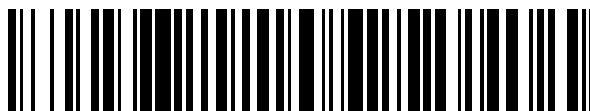


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 874**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2007** **E 07788320 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013** **EP 2049556**

54 Título: **Nuevos macrólidos útiles contra las enfermedades inflamatorias y alérgicas**

30 Prioridad:

09.08.2006 EP 06016591

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

12.11.2013

73 Titular/es:

**BASILEA PHARMACEUTICA AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 487
4005 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**KELLENBERGER, JOHANNES LAURENZ;
DREIER, JÜRG y
REINELT, STEFAN BERNHARD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 428 874 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos macrólidos útiles contra las enfermedades inflamatorias y alérgicas

5 La invención se refiere a nuevos compuestos macrólidos, a la utilización de dichos compuestos como medicamentos, en particular para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias y alérgicas, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a procedimientos para la preparación de las mismas. La invención se refiere en particular a compuestos macrólidos con actividad antiinflamatoria mediada
10 principalmente mediante la inhibición de la fosfodiesterasa-4 (PDE4), lo que los convierte en útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias y alérgicas tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, la artritis reumatoide, la dermatitis atópica o la enfermedad intestinal inflamatoria.

15 El adenosín-monofosfato cíclico (AMPc) es un segundo mensajero clave en las células. Es conocido que los niveles incrementados de AMP cíclico suprimen las respuestas celulares en diversos tipos de células inflamatorias e inmunológicas, incluyendo linfocitos, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células epiteliales pulmonares. Las concentraciones intracelulares de AMPc están reguladas por la adenililciclase y por las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (FNC). Las PDE son una familia de enzimas que inactivan los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc mediante la hidrólisis en AMP y GMP. El enzima específico de AMPc PDE4 es el enzima
20 predominante en las células proinflamatorias. Se ha demostrado que PDE4 participa en procesos inflamatorios (ver, por ejemplo, Lipworth B.J., Lancet 365:167, 2005, o Giembycz M.A., Curr. Opin. Pharmacol. 5:238, 2005). Por lo tanto, se cree que los inhibidores de PDE4 resultan útiles en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y alérgicas tales como el asma, la bronquitis crónica, el enfisema, la dermatitis atópica, la urticaria, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la soriasis, la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el choque séptico, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, el síndrome del distrés respiratorio adulto y
25 la esclerosis múltiple.

Se han dado a conocer numerosos inhibidores de PDE4 en la literatura (ver, por ejemplo, J. O. Odingo, Expert. Opin. Ther. Patents 15(7):773, 2005; M. Hendrix, C. Kallus, Methods and Principles in Medicinal Chemistry 22
30 (Chemogenomics in Drug Discovery):243-288, 2004, Wiley-VCH). Muchos de los inhibidores de PDE4 conocidos muestran efectos secundarios limitantes de la dosis, tales como émesis y cefaleas.

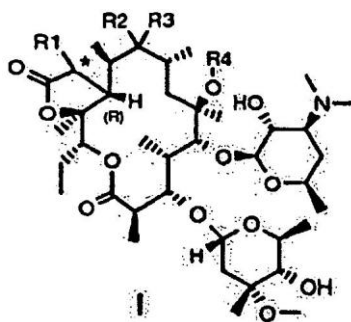
Los derivados de eritromicina con un anillo de lactona de cinco elementos fusionado con las posiciones 11 y 12 del anillo macrolactona se dan a conocer en, por ejemplo, los documentos WO nº 02/16380, nº 03004509, nº 03/042228, nº 03/072588, nº 03/024986, US nº 2004/0038915 y en WO nº 2005/067919. Los documentos WO nº 02/16380, nº 03/072588, nº 03/024986 y US nº 2004/0038915 describen exclusivamente los denominados cetólidos que
35 presentan un grupo carbonilo en la posición 3 del andamiaje de eritromicina. Los documentos WO nº 03/042228, nº 03/004509 y nº 2005/06791 dan a conocer derivados macrólidos con un anillo de lactona 11,12 y que presentan un sustituyente azúcar cladinosa en la posición 3 del andamiaje de eritromicina. Sin embargo, estos derivados presentan una estructura diferente de los de la invención dada a conocer a continuación en la presente memoria.

La reducción del grupo carbonilo en la posición 9 del andamiaje de eritromicina también se ha descrito en, por ejemplo, Tetrahedron 59:7033, 2003, o en J. Med. Chem. 46:2706, 2003.

45 Todos los compuestos macrólidos indicados en los documentos anteriormente mencionados se han dado a conocer como útiles para el tratamiento de las infecciones bacterianas. Los macrólidos derivados de eritromicina también se ha informado que presentan actividad antiinflamatoria (por ejemplo en Journal of Antimicrobial Chemotherapy 41, supl. B:37-46, 1998, o en European Journal of Pharmacology 429(1-3):209-229, 2001). Además, es conocido que los macrólidos derivados de eritromicina se acumulan en las células inflamatorias.

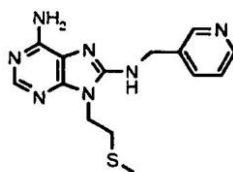
50 Inesperadamente, ahora se ha encontrado que determinados compuestos macrólidos que presentan un anillo de lactona de cinco elementos fusionado con el andamiaje de eritromicina inhiben selectivamente PDE4, una actividad recién encontrada no descrita hasta el momento para este tipo de moléculas. Por lo tanto, estos macrólidos resultan útiles para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades inflamatorias y alérgicas. Las moléculas descritas
55 en la presente memoria son estructuralmente diferentes de los inhibidores de PDE4 conocidos actualmente y por lo tanto presentan el potencial de superar los efectos secundarios anteriormente mencionados.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a compuestos macrólidos de fórmula I:



en la que:

- R1 es un residuo -Y-X-Q;
 Y es S, SO ó SO₂;
 X es un enlace o un grupo lineal que consiste de átomos de hidrógeno y hasta 9 átomos seleccionados de entre C, N, O y/o S, de entre los que hasta 2 átomos pueden ser N y un átomo puede ser O ó S, un átomo de carbono puede aparecer como grupo CO y el átomo de azufre puede aparecer como un grupo SO₂ y dos grupos de C contiguos pueden encontrarse presentes como -CH=CH- o -C≡C- y en el que el grupo X no se encuentra sustituido o se encuentra sustituido con -COO-W ó -CONH-W;
 Q es un residuo -V-A1-L-A2-W o, en el caso de que X no represente un enlace, también puede ser -NR⁶R⁷;
 V es un grupo aromático o heterocíclico divalente;
 W es arilo o heterociclilo;
 A1, A2 se encuentran, independientemente uno de otro, ausentes o son un grupo alquileo-C₁-C₄;
 L es -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -(CO)O-, -O(OC)-, -(CO)NH-, -NH(CO)-, -(SO₂)NH-, -HN(SO₂)-, -HN(CO)NH-, -O(CO)NH-, -NH(CO)O-; y
 R2 es hidrógeno
 R3 es OR4 ó
 R2, R3 conjuntamente forman un grupo C=O;
 R4 es, independientemente en cada aparición en la fórmula I, hidrógeno o un grupo alifático saturado o insaturado con 1 a 6 átomos de carbono;
 R6, R7 se seleccionan independientemente de entre arilo, aralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, y uno de entre R6 y R7 también puede ser un grupo -L-W, y
 * indica un centro quiral que se encuentra en la forma (R) o (S); excepto por el compuesto de fórmula I, en la que:
 R2, R3 conjuntamente forman un grupo C=O
 R4 es metilo, y
 R1 es



- 5 Para los fines de la presente invención la expresión compuestos macrólidos se entiende que incluye las formas estereoméricas separadas de los compuestos, así como mezclas diastereoméricas.

Además, se entiende en la presente invención que la expresión compuestos macrólidos incluye las sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), así como los ésteres cortables in vivo.

- 10 Los compuestos de la invención muestran una actividad inhibidora sustancial de las fosfodiesterasas humanas (PDE), en particular de PDE4, la cual se ha demostrado que participa en procesos inflamatorios (ver, por ejemplo, Lipworth B.J., Lancet 365:167, 2005, o Giembycz M.A., Curr. Opin. Pharmacol. 5:238, 2005). Lo anterior se muestra en los ejemplos. Por lo tanto, la utilización de los compuestos según la presente invención para el tratamiento de enfermedades y trastornos en el ser humano que pueden mejorarse o aliviarse mediante la inhibición de las fosfodiesterasas humanas, en particular la fosfodiesterasa-4, es un aspecto adicional de la presente invención. Basándose en esta actividad, los presentes compuestos resultan particularmente útiles para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades inflamatorias, así como para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades alérgicas.

- 20 Son ejemplos importantes de dichas enfermedades la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, la

artritis reumatoide, la dermatitis atópica o la enfermedad intestinal inflamatoria.

Para los fines de la presente invención, las expresiones "grupo aromático" y "arilo" se refieren a grupos aromáticos con uno o más núcleos preferentemente de 6 elementos y que presentan entre 6 y 14 átomos de carbono. En particular son ejemplos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo. Estos grupos pueden sustituirse adicionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de entre, por ejemplo, alquilo, tal como se define posteriormente en la presente memoria, alcoxi inferior tal como alcoxi-C₁-C₄, tal como metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi, cicloalquilo-C₃-C₇ o cicloalquil-C₃-C₇-alcoxi-C₁-C₄, tal como ciclopentiloxi, ciclopropilmetiloxi, halogeno tal como se define posteriormente en la presente memoria, grupos alquilo sustituidos con halógeno, tales como difluorometilo o trifluorometilo, tricloroetilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, carboxilo y oxo. En el caso de que se encuentre unido más de un sustituyente al grupo arilo, estos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes entre sí. También se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención diferentes regioisómeros posibles de un grupo específicos, por ejemplo "dimetoxifenilo" se refiere a que ambos sustituyentes metoxi pueden encontrarse unidos al anillo fenilo en la posición 2,3, en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 3,4, en la posición 3,5 y en la posición 3,6.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "grupo heterocíclico" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos (monocíclicos o bicíclicos) de 5 a 10 elementos no sustituidos o sustituidos, insaturados o saturados que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste de azufre, oxígeno y/o preferentemente nitrógeno. Entre los sustituyentes heterocíclicos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, por ejemplo, los grupos siguientes: piperidinilo, morpholinilo, 2-piridilo, 3-piridilo ó 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 ó 3-furanilo), 1H-azepinilo, tetrahidrotiofenilo, 3H-1,2,3-oxatiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 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, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo y similares, o sistemas de anillos heterocíclicos condensados, tales como quinolinilo, por ejemplo quinolín-8-ilo, quinolín-5-ilo, quinolín-2-ilo, quinolín-6-ilo, quinolín-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, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo (por ejemplo 2-benzotiazolilo), 1H-benzoimidazolilo, 1H-indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, purinilo, por ejemplo 9H-purín-9-ilo, 6-amino-9H-purín-9-ilo, 2,6-diamino-9H-purín-9-ilo, 1H-purín-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, 2,3-benzoxazolinilo, 1,2-dihidro-oxazolo[5,4-c]piridinilo, 6-quinoxalinilo, 2-benzo[b]tién-3-ilo, 3,4-dihidro-1H-2-oxo-quinolín-6-ilo.

