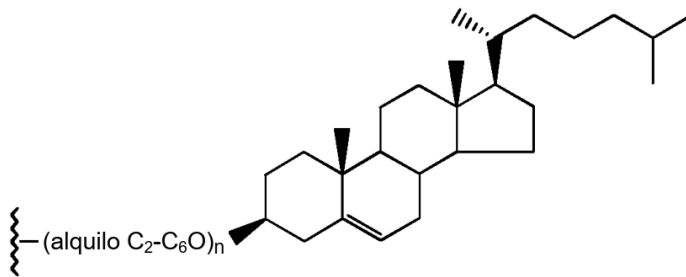
Z se selecciona entre alquilo C_{2-6} y alquenilo C_{2-6} , en donde el alquilo C_{2-6} o el alquenilo C_{2-6} están sin sustituir o sustituidos terminalmente con $-(O\text{-alquilo } C_{2-6})_{1-6}$;

para preparar un compuesto de fórmula (IX)'':

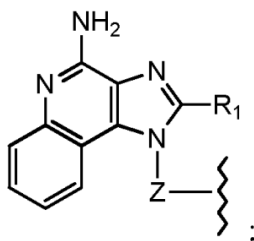


en la que

$R'' =$

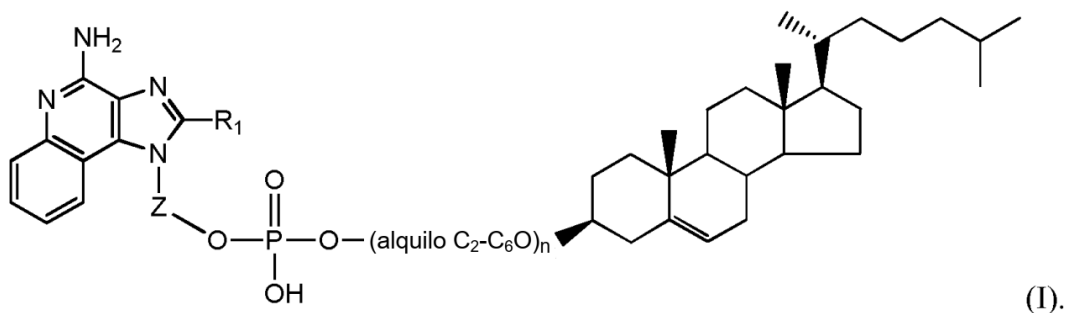


y
 $R' =$



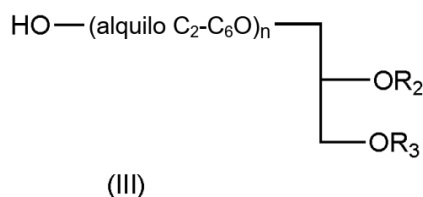
y

c) oxidar un compuesto de fórmula (IX)'' y retirar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (I):



3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



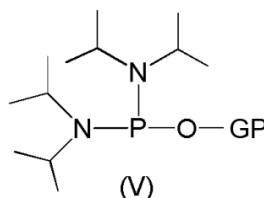
5 en la que

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20;

R₂ es H o un alquilo C₄-C₂₄ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado o un acilo C₄-C₂₄ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado;

10 R₃ es un alquilo C₄-C₂₄ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado o un acilo C₄-C₂₄ lineal o ramificado, opcionalmente insaturado;

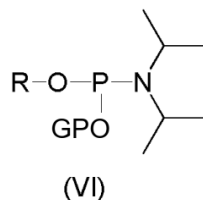
con un compuesto de fórmula (V):



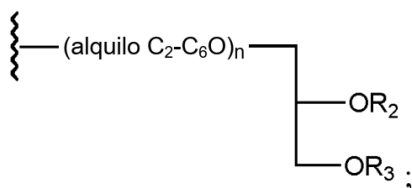
en la que

15 GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, incluyendo, pero no limitado a grupos cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;

para preparar un compuesto de fórmula (VI):

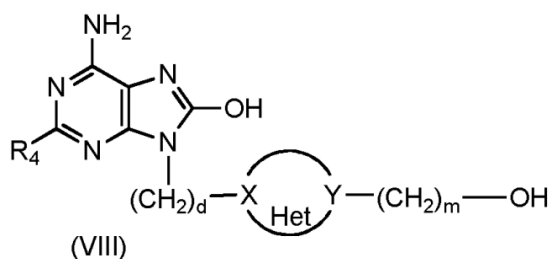


en la que
R es



20

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que

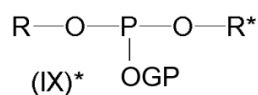
d es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Het es un heterociclo de nitrógeno saturado de cuatro, cinco o seis miembros en el que