Los grupos heterociclilo pueden sustituirse adicionalmente con uno o más sustituyentes. Entre dichos sustituyentes se incluyen, por ejemplo, grupos alquilo tal como se define posteriormente en la presente memoria, alcoxi inferior tal como alcoxi-C₁-C₄, tal como metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi, cicloalquilo-C₃-C₇ o cicloalquil-C₃-C₇-alcoxi-C₁-C₄, tal como ciclopentiloxi, ciclopropilmetiloxi, halogeno tal como se define posteriormente en la presente memoria, grupos alquilo sustituidos con halógeno, tales como trifluorometilo, tricloroetilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, carboxilo y oxo. En el caso de que se encuentre unido más de un sustituyente al grupo heterociclilo, estos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes entre sí. También se encuentran comprendidos diferentes regioisómeros en el alcance de la presente invención, por ejemplo "dimetilpiridilo" se refiere a que ambos sustituyentes metilo pueden unirse al piridilo en todas las posiciones químicamente posibles. Por ejemplo, pueden unirse ambos sustituyentes metilo al 2-piridilo en la posición 3,4, en la posición 4,5, en la posición 5,6, en la posición 3,5, en la posición 3,6 y en la posición 4,6. Ambos sustituyentes metilo pueden unirse al 3-piridilo en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 4,5, en la posición 4,6 y en la posición 5,6. Ambos sustituyentes metilo pueden unirse al 4-piridilo en la posición 2,3, en la posición 2,5, en la posición 2,6 y en la posición 3,5. Son sustituyentes especialmente preferentes para los grupos heterociclilo, alquilo, alcoxi, oxo, halógeno, amino, alquilamino o dialquilamino, en los que alquilo y alcoxi son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Son ejemplos de anillos heterocíclicos sustituidos preferentes, 1H-pirimidín-2,4-diona, 1H,3H-pirimidín-2,4-diona-5-metilo, 1H-pirimidín-4-amino-2-ona, 6-amino-9H-purina, 6-dimetilamino-9H-purina, 2,6-diamino-9H-purina, 6-amino-8-[(3-piridinilmetil)amino]-9H-purina, 4-amino-imidazo[4,5-c]piridina, 4-metoxi-imidazo[4,5-c]piridina, 1-etil-pirazolo[3,4-b]piridina, 4-fenil-1H-pirazol, 3-(piridín-3-il)-1H-pirazol, 3-(piridín-4-il)-1H-pirazol-1-ilo, 3-(piridín-3-il)-1H-imidazol-1-ilo, 3-(piridín-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, 3-(piridín-3-il)-1H-[1,2,4]triazol, 3-(piridín-4-il)-1H-[1,2,4]triazol y 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados ramificados o preferentemente de cadena lineal, que presentan preferentemente 1 a 6 átomos de carbono. Dichos grupos son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares. Dichos grupos alquilo pueden sustituirse adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre, por ejemplo, alcoxi, tal como alcoxi-C₁-C₄, tal como metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi; cicloalquilo-C₃-C₇ o cicloalquil-C₃-C₇-alcoxi-C₁-C₄, tal como ciclopentiloxi, ciclopropilmetiloxi; halógeno tal como se define posteriormente, grupos alquilo sustituidos con halógeno, tales como difluorometilo o trifluorometilo, tricloroetilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino,

alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamilo, carboxilo u oxo. En caso de más de un sustituyente, pueden ser idénticos o diferentes entre sí.

- 5 La expresión grupo alifático se refiere a grupos hidrocarburo ramificados o preferentemente de cadena lineal que presentan preferentemente 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden ser saturados o insaturados. Entre los ejemplos se incluyen los grupos alquilo, vinilo, n-propenilo, n-propinilo; los grupos butadienilo, pentenilo, y similares.

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

- 10 En las combinaciones "heterocicilalquilo" y "aralquilo", las partes individuales "heterocicilil", "ar" (arilo) y "alquilo" presentan los significados indicados anteriormente.

La expresión grupo alquilenio-C₁-C₄ se refiere a, por ejemplo, metileno, etileno, n-propileno y n-butileno.

- 15 R1 es un residuo de fórmula -Y-X-Q.

En esta fórmula Y puede ser generalmente S, SO o SO₂; resultan preferentes S y SO₂, en particular S.

- 20 X es un enlace, es decir, se encuentra "ausente" o es un grupo lineal que consiste de átomos de hidrógeno y hasta 9 átomos seleccionados de entre C, N, O y/o S, de entre los que hasta 2 átomos pueden ser N y un átomo puede ser O ó S, un átomo de carbono puede aparecer como grupo CO y el átomo de azufre puede aparecer como un grupo SO₂. También pueden encontrarse presentes dos átomos de C contiguos en forma de -CH=CH- o -C≡C-. El grupo X puede encontrarse no sustituido o sustituido con un sustituyente de fórmula -COO-W o -CONH-W, en la que W presenta el significado definido en la presente memoria. Tal como ya se ha indicado, el grupo espaciador X con hasta 9 átomos puede portar átomos de hidrógeno adicionales para saturar un átomo de C formando un grupo metileno o para saturar un átomo de N formando un grupo amino. Preferentemente, este espaciador consiste de 2 a 5 átomos seleccionados de entre C, N, O y/o S.

Son grupos X preferentes:

- 30 (CH₂)_n, (CH₂)_mOCH₂, (CH₂)₂NCH₃(CH₂)₂, CH₂CH₂NH, (CH₂)_pCOO, (CH₂)_pCONH or HN(CH₂)_p, en los que n y p son 1-3 y m es 0 ó preferentemente 1-3.

Resultan grupos X particularmente preferentes etilo y propilo.

- 35 Por ejemplo, son combinaciones adecuadas de Y y X las siguientes.

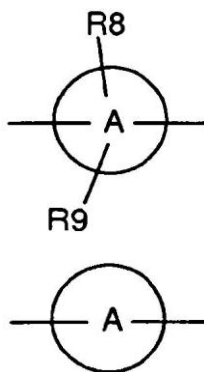
- 40 Para Y=S, X es etilo, propilo, CH₂CO, CH₂COCH₂, CH₂CONR, CH₂CONRCH₂, CH₂CONRCH₂CH₂, CH₂CH₂CONR, CH₂CH₂CONRCH₂, CH₂CH₂NR, CH₂CH₂NRCO, CH₂CH₂NRSO₂, CH₂CH₂NRCOO, CH₂CH₂OCH₂, CH₂SO₂NR, CH₂SO₂NRCH₂, CH₂CH₂OCONR, CH₂CH=CH ó CH₂C≡C; en los que R en las expresiones anteriormente indicadas es hidrógeno o metilo.

- 45 En la fórmula I, Q es un residuo de fórmula -V-A1-L-A2-W. Alternativamente, y en el caso de que X no represente un enlace, Q en la fórmula I también puede ser -NR₆R₇.

V puede ser un grupo aromático o heterocíclico divalente, por ejemplo uno de los específicamente indicados anteriormente.

En otro grupo preferente de compuestos de fórmula I, V es un grupo divalente de fórmula:

- 50



en la que:

- 55 es un anillo fenileno o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático divalente saturado o insaturado de x elementos

que contiene 2 a (x-1) átomos de carbono, siendo x 5 a 8, preferentemente 5 ó 6, y entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de azufre, y preferentemente oxígeno y nitrógeno; R8 y R9 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquil-C₃-C₇-alcoxi-C₁-C₄, halógeno, grupos alquilo C₁-C₄ sustituidos con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino-C₁-C₄, dialquilamino-C₁-C₄, alquiltio-C₁-C₄, mercapto, hidroxilo, carbamilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo, o arilo o heterociclilo que pueden encontrarse no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes anteriormente identificados aparte de arilo o heterociclilo, o en el caso de que ambos sustituyentes R8 y R9 se encuentren situados en átomos de carbono contiguos del anillo;

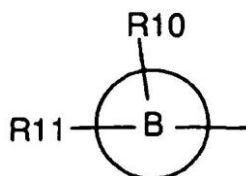
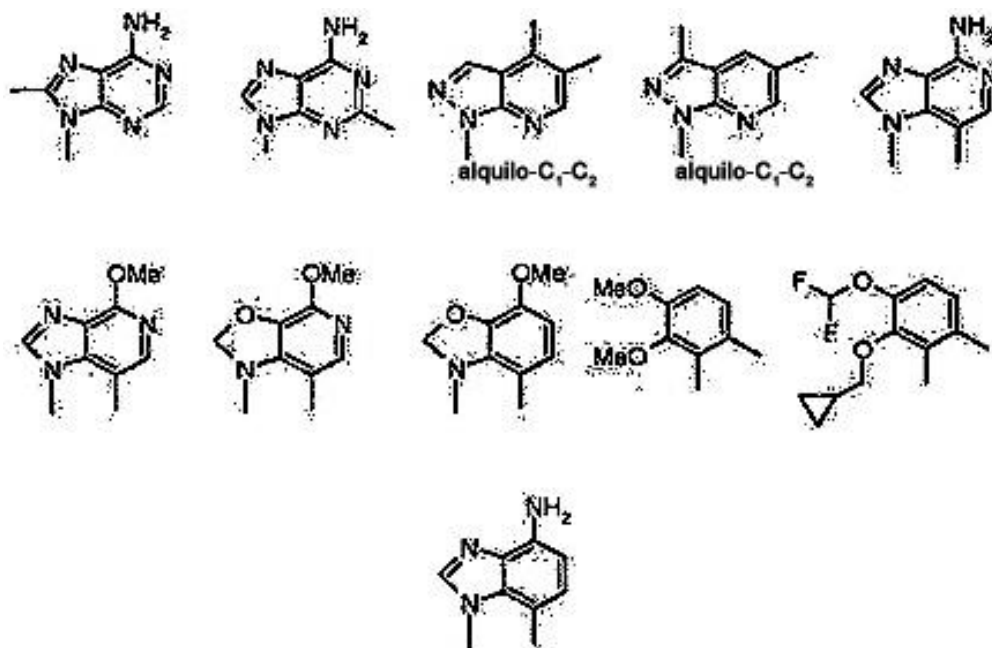


estos dos sustituyentes pueden formar conjuntamente con dichos átomos de carbono contiguos un anillo aromático de 5 ó 6 elementos o heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x elementos que contiene entre 2 y (x-1) átomos de carbono, siendo x 5 a 8, preferentemente 5 ó 6, y entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de azufre y, preferentemente, oxígeno y nitrógeno, en el que V puede presentar en total uno a cuatro sustituyentes del tipo definido para R8 y R9 y las valencias libres pueden encontrarse situadas en un anillo o en ambos anillos del grupo V.

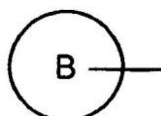
Entre los significados particularmente preferentes de V se incluyen:

W en la fórmula I puede ser arilo o heterociclilo tal como se ha explicado anteriormente.

En una realización preferente de fórmula I, W representa un grupo de fórmula:



en la que:



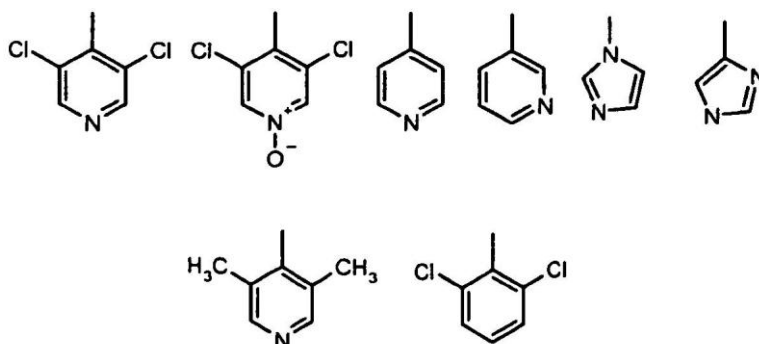
es un anillo fenileno o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x elementos que contiene entre 2 y (x-1) átomos de carbono, siendo x 5 a 8, preferentemente 5 ó 6, y entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de azufre, y preferentemente oxígeno y nitrógeno; R10 y R11 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquil-C₃-C₇-alcoxi-C₁-C₄, halógeno, grupos alquilo C₁-C₄ sustituidos con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino-C₁-C₄, dialquilamino-C₁-C₄, alquiltio-C₁-C₄, mercapto, hidroxilo, carbamilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo, o arilo o heterociclilo que pueden encontrarse no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes anteriormente identificados aparte de arilo o heterociclilo, o en el caso de que ambos sustituyentes R10 y R11 se encuentren situados en átomos de carbono contiguos del anillo;

nitro, amino, alquilamino- C_1-C_4 , dialquilamino- C_1-C_4 , alquiltio- C_1-C_4 , mercapto, hidroxilo, carbamilo, un grupo carboxilo y un grupo oxo, o en el caso de que ambos sustituyentes R_{10} y R_9 se encuentren situados en átomos de carbono contiguos del anillo.



- 5 estos dos sustituyentes pueden formar conjuntamente con dichos átomos de carbono contiguos un anillo aromático de 5 ó 6 elementos o heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x elementos que contiene entre 2 y $(x-1)$ átomos de carbono, siendo x 5 a 8, preferentemente 5 ó 6, y entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de azufre y, preferentemente, oxígeno y nitrógeno, en el que W puede presentar en total uno a cuatro sustituyentes del tipo definido para R_{10} y R_{11} y las valencias libres pueden encontrarse situadas en un anillo o en ambos anillos del grupo W .

Son ejemplos particularmente preferentes de W los grupos siguientes:

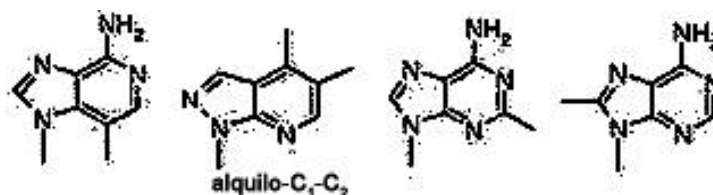


- 15 En un grupo -V-A1-L-A2-W, los grupos A1 y A2 se encuentran, en general, independientemente unos de otros, ausentes o son un grupo alquileo- C_1-C_4 . L se selecciona generalmente de entre -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -(CO)O-, -O(OC)-, -(CO)NH-, -NH(CO)-, -(SO₂)NH-, -HN(SO₂)-, -HN(CO)NH-, -O(CO)NH- y -NH(CO)O- en dicho grupo.

- 20 En ejemplos preferentes de compuestos macrólidos según la invención, A1 y A2 se encuentran, independientemente uno de otro, ausentes o representan un grupo alquileo- C_1-C_2 , y L se selecciona de entre -NH-, -(CO)NH y -NH(CO)-.

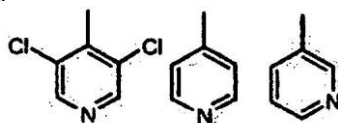
- 25 Resultan particularmente preferentes los compuestos de fórmula (I), en la que:

A1, A2 se encuentran, independientemente uno de otro, ausentes o son un grupo alquileo- C_1-C_2 ;
L es -NH-, -(CO)NH- ó -NH(CO)-;
V es un grupo divalente de fórmula:



y
W

es un grupo de fórmula:

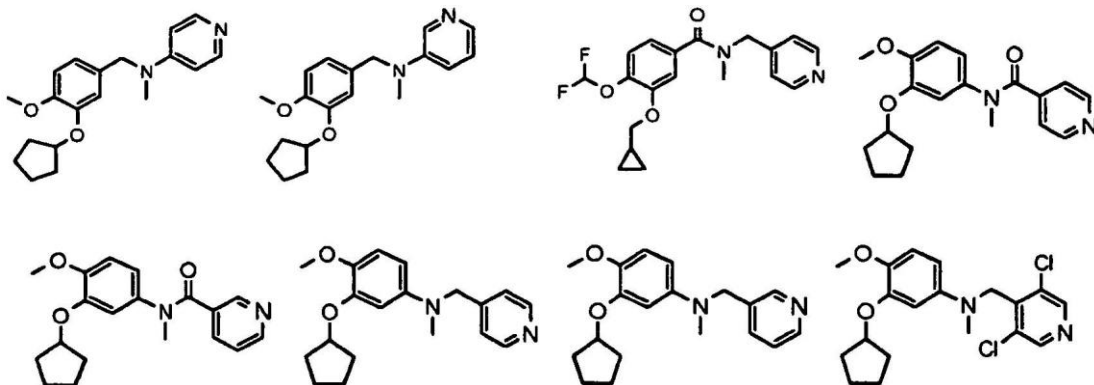


- 35 También resultan preferentes los compuestos según la presente invención, en particular los indicados en el párrafo anterior, en el que Y es -S- y X es -CH₂-CH₂-CH₂- o, preferentemente, -CH₂-CH₂-NH- unido al residuo Q mediante el grupo NH o -CH₂-CH₂-, más preferentemente -CH₂-CH₂-.

- 40 En caso de que X no represente un enlace en la fórmula I, Q también puede ser -NR₆R₇. En este caso, R₆ y R₇ pueden seleccionarse independientemente de entre arilo, aralquilo, heterociclo y heterociclalquilo, por ejemplo tal como se ha explicado anteriormente, y uno de entre R₆ y R₇ también puede ser un grupo -L-W, en el que L y W

presentan uno de los significados indicados anteriormente.

Son ejemplos preferentes de compuestos macrólidos correspondientes según la invención, compuestos de fórmula I en la que Q es un grupo $-NR_6R_7$ y presentan una de las fórmulas siguientes:

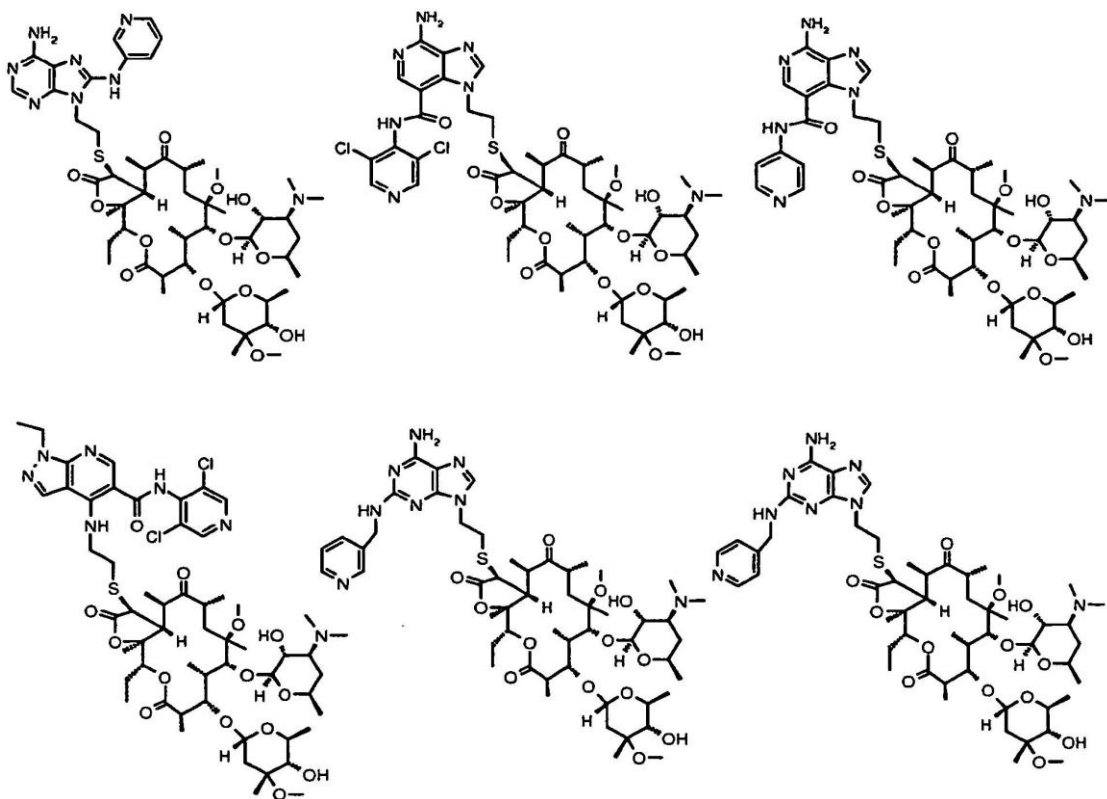


Resulta preferente también que R_2 en la fórmula I represente un átomo de hidrógeno, en particular en el caso de que R_3 sea simultáneamente hidroxilo o viniloxi.

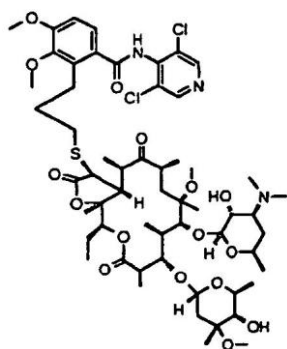
También resultan preferentes los compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 conjuntamente forman un grupo $C=O$.

También resultan preferentes los compuestos según la invención en los que R_4 en la fórmula I es hidrógeno o, más preferentemente, metilo.

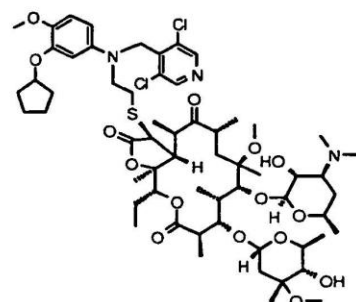
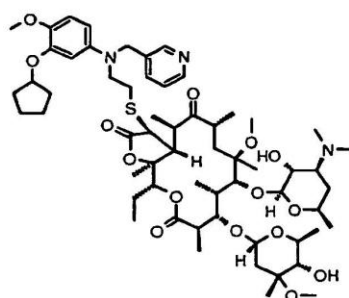
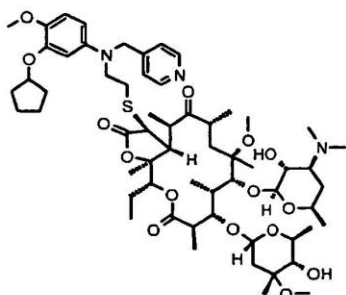
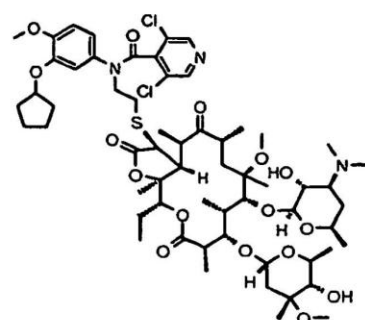
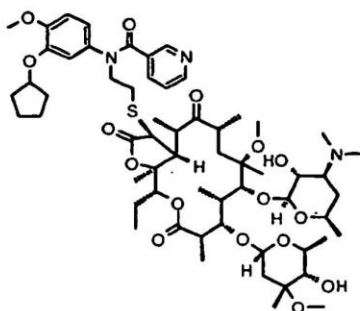
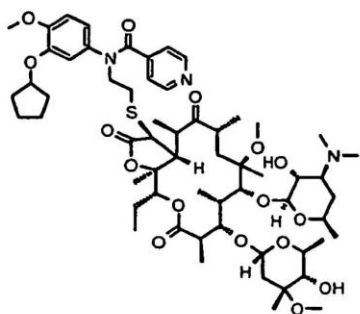
Algunos ejemplos específicos de compuestos según la invención son los compuestos siguientes:



así como el compuesto de fórmula:

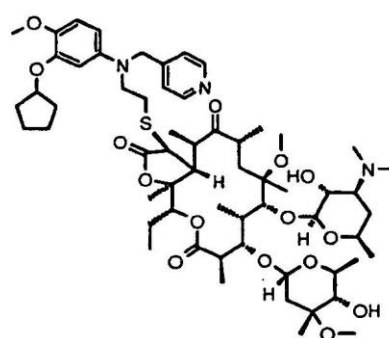
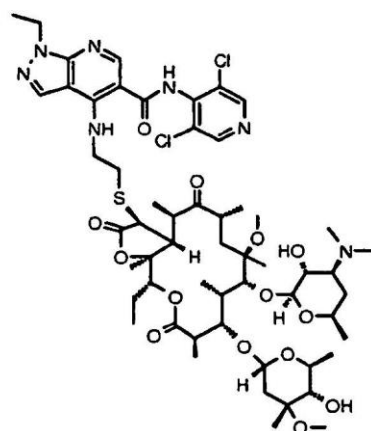
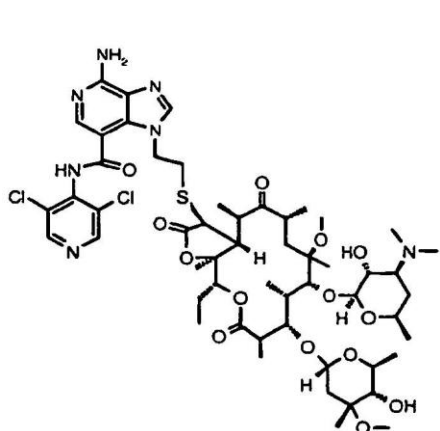


y los compuestos de fórmula:



5

Los compuestos más preferentes son los siguientes:



10

Tal como ya se ha indicado anteriormente, los compuestos macrólidos de fórmula I también pueden, si se desea, encontrarse presentes y utilizarse como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Se consideran no sólo sales con ácidos inorgánicos, sino también sales con ácidos orgánicos. Los hidroclozuros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y similares son ejemplos de dichas sales.