X, Y = CH o N y al menos uno de X e Y es un átomo de nitrógeno y

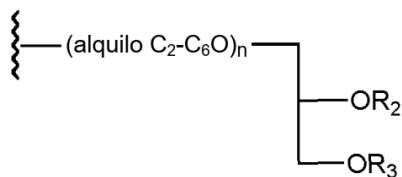
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

para preparar un compuesto de fórmula (IX)*:

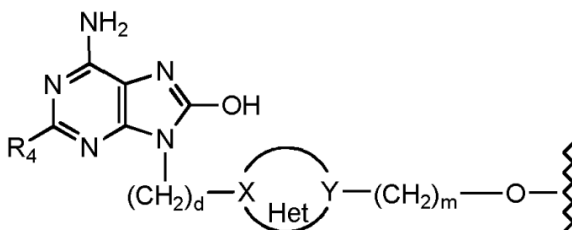


en la que

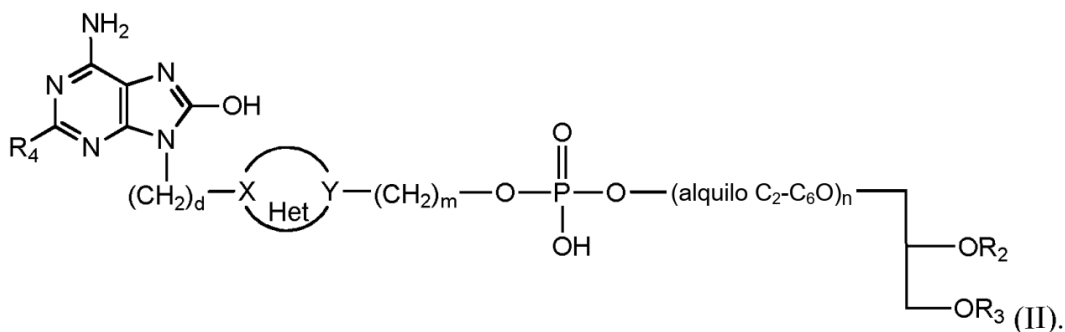
R es



y
R* es

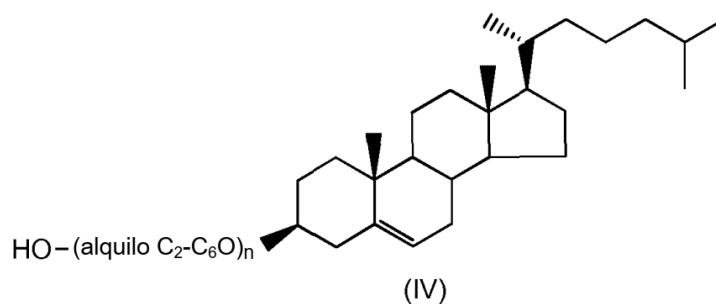


c) oxidar un compuesto de fórmula (IX)* y retirar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (II):



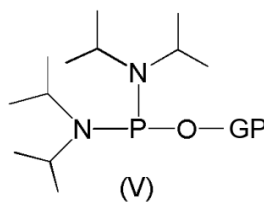
4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II), que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



en la que

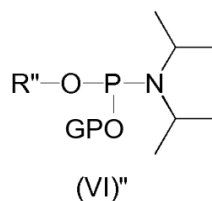
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20;
con un compuesto de fórmula (V):



5

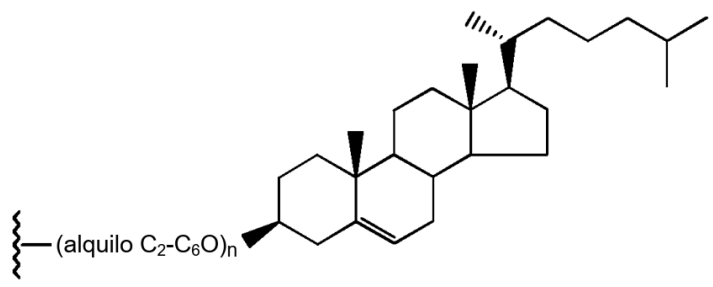
en la que

GP es un grupo protector adecuado para la protección de hidroxilo, que incluye, pero no se limita a grupos cianoetilo, metilo, etilo, bencilo y alilo;
para preparar un compuesto de fórmula (VI)'':