15

Además, los compuestos de fórmula I pueden encontrarse en forma de ésteres cortables in vivo, por ejemplo ésteres con el grupo 2'-hidroxi de la fracción sacárida. Los ésteres adecuados son generalmente acetatos, ésteres de pivaloilo, tartratos, maleatos, succinatos y similares.

5 Los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o ésteres cortables in vivo de las mismas, resultan útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, la artritis reumatoide, la dermatitis atópica o la enfermedad intestinal inflamatoria.

10 Los compuestos de la presente invención y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres cortables in vivo de las mismas también pueden utilizarse para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como la bronquitis, el enfisema, la urticaria, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la soriasis, el choque séptico, el síndrome del distrés respiratorio adulto y la esclerosis múltiple.

15 Los compuestos según la invención pueden utilizarse a modo de medicamentos. Presentan buenas propiedades de absorción oral. De esta manera, una realización adicional de la presente invención son medicamentos que comprenden compuestos de fórmula I, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las mismas, N-óxidos o ésteres cortables in vivo de los mismos para el tratamiento y la prevención de enfermedades infecciosas, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración entérica (oral). Los productos según la invención pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, tal como en forma de tabletas, tabletas recubiertas con película, tabletas recubiertas de azúcar, cápsulas duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, o rectalmente, tal como en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo mediante inyección, o nasalmente, o mediante inhalación o transdérmicamente, o localmente, por ejemplo mediante administración tópica, preferentemente los compuestos se administran tópicamente u oralmente.

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos pueden prepararse utilizando procedimientos convencionales que resultarán familiares para el experto en la materia, tal como la combinación de los ingredientes en una forma de dosificación conjuntamente con materiales portadores sólidos o líquidos no tóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

30 Se encuentra contemplado que los compuestos se realicen finalmente en forma de composiciones de formas de dosificación orales, parenterales o tópicas adecuadas. Las composiciones de la presente invención pueden contener, a modo de ingredientes opcionales, cualquiera de los diversos adyuvantes que se utilizan ordinariamente en la producción de las preparaciones farmacéuticas. De esta manera, por ejemplo al formular las presentes composiciones en formas de dosificación oral deseadas, pueden utilizarse, como ingredientes opcionales, rellenos, tales como celulosa microcristalina, fosfato de calcio o lactosa; agentes desintegrantes, tales como almidón, carboximetilcelulosa sódica reticulada o polivinilpirrolidona reticulada, y agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio y similares. Sin embargo, debe entenderse perfectamente que los ingredientes opcionales indicados en la presente memoria se proporcionan a título de ejemplo únicamente y que la invención no se encuentra restringida a la utilización de los mismos. Pueden utilizarse otros adyuvantes similares, los cuales son bien conocidos de la técnica, al llevar a cabo la presente invención.

45 Como dichos materiales portadores resultan adecuados no sólo los materiales portadores inorgánicos, sino también los orgánicos. De esta manera, para las tabletas, tabletas recubiertas de películas, las tabletas recubiertas de azúcar y las cápsulas duras, puede utilizarse, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o las sales del mismo. Son portadores adecuados para las cápsulas blandas, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y políoles semisólidos y líquidos (según la naturaleza de la sustancia activa). Son materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, alcoholes, políoles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Son materiales portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, las ceras, las grasas y los políoles semilíquidos o líquidos.

50 Como adyuvantes farmacéuticos se encuentran contemplados los conservantes habituales, solubilizadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes.

55 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, N-óxidos o ésteres cortables in vivo de los mismos pueden utilizarse para la administración parenteral y con este fin preferentemente se forman como preparaciones para inyección en forma de liofilizados o polvos secos para la dilución con agentes habituales, tales como agua o solución salina común isotónica.

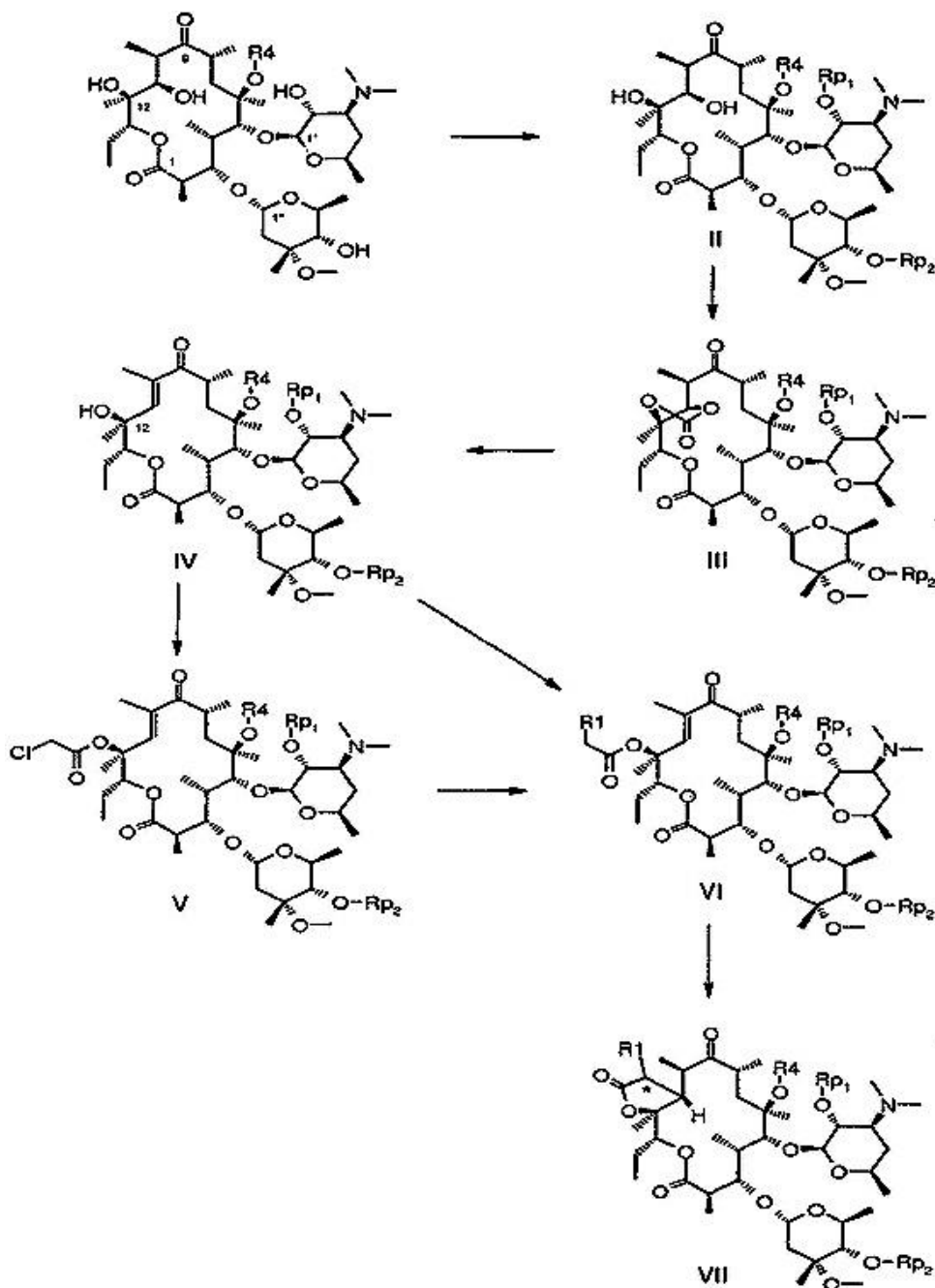
60 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, N-óxidos o ésteres cortables in vivo de los mismos pueden utilizarse para la administración tópica y con este preferentemente se preparan como preparaciones en forma de pomadas, cremas o geles.

65 Para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias y alérgicas en mamíferos, humanos y no humanos, una dosis diaria de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 2.000 mg, especialmente de entre

aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1.000 mg, resulta habitual, apreciando el experto ordinario en la materia que la dosis dependerá de la edad, de las condiciones del mamífero y del tipo de enfermedad que se prevenga o trate. La dosis diaria puede administrarse en una única dosis o puede dividirse en varias dosis. Puede contemplarse una dosis única media de aproximadamente 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1.000 mg.

5

La preparación de compuestos de fórmula I se lleva a cabo según los Esquemas 1 a 5.



Esquema 1

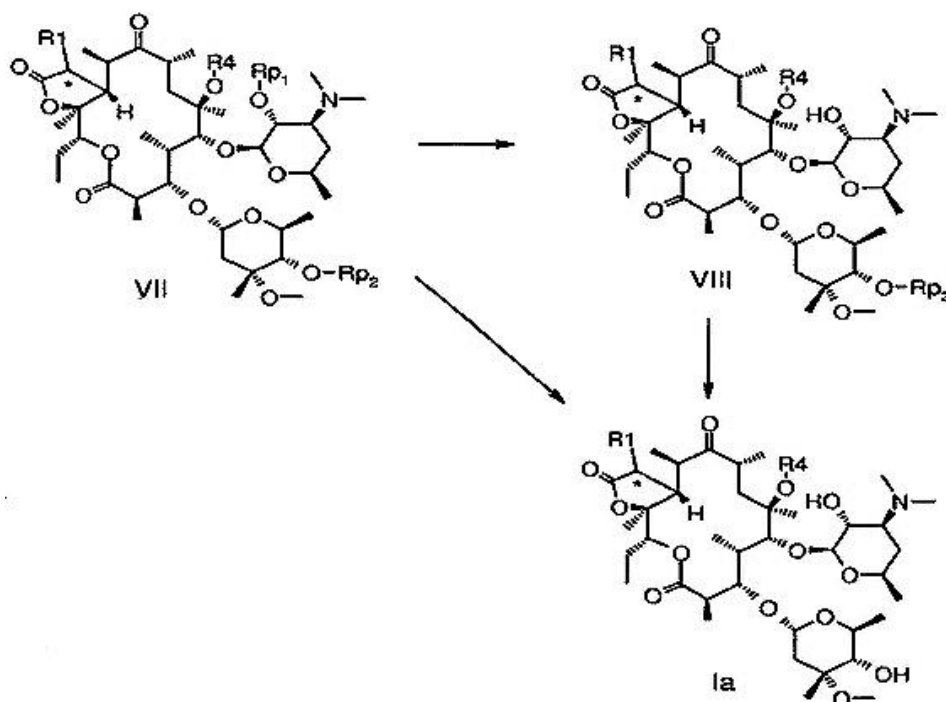
- 10 Pueden prepararse compuestos de la presente invención partiendo de eritromicina A, claritromicina o cualquier otra 6-O-alkil-eritromicina A, 6-O-alkenil-eritromicina A ó 6-O-alkinil-eritromicina A. La preparación de compuestos de fórmula II, III y IV, en la que Rp_1 y Rp_2 son H, acetilo, benzoilo o cualquier otro grupo protector de hidroxilo adecuado puede llevarse a cabo mediante métodos bien conocidos de la técnica (Esquema 1). Para obtener compuestos de fórmula II, en la que Rp_1 y Rp_2 son tal como se ha definido anteriormente, los grupos 2'-hidroxilo y 4"-hidroxilo de macrólido de partida pueden protegerse secuencial o simultáneamente mediante reacción con un anhídrido ácido o
- 15 cloruro de ácido adecuado tal como se describe en, por ejemplo, Baker et al., J. Org. Chem. 53:2340-2345, 1988, y en Kashimura et al., J. Antibiotics 54:664-678, 2001. Los compuestos de fórmula II seguidamente pueden

transformarse en compuestos de fórmula IV de una manera similar a la descrita en Baker et al., J. Org. Chem. 53:2340-2345, 1988.

El grupo hidroxilo en la posición 12 de los compuestos de fórmula IV se esterifica mediante tratamiento con ácido 2-cloroacético, DCC y DMAP o con anhídrido 2-cloroacético, piridina o DMAP en un solvente clorado tal como cloruro de metileno. A continuación, el intermediario V se trata con el nucleófilo R1H apropiado en acetona en presencia de una base, tal como DBU, proporcionando compuestos de fórmula VI, en la que R1, Rp₁ y Rp₂ son tal como se ha definido anteriormente. Dependiendo de la naturaleza de R1, los compuestos de fórmula VI también pueden sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IV con un ácido carboxílico (R1CH₂COOH) apropiado, DCC y DMAP en un solvente clorado tal como cloruro de metileno, proporcionando compuestos de fórmula VI. Los compuestos de fórmula VI se tratan con una base de metal alcalino, tal como NaH o terc-butoxido potásico o LDA en un solvente aprótico tal como DMF o THF, proporcionando compuestos de fórmula VII en forma de mezcla de diastereoisómeros en diversas proporciones (Esquema 1).

Los compuestos de fórmula VII, en la que R1, Rp₁ y Rp₂ son tal como se ha definido anteriormente, se desprotegen en la posición 2' con metanol a temperaturas comprendidas entre 20°C y 60°C durante 2 a 5 días, proporcionando compuestos de fórmula VIII (Esquema 2). El grupo 4''-hidroxilo se desprotege mediante tratamiento del compuesto con DBU en metanol bajo reflujo durante 3 a 12 horas (J. Antibiotics 54(8):664, 2001) o mediante tratamiento con guanidina/nitrato de guanidinio en metanol/diclorometano (Tetrahedron Letters 38(9):1627, 1997) o con carbonato potásico en metanol o con una mezcla de MeONa en metanol, preferentemente con DBU en metanol bajo reflujo durante 5 a 7 horas, proporcionando compuestos de fórmula Ia.

Alternativamente, los compuestos de fórmula VII pueden desprotegerse en la posición 2' y 4'' simultáneamente utilizando uno de los métodos descritos anteriormente para la desprotección del grupo 4''-hidroxilo, proporcionando compuestos de fórmula Ia (Esquema 2).

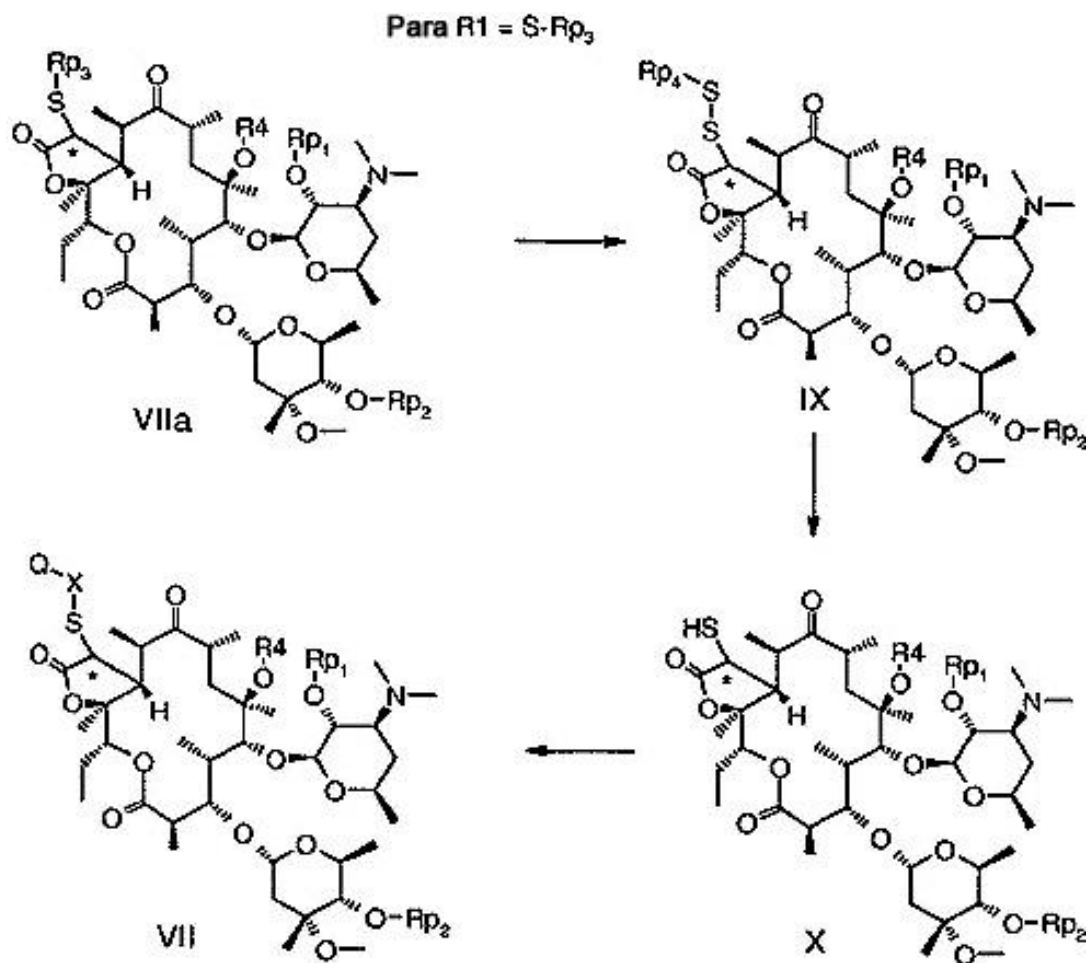


Esquema 2

En el caso en que R1 sea S-Rp₃ y Rp₃ sea un grupo protector de azufre, por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo ó 4-nitrobencilo, preferentemente 4-metoxibencilo, el intermediario VIIa se transforma en presencia de tamices moleculares en el derivado sulfuro IX, en el que Rp₁ y Rp₂ son tal como se ha definido anteriormente y Rp₄ es, por ejemplo, 3-nitro-2-piridinilo o metilo, de manera similar al método descrito en el documento n° WO03/072588.

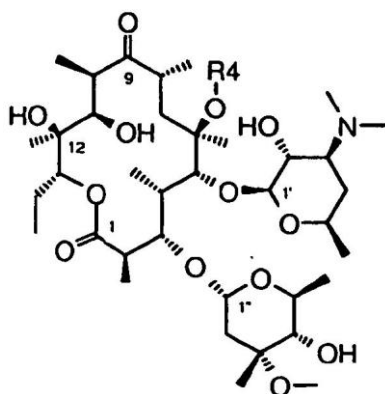
Los compuestos de fórmula IX se tratan con un agente reductor, tal como trialquilfosfina, preferentemente tributilfosfina, o una triarilfosfina, preferentemente trifenilfosfina, en un solvente tal como acetona acuosa, dimetilformamida acuosa, dioxano acuoso o tetrahidrofurano acuoso, preferentemente dimetilformamida acuosa, a una temperatura de entre 0°C y 60°C, preferentemente a temperatura ambiente durante 1 minuto a 1 hora, preferentemente 15 minutos, proporcionando el compuesto X. El compuesto X se trata, preferentemente sin

aislamiento, directamente en el mismo sistema de solventes con compuestos de fórmula Q-X-Lg, en la que Q y X son tal como se ha definido anteriormente y Lg es un grupo saliente, por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-tosilsulfonilo, trifluorometanosulfonilo o un grupo vinilo en el caso en que X representa un grupo carbonilo o sulfonilo, proporcionando compuestos de fórmula VII. La reacción preferentemente se lleva a cabo en presencia de una base, tal como carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato potásico, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato sódico, o una base orgánica, por ejemplo trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno ó 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, preferentemente 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, a una temperatura de entre 0°C y 50°C, preferentemente a 20°C. Puede resultar ventajoso añadir cantidades catalíticas de una sal de yodo, preferentemente yoduro sódico, a la mezcla de reacción (Esquema 3).



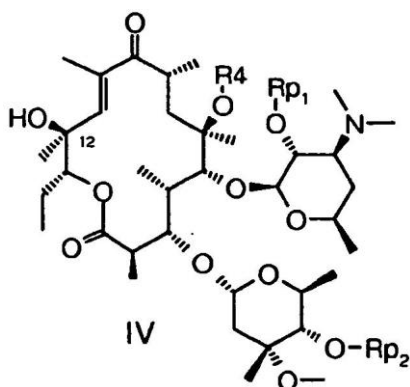
Alternativamente, los compuestos de fórmula I, en la que R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 presenta el significado proporcionado anteriormente y R1 es un residuo Y-X-Q, en el que X y Q presentan el mismo significado que el indicado anteriormente e Y es S, también pueden prepararse mediante:

a) la conversión de un compuesto macrolídico que presenta la fórmula:



de una manera conocida per se en un compuesto de fórmula IV, por ejemplo tal como se ha indicado anteriormente con respecto al Esquema 1

5

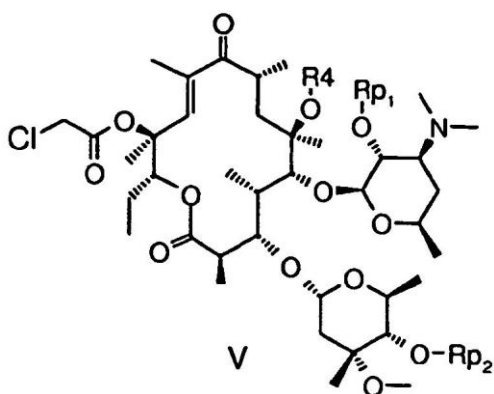


en el que Rp_1 y Rp_2 son, cada uno de ellos, un grupo protector de hidroxilo y $R4$ es tal como se ha definido anteriormente,

10

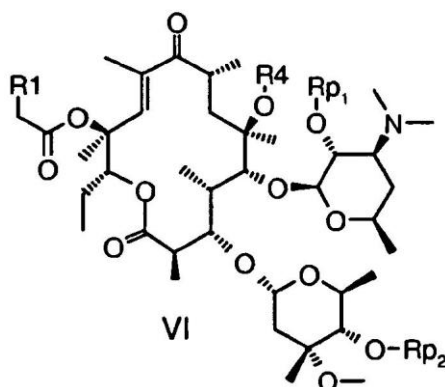
b1) la conversión de dicho compuesto de fórmula IV en presencia de un derivado activado de ácido cloroacético, tal como, por ejemplo, dianhídrido (de ácido cloroacético), de una manera conocida per se en un compuesto de fórmula V, por ejemplo tal como se ha indicado anteriormente bajo el

15 Esquema 1



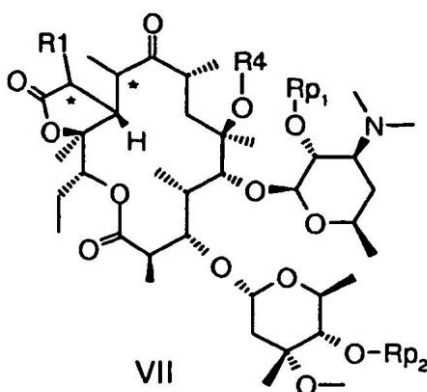
en el que Rp_1 y Rp_2 y $R4$ presentan el significado proporcionado anteriormente;

20 b2) la reacción adicional de dicho compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula MS-X-Q, en la que M representa un átomo de metal alcalino y X y Q presentan los significados indicados anteriormente, formando un compuesto de fórmula VI:



en la que R1 es $-S-X-Q$ y X, Q, Rp_1 y Rp_2 y R4 presentan los significados proporcionados anteriormente,

- 5 c) la reacción de dicho compuesto de fórmula VI en un solvente aprótico con una base de metal alcalino, formando un compuesto de fórmula:

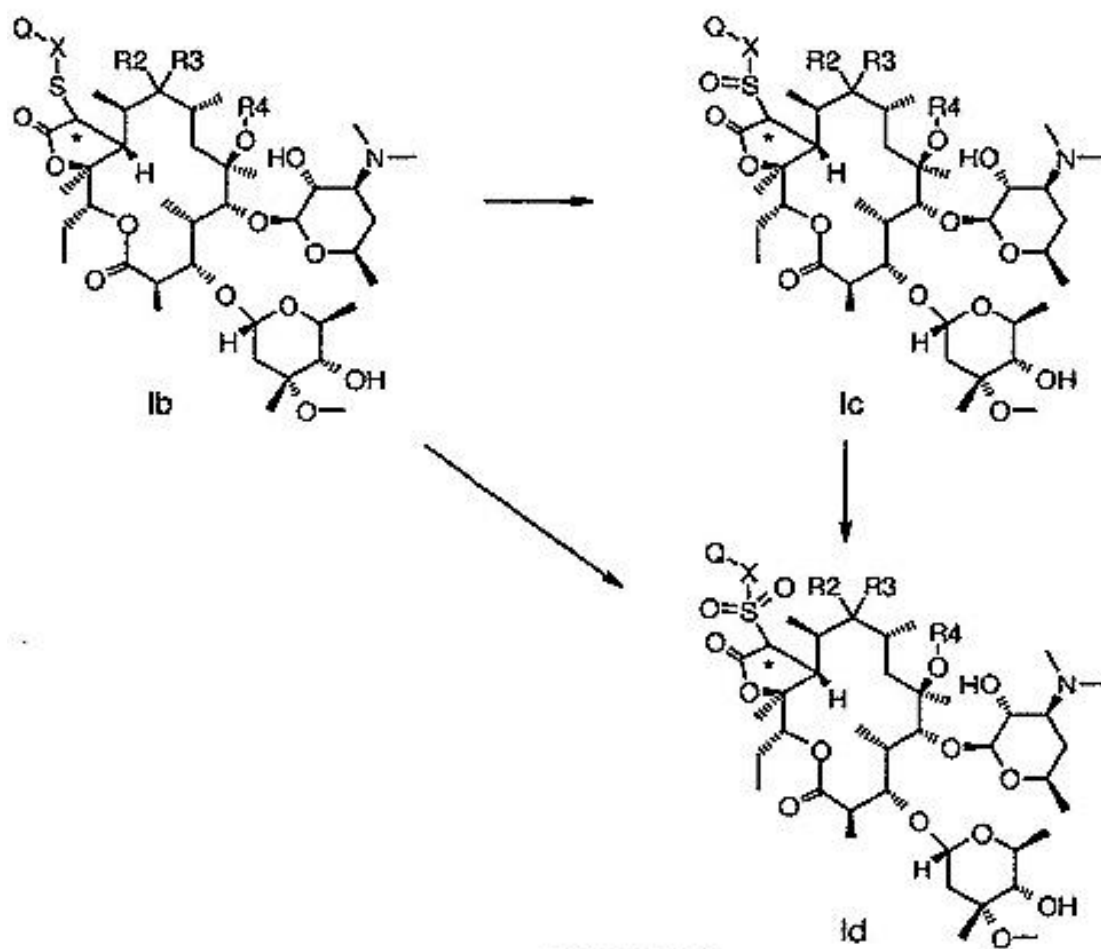


- 10 en la que R1 y Rp_1 y Rp_2 y R4 presentan los significados indicados anteriormente, y la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo Rp_1 y Rp_2 simultánea o consecutivamente, formando el compuesto de fórmula I.

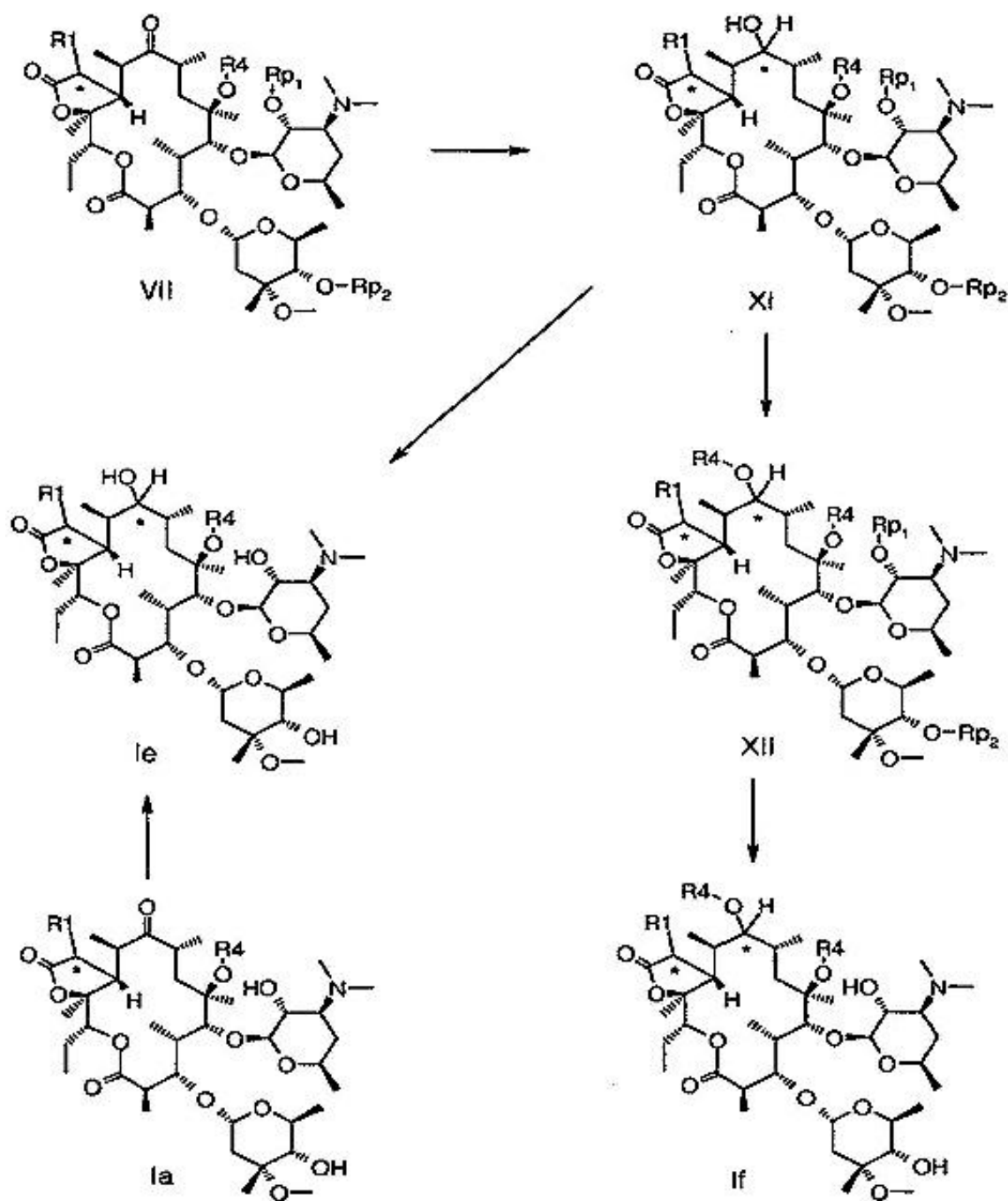
Estos compuestos pueden convertirse, si se desea, de una manera conocida per se, por ejemplo tal como se indica en el Esquema 5, en un compuesto de fórmula I, en la que R2 es hidrógeno y R3 se selecciona de entre hidroxilo o $-O-$ (grupo alifático), representando dicho grupo alifático un grupo alifático saturado o insaturado con 1 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula Ic pueden prepararse, por ejemplo, mediante tratamiento de los compuestos de fórmula Ib (compuesto de fórmula I en la que $Y=S$) con 2 a 2,5 equivalentes de ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) y 4 a 5 equivalentes de $NaHCO_3$ en un solvente tal como cloruro de metileno a temperaturas comprendidas entre $0^\circ C$ y la temperatura ambiente, preferentemente $0^\circ C$ durante 1 a 3 horas. El N-óxido que se forma en el grupo dimetilamino del residuo sacárido durante la reacción se reduce durante el aislamiento mediante el tratamiento de la fase orgánica con una solución acuosa de piro-sulfito sódico a temperatura ambiente durante 5 minutos a 24 horas, proporcionando los compuestos deseados de fórmula Ic en forma de mezcla de diastereoisómeros. Alternativamente, en caso apropiado, el N-óxido se reduce mediante hidrogenación catalítica según procedimientos estándares. Los compuestos de fórmula Ic pueden oxidarse adicionalmente tal como se ha indicado anteriormente, aunque a temperatura ambiente, durante 1 a 48 horas, proporcionando, tras la reducción del N-óxido, compuestos de fórmula Id. Los compuestos Id también pueden obtenerse en una etapa a partir de compuestos de fórmula Ib mediante la utilización de 3,5 a 10 equivalentes del agente oxidante y 7 a 20 equivalentes de $NaHCO_3$ a temperaturas comprendidas entre $0^\circ C$ y la temperatura ambiente durante 5 a 48 horas, seguido del procedimiento de aislamiento indicado anteriormente (Esquema 4).

En el caso de que Q se sustituya adicionalmente con sustituyentes sensibles a la oxidación tales como grupos amino, podría resultar necesario proteger dichos sustituyentes antes de someter el sulfuro la a oxidación. Pueden introducirse según procedimientos estándares descritos en T. W. Green et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, grupos protectores adecuados comúnmente conocidos de la técnica. Tras la oxidación, el grupo protector puede eliminarse siguiendo procedimientos estándares también descritos en T.W. Green et al.



Esquema 4



Esquema 5

Los compuestos de fórmula XI pueden prepararse, por ejemplo, mediante tratamiento de compuestos de fórmula VII con un agente reductor, tal como NaBH₄, en un solvente tal como metanol, etanol, isopropanol, THF, THF/agua o éter dietílico a temperaturas comprendidas entre 0°C y la temperatura ambiente, preferentemente a 0°C, durante 1 a 24 horas. A continuación, los compuestos de fórmula XI se desprotegen tal como se ha indicado anteriormente, obteniendo compuestos de fórmula Ia. Alternativamente, los compuestos de fórmula Ia también pueden prepararse partiendo de compuestos de fórmula Ia siguiendo el método descrito para la reducción de los compuestos de fórmula VII. En el caso en que Rp₁ es acetilo, el grupo protector podría resultar parcialmente eliminado durante la reducción en un solvente tal como metanol, requiriendo una nueva protección del grupo 2'-hidroxilo previamente a la alquilación del grupo hidroxilo nuevamente formado.

El grupo hidroxilo del compuesto de fórmula XI se alquila siguiendo procedimientos estándares conocidos para la alquilación de grupos hidroxilo, proporcionando compuestos de fórmula XII. En el caso en que Q se sustituya adicionalmente con sustituyentes que se alquilan bajo condiciones utilizadas para la transformación de XI en XII,

estos sustituyentes podrían requerir la protección antes de someter el compuesto XI a alquilación. Pueden introducirse según procedimientos estándares descritos en T. W. Green et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, grupos protectores adecuados comúnmente conocidos de la técnica. Tras la alquilación, el grupo protector puede eliminarse siguiendo procedimientos estándares también descritos en T.W. Green et al., Los compuestos de fórmula XII se desprotegen siguiendo procedimientos descritos anteriormente, proporcionando compuestos de fórmula If.

Los ejemplos siguientes se proporcionan a fin de ilustrar en mayor detalle la invención y no deben interpretarse en modo alguno como limitativos del alcance de la presente invención.