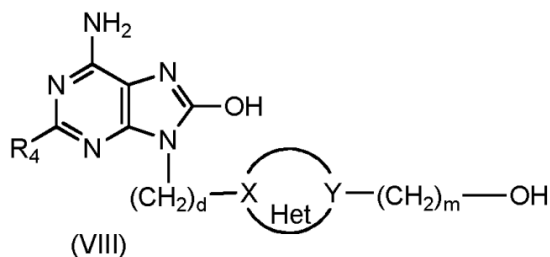


10

en la que
R'' es



b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)'' con un compuesto de fórmula (VIII):



15

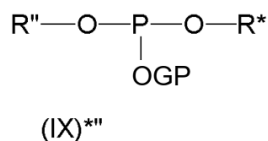
en la que

d es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Het es un heterociclo de nitrógeno saturado de cuatro, cinco o seis miembros en el que X, Y = CH o N y al menos uno de X e Y es un átomo de nitrógeno y

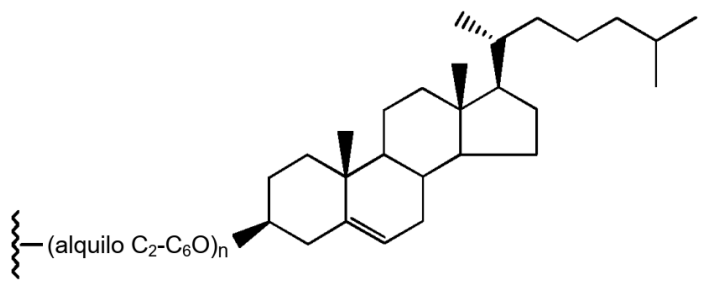
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

para preparar un compuesto de fórmula (IX)^{***}:

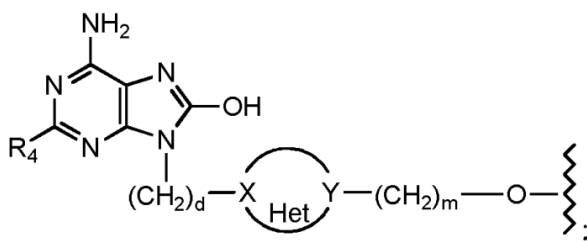


en la que

5 R'' es

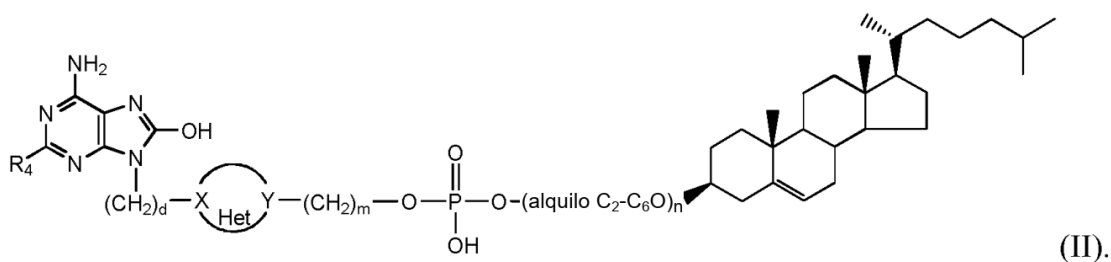


y
R* es



10 y

c) oxidar un compuesto de fórmula (IX)^{***} y retirar el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula (II):



15 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que se añade 1H-tetrazol a un compuesto de fórmula (III) o de fórmula (IV).

6. El procedimiento de la reivindicación 5 en el que se añade 1H-tetrazol en varias porciones durante de 20 a 40 minutos.

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que se añade triflato de imidazolio con un compuesto de fórmula (VII) o (VIII).

20 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que el agente de acoplamiento usado con un compuesto de fórmula (III) o de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (V) está a 2,1 equivalentes, el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (IV) está a 2,0 equivalentes, el compuesto de fórmula (V) está a 2,1 equivalentes, el compuesto de fórmula (VII) o de fórmula (VIII) está a 1,0 equivalente y el agente oxidante para el compuesto de fórmula (IX), (IX)^{''}, (IX)^{*} o (IX)^{***} está a 1,5 equivalentes.

25 9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que se añade triflato de imidazolio con el

compuesto de fórmula (VII) o el compuesto de fórmula (VIII) a la misma mezcla de reacción producida mediante la reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (III) o el compuesto de fórmula (IV).

10. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior en el que la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (VI) o (VI)" se enfría a 0 °C antes de la adición de un compuesto de fórmula (VII) o de fórmula (VIII).

- 5 11. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior en el que el grupo protector de hidroxilo es cianoetilo y la desprotección es con trietilamina (TEA).