A. Ejemplos

Observaciones generales: los espectros de EM se midieron utilizando (A) un sistema Micromass Waters ZQ con software Masslynx y (B) utilizando un Q-ToF-Ultima (Waters AG) dotado de Waters Cap-LC. Para una determinación exacta de la masa, se utilizó la fuente ESI nano lock mass. Se proporcionan masas exactas con cuatro decimales. HPLC analítica: sistema Aa: Aparato: Varian Prostar 210; columna: Inertsil ODS-3V, 5 mm, 250x4 mm; caudal: 1,0 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 a 5 min 5% de acetonitrilo constante; 5 a 25 min linealmente de 5% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo. Sistema Ba: Aparato: Varian Prostar 210; columna: Inertsil ODS-3V, 5 mm, 250x4 mm; caudal: 1,0 ml/min; detección: 254 nm; temp. de columna: 35°C; fase móvil A: agua + HCCOH al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo + HCOOH al 0,1%; gradiente: 0 a 5 min constante 5% de B; 5 a 20 min linealmente de 5% de B a 95% de B. La purificación mediante HPLC de productos finales se llevó a cabo utilizando los sistemas siguientes: sistema Ap: columna: YMC ODS-AQ, 120A, 5 mm, 50 x 20 mm; precolumna: YMC ODS-AQ, 120A, 5 mm, 10 x 20 mm; caudal: 30 ml/min; inyección: 500 µl; detección: ELSD; fase móvil A: agua + HCOOH al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal de 10% a 95% de acetonitrilo en 4 min. Sistema Bp: columna: Purospher STAR RP18e, 5 mm, 125x25 mm; caudal: 25 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua formato amónico 25 mM; fase móvil B: metanol; gradiente: lineal de 60% a 90% de metanol en 10 min. Sistema Cp: columna: Purospher STAR RP18e, 5 mm, 125x25 mm; caudal: 25 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua formato amónico 25 mM; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal de 20% a 50% de acetonitrilo en 10 min. Abreviaturas: HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; DMSO: dimetilsulfóxido; DBU: diazabicycloundecano; DCM: diclorometano; DIPEA: diisopropiletilamina (base de Hunig); DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano; DCC: diciclohexilcarbodiimida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; EDC·HCl: hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; HATU: hexafluorofosfato de 2-(1H-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico; KOtBu: terc-butilato potásico; TBDMSCl: terc-butil-dimetil-sililcloruro; TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio; EM: espectrometría de masas; RMN: resonancia magnética nuclear; ESI: ionización por electropulverización.

Ejemplo	R1 ¹	R2 ²	R3 ²	R4
1 (Comparativo)		=O		-CH3
2		=O		-CH3
3		=O		-CH3
4		=O		-CH3
5		=O		-CH3
6		=O		-CH3
7		=O		-CH3
8		=O		-CH3
9 (Comparativo)		=O		-CH3
10		=O		-CH3
11		=O		-CH3
12		=O		-CH3
13		=O		-CH3
1 el asterisco (*) indica el punto de unión de R1 con el resto de la molécula; 2''=O'' en la caja fusionada para R2 y R3 se refiere a que R2 y R3 conjuntamente forman un grupo carbonilo con el carbono al que se encuentran unidos.				

Ejemplo 1 (Comparativo)

Preparación de I-1, compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[6-amino-8-(2-piridin-3-iletíl)-purín-9-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A) Preparación de 2-(6-amino-8-bromo-purín-9-il)etanol

A una solución de 10 g de 2-(6-amino-purín-9-il)etanol en 200 ml de tampón de AcONa 0,5 M/AcOH, pH 4, se añadieron 4 ml de Br₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El producto precipitado se aisló, se lavó con agua y se cristalizó a partir de etanol, proporcionando 6,13 g (43%) del compuesto

deseado.

B] Preparación de 2-(6-amino-8-(2-piridín-3-il-etinil)-purín-9-il)etanol

- 5 A una solución de 258 mg de 2-(6-amino-8-bromo-purín-9-il)etanol en una mezcla de Et₃N y DMF se añadieron bajo una atmósfera de argón 35 mg de Pd(PPh)₃Cl₂, 19 mg de CuI y 150 mg de 3-etinilpiridina. La mezcla se agitó bajo argón a 60°C durante 3 horas y durante la noche a temperatura ambiente. Se aisló el precipitado, se lavó con agua y etanol caliente y se secó, proporcionando 150 mg (53%) del producto deseado.

10 C] Preparación de 2-(6-amino-8-(2-piridín-3-il-etinil)-purín-9-il)etanol

- A una suspensión de 1,1 g de 2-(6-amino-8-(2-piridín-3-il-etinil)-purín-9-il)etanol en 400 ml de metanol se añadieron 2,0 g de níquel de Raney y la mezcla se hidrogenó (4 atm) a 80°C durante 6 horas. Tras completar la reacción, se eliminó el catalizador y se evaporó el solvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CHCl₃:MeOH 9:1), proporcionando 0,45 g (41%) del producto deseado.

D] Preparación de 6-amino-9-(2-cloroetil)-8-(2-piridín-3-il-etil)-purina

- 20 Se enfriaron a -20°C 0,45 g de 2-(6-amino-8-(2-piridín-3-il-etil)-purín-9-il)etanol y se añadieron 6 ml de SOCl₂. La temperatura se incrementó gradualmente a 50°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 12 horas. El exceso de SOCl₂ se evaporó y se introdujo el residuo en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (CHCl₃:MeOH 50:1), proporcionando 40 mg (8%) del producto deseado. RMN-¹H (DMSO-d₆): 8,65 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,95 (s, 2H, -NH₂); 4,45 (t, 2H); 4,0 (t, 2H).

25 E] Preparación de compuesto de fórmula II, en la que Rp₁ y Rp₂ son acetilos y R4 es metilo (II-1)

- 30 A una solución de 25 g (33,4 mmoles) de claritromicina y 1,63 g (13,4 mmoles) de DMAP en 50 ml de DCM se añadieron 11 ml (117 mmoles) de anhídrido acético en una parte y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en suficiente NaOH 0,2 N para alcanzar un valor de pH de 8 a 9 y después se extrajo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El producto bruto se cristalizó a partir de acetato de etilo caliente, proporcionando 24,3 g (87%) de cristales incoloros. EM(ESI): 832,5 [MH]⁺

35 F] Preparación de compuesto de fórmula II, en la que Rp₁ y Rp₂ son acetilos y R4 es metilo (III-1)

- 40 Se disolvieron 24,3 g (29,2 mmoles) de 2',4''-di-O-acetil-6-O-metileritromicina A (II-1) en 500 ml de THF a -45°C bajo argón y se trataron gota a gota con 29,2 ml de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida sódica en tetrahidrofurano (29,2 mmoles) durante 15 minutos. Tras 20 minutos a -45°C, se añadieron 16,24 g (100,1 mmoles) de carbonildiimidazol en 3 partes durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -45°C durante 30 minutos, después se calentó a 0°C durante 15 minutos y se mantuvo a 0°C durante 2,5 horas.

- 45 La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua (1:1) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron dos veces con solución acuosa de amonio al 10%, con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron bajo presión reducida, proporcionando 23,57 g (94%) en forma de sólido incoloro. EM(ESI): 858,6 [MH]⁺.

G] Preparación de compuesto de fórmula IV, en la que Rp₁ y Rp₂ son acetilos y R4 es metilo (IV-1)

- 50 Se calentaron a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas, 23,5 g (27,47 mmoles) de compuesto III-1 y 10,25 ml (68,7 mmoles) de DBU disueltos en 500 ml de tolueno, se enfriaron hasta la temperatura ambiente y se vertieron en NaH₂PO₄ acuoso 0,5 M. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con NaH₂PO₄ 0,5 M, solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, proporcionando 18,43 g (86%) de un sólido incoloro. EM(ESI): 814,5 [MH]⁺.

55 H] Preparación de compuesto de fórmula V, en la que Rp₁ y Rp₂ son acetilos y R4 es metilo (V-1)

- 60 A una solución de 64,0 g (78,6 mmoles) de compuesto IV-1, 3,84 g (31,4 mmoles) 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 de ácido cloroacético (157,3 mmoles) en 250 ml de diclorometano durante 2 horas bajo nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en suficiente NaOH 0,2 N para alcanzar un valor de pH de 8 a 9 y después se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron sucesivamente con agua, dos veces con NaH₂PO₄ 0,5 N, con agua y dos veces con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron, proporcionando el producto bruto. Se añadió éter de petróleo al producto bruto, la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtró, proporcionando el compuesto del título (57,5 g, 82%) en forma de un sólido parduzco pálido. EM(ESI): 890,3.

I] Preparación de compuesto de fórmula VI en la que R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio y Rp₁ y Rp₂ son acetilos y R4 es metilo (VI-1)

Se disolvieron 10,5 g de compuesto V-1 bajo argón en 180 ml de acetona y se añadieron 2,42 g de DBU, 20 mg de yoduro sódico y 2,20 g de (4-metoxifenil)metanotiol de una vez. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadieron 250 ml de DCM a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó tres veces con NaHCO₃ al 5%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, proporcionando 11,7 g (98,4%) de una espuma marrón pálido. EM(ESI): 1008.4.

K] Preparación de compuesto de fórmula VII en la que R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio y Rp₁ y Rp₂ son acetilos y R4 es metilo (VII-1)

Se disolvieron 6,00 g de compuesto de VI-1 bajo nitrógeno en 60 ml de DMF y se enfriaron con un baño de hielo. Se añadieron 0,39 g de dispersión en aceite de hidruro sódico (al 60%) y la mezcla se agitó durante 3 horas a una temperatura de entre 0°C y 5°C. A continuación se añadió KH₂PO₄ acuoso 0,5 N y la mezcla se extrajo con 100 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó tres veces con 60 ml de NaHCO₃ acuoso al 3% y con 80 ml de solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, proporcionando 4,65 g de producto bruto. EM(ESI): 1008,4 [MH]⁺

L] Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo

Se disolvieron 21,8 g (21,6 mmoles) de compuesto VII-1 bruto en 290 ml de metanol y se añadieron 16,2 ml (108,3 mmoles) de DBU. La mezcla se calentó hasta el reflujo bajo argón durante 5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se introdujo en 580 ml de DCM. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto bruto se lavó con éter de petróleo/éter dietílico 5/1. El residuo se disolvió en 150 ml de metanol y se añadieron 55 ml de agua. La mezcla se agitó durante 2 horas y el producto se aisló mediante filtración, proporcionando 11,1 g (41%) del compuesto del título en forma de sólido. EM(ESI): 924.4.

M] Preparación de compuesto de fórmula VIIa en la que Rp₃ es [(4-metoxifenil)metilo] y Rp₁ es acetilo y Rp₂ es hidrógeno y R4 es metilo (VIIa-1)

Se disolvieron 2,0 g (2,16 mmoles) del producto del Ejemplo 1, etapa L, en 50 ml de DCM y se añadieron 0,22 ml (2,4 mmoles) de anhídrido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso (al 5%) y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 2,17 g de una espuma marrón pálido. El producto bruto se utilizó sin purificación para la etapa siguiente. EM(ESI): 967,3 [MH]⁺.

N] Preparación de compuesto de fórmula IX en la que Rp₄ es metilo, Rp₁ es acetilo, Rp₂ es hidrógeno y R4 es metilo (IX-1)

Se disolvieron 2,17 g (2,25 mmoles) de VIIa-1 en 50 ml de DCM y se añadieron tamices moleculares. Se añadieron 880 mg (4,49 mmoles) de tetrafluoroborato de dimetil(metil)io sulfonio a la mezcla y la reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó dos veces con 20 ml de NaHCO₃ acuoso (al 5%) y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 1,62 g de una espuma marrón pálido. El producto bruto se utilizó sin purificación para la etapa siguiente. EM(ESI): 893,1 [MH]⁺

O] Preparación de compuesto de fórmula VII en la que R1 es [2-[6-amino-8-(2-piridin-3-il-etil)-purín-9-il]etil]tio, Rp₁ es acetilo, Rp₂ es hidrógeno y R4 es metilo (VII-1)

A una solución de 0,120 g (0,13 mmoles) del producto del Ejemplo 1, etapa N, disueltos en 4 ml de DMF y 1 gota de agua, se añadieron 66,4 ml (0,27 mmoles) de tributilfosfina y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron a la solución 44,8 mg (0,15 mmoles) de 6-amino-9-(2-cloroetil)-8-(2-piridin-3-il-etil)-purina y 40,2 ml de DBU (0,27 mmoles). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío, y el residuo se introdujo en DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso (al 5%) y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ 99:1:0,01 → 95:5:0,01), proporcionando 57 mg (38%) del producto deseado. EM(ESI): 1112,6 ([MH]⁺), 577,0 ([MH₂]⁺⁺).

P] Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[6-amino-8-(2-piridin-3-ilet)il]-purín-9-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (I-1)

El producto del Ejemplo 1, etapa O (54 mg), se disolvió en 2 ml de metanol y se agitó durante 96 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC,

proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. EM: masa exacta (ESI): 1069,5792 Da.

Ejemplo 2

- 5 Preparación de **I-2**, compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[6-amino-8-(2-piridín-3-ilamino)-purín-9-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A] Preparación de 6-amino-8-bromo-9-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-purina

- 10 A una solución de 3,0 g de 2-(6-amino-8-bromo-purín-9-il)etanol (Ejemplo 1, etapa A) en 30 ml de DMF se añadieron 2,8 g de TBDMSC1 y 1,1 g de imidazol y la mezcla se agitó durante 24 horas bajo argón a 20°C. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando 3,6 g (84%) del producto deseado.

B] Preparación de 6-amino-8-(piridín-3-ilamino)-9-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-purina

- 15 A una solución de 0,372 g del producto del Ejemplo 2, etapa A, y 0,23 g de 3-aminopiridina en 10 ml de tolueno se añadieron 0,091 g de Pd₂(dba)₃, 0,14 g de t-BuONa y 0,087 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos). La mezcla se agitó a 100°C bajo una atmósfera de argón durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (CHCl₃:MeOH 20:1), proporcionando 0,1 g (26%) del producto deseado.

C] Preparación de 2-(6-amino-8-(2-piridín-3-ilamino)-purín-9-il)etanol

- 25 A una solución de 0,46 g del producto del Ejemplo 2, etapa B, en 10 ml de THF se añadieron 0,12 g de TBAP*3H₂O y la mezcla se agitó durante 16 horas a 20°C. La mezcla de reacción posteriormente se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo:metanol 20:1), proporcionando 0,19 g (59%) del producto deseado.

- 30 D] Preparación de 6-amino-9-(2-cloroetil)-8-(2-piridín-3-ilamino)-purina

- Se enfriaron 0,11 g de 2-(6-amino-8-(piridín-3-ilamino)-purín-9-il)etanol a -20°C y se añadieron 2 ml de SOCl₂. La temperatura se incrementó gradualmente a 50°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 12 horas. El exceso de SOCl₂ se evaporó y se añadió amonio acuoso al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (acetato de etilo:MeOH 20:1), proporcionando 30 mg (27%) del producto deseado. RMN-¹H (DMSO-d₆): 9,10 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,30 (m, 1 H); 6,65 (s, 2H, -NH₂); 4,55 (t, 2H); 4,0 (t, 2H).

- 40 E] Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[6-amino-8-(2-piridín-3-ilamino)-purín-9-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (**I-2**)

Se preparó el compuesto del título **I-2** partiendo de 6-amino-9-(2-cloroetil)-8-(piridín-3-ilamino)-purina e IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, etapas O-P. EM: masa exacta (ESI): 1056,5548 Da.

Ejemplo 3

Preparación de **I-3**, compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[(3-ciclopentilo-4-metoxifenil)-(piridín-4-ilcarbonil)-amino]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A] Preparación de N-(3-ciclopentilo-4-metoxi-fenil)-isonicotinamida

- Se disolvieron 7,0 g (33,8 mmoles) de 3-ciclopentilo-4-metoxi-fenilamina (Garcia et al., JOC 70:1050, 2005) en 150 ml de DCM. La solución se enfrió a 0°C y se añadieron 5,74 g (40,5 mmoles) de cloruro de isonicotinoilo en 50 ml de DCM a la solución. Se formó un precipitado. La mezcla de reacción se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió una solución de 2,7 g de NaOH en 100 ml de agua a la mezcla de reacción rojiza. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 2:1), proporcionando 7,2 g (62%) del producto deseado. EM(ESI): 313.1.

B] Preparación de N-(2-cloroetil)-N-(3-ciclopentilo-4-metoxi-fenil)-isonicotinamida

- Se disolvieron 3,0 g (9,6 mmoles) del producto del Ejemplo 3, etapa A, en 50 ml de 1-bromo-2-cloroetano y se añadieron a la solución 5,33 g (95 mmoles) de hidróxido potásico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se calentó a 60°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de agua. La mezcla se extrajo con 50 ml de DCM. La capa orgánica

se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:1), proporcionando 1,3 g (43%) del producto deseado en forma de aceite amarillo. RMN- ^1H (DMSO-d_6): 8,45 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 6,8 (m, 3H); 4,63 (m, 1H); 4,13 (t, 2H); 3,76 (t, 2H); 3,66 (s, 3H); 1,4-1,8 (m, 8H).

C] Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-(piridín-4-ilcarbonil)-amino]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (**I-3**)

El compuesto del título I-3 se preparó partiendo de N-(2-cloroetil)-N-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-isonicotinamida e IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, etapas O-P.

EM: masa exacta (ESI): 1.141,6073 Da

Ejemplo 4

Preparación de **I-4**, compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-(piridín-4-ilmetil)-amino]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A] Preparación de (3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridín-4-ilmetil)-amina

Se disolvieron 0,5 g (1,6 mmoles) del producto del Ejemplo 3, etapa A, bajo nitrógeno en 20 ml de THF seco y se añadieron a temperatura ambiente 0,24 g (6,4 mmoles) de hidruro de litio-aluminio. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y después se enfrió a 0°C y se añadieron 2 ml de agua. La mezcla se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío, proporcionando el producto bruto en forma de aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:1), proporcionando 0,4 g (84%) del producto deseado en forma de aceite. EM(ESI): 299,2 ($[\text{MH}]^+$).

A] Preparación de (3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridín-4-ilmetil)-amina

Se disolvieron 3,85 g (12,9 mmoles) del producto del Ejemplo 4, etapa A, en 50 ml de metanol a 25°C y se añadieron 5,1 ml de una solución de cloroacetaldehído (al 40% en agua, 77,4 mmoles, 6 eq.), 4,86 g (77,4 mmoles, 6 eq.) de cianoborohidruro sódico y 0,74 ml (12,9 mmoles) de ácido acético. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se introdujo en 100 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con 3x50 ml de solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:4), proporcionando 1,66 g (35%) del producto deseado en forma de aceite. EM(ESI): 361,2, 363,1 ($[\text{MH}]^+$). RMN- ^1H (CDCl_3): 8,52 (d, 2H); 7,17 (d, 2H); 6,75 (d, 1H); 6,18-6,24 (m, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,52 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,64-3,73 (m, 4H); 1,5-1,9 (m, br, 8H).

C] Preparación de compuesto de fórmula IX en la que Rp_4 es metilo, Rp_1 y Rp_2 son hidrógenos y R4 es metilo (**IX-4**)

Se disolvieron 3,1 g (3,35 mmoles) del producto del Ejemplo 1, etapa L, en 80 ml de DCM y se añadieron tamices moleculares. Se añadió 1,0 g (4,49 mmoles) de tetrafluoroborato de dimetil(metiltio)sulfonio a la mezcla y la reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó dos veces con 80 ml de NaHCO_3 acuoso (al 5%), 80 ml de agua y 80 ml de solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 3,04 g de una espuma marrón pálido. El producto crudo se utilizó sin purificación para la etapa siguiente. EM(ESI): 850,2 $[\text{MH}]^+$

D] Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-(piridín-4-ilmetil)-amino]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (**I-4**)

A una solución de 0,136 g (0,16 mmoles) del producto del Ejemplo 4, etapa C, disueltos en 7,5 ml de DMF y 35 ml de agua, 80 ml (0,32 mmoles) de tributilfosfina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedaba material de partida (3 horas). A continuación, se añadieron 45 mg (0,24 mmoles) del producto del Ejemplo 4, etapa B, y se añadieron 36 ml de DBU (0,24 mmoles) a la solución. La reacción se agitó durante 13 horas a temperatura ambiente y después se añadieron 15 ml de agua y la mezcla se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se concentraron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto bruto en forma de aceite amarillo. Se llevó a cabo una purificación inicial del producto mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 5/1). El compuesto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Xterra C18(5 mm) 100mm x 10mm; fase móvil A: agua + NH_4OH al 0,02%; fase móvil B: MeOH; caudal: 10 ml/min; detección: 254 nm; gradiente: 0 min/90%A/10%B, 10 min/40%A/60%B, 10,1 min/0%A/100%B). EM: masa exacta (ESI): 1128,6423 Da; tiempo de ret.: 10,8 min (columna: ProntoSil 120-3-C18 SH 3 mm, 75x4,6 mm; caudal: 1,0 ml/min; detección: 254 nm; temp. de la columna: ta; fase móvil A: agua + TFA al 0,1%; fase móvil B: metanol; gradiente: 0 a 5 min constante 30% de B; 5 a 25 min linealmente de 30% de

acetonitrilo a 95% de acetonitrilo).

Ejemplo 5

- 5 Preparación de **I-5**, compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-(piridín-3-ilmetil)-amino]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A) Preparación de N-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-nicotinamida

- 10 Se disolvieron 3,2 g (14,3 mmoles) de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilamina (Garcia et al., JOC 70:1050, 2005) en 120 ml de DCM. La solución se enfrió a 0°C y se añadieron 15 ml (107,6 mmoles, 7,5 eq.) de trietilamina y 3,7 g (26,1 mmoles, 1,8 eq.) de cloruro de nicotinoilo en 50 ml de DCM a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se añadió a la mezcla una solución de 1,3 g de NaOH en 50 ml de agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío.
- 15 El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:1), proporcionando 4 g (85%) del producto deseado en forma de aceite amarillo. EM(ESI): 313,0 ([MH]⁺). RMN-¹H (DMSO-d₆): 10,24 (s, 1 H); 9,07 (s, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 7,54 (dd, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 6,91 (d, 1H); 4,70 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 1,56-1,90 (m, 8H).

20 B) Preparación de (3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridín-3-ilmetil)-amina

- Se disolvieron 0,5 g (1,6 mmoles) del producto del Ejemplo 5, etapa A, bajo nitrógeno en 20 ml de THF seco y se añadieron a 0°C 0,24 g (6,4 mmoles) de hidruro de litio-aluminio. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a 15°C y después se enfrió a 0°C y se añadieron 2 ml de agua. La mezcla se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo.
- 25 Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío, proporcionando el producto bruto en forma de aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:1), proporcionando 180 mg (38%) del producto deseado en forma de aceite amarillo pálido. EM(ESI): 299,1 ([MH]⁺). RMN-¹H (DMSO-d₆): 8,54 (s, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,02 (dd, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,56 (s, 3H); 1,50-1,76 (m, 8H).

30 C) Preparación de (2-cloroetil)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridín-3-ilmetil)-amina

- Se disolvieron 150 mg (0,51 mmoles) del producto del Ejemplo 5, etapa B, en 10 ml de metanol a 25°C y se añadieron 0,5 ml de una solución de cloroacetaldehído (al 40% en agua, 7,74 mmoles, 15 eq.), 0,25 g (3,98 mmoles, 7,8 eq.) de cianoborohidruro sódico y 0,05 ml (0,87 mmoles) de ácido acético. La mezcla se agitó a 15°C durante 4 horas. A continuación, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se introdujo en 100 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con 3x50 ml de solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío.
- 40 El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:4), proporcionando 140 mg (35%) del producto deseado en forma de aceite amarillo pálido. EM(ESI): 361,2, 363,1 ([MH]⁺). RMN-¹H (DMSO-d₆): 8,45 (s, 1H); 8,39 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,29 (dd, 1H); 6,72 (d, 1H); 6,25 (s, 1H); 6,20 (d, 1H); 4,62 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 3,74 (t, 2H); 3,71 (t, 2H); 3,58 (s, 3H); 1,46-1,67 (m, 8H).

45 D) Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-(piridín-3-ilmetil)-amino]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (**I-5**).

El compuesto del título I-5 se preparó partiendo de (2-cloro-etil)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piridín-3-ilmetil-amina (Ejemplo 5, etapa C) e IX-4 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, etapa D.

- 50 El producto se purificó en primer lugar mediante HPLC preparativa con sistema Bp. El producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con NaOH acuoso diluido. La capa orgánica se secó y se evaporó. Este producto se purificó adicionalmente mediante HPLC (sistema Ap).

EM: masa exacta (ESI): 1128,6434 Da.

- 55 Tiempo de ret. (sistema Aa): 16,7 min.

Ejemplo 6

- 60 Preparación de **I-6**, compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[(5-(3,5-dicloro-piridín-4-il-aminocarbonil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ilamino)-etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A) Preparación de etil-éster de ácido 4-(2-cloro-etilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-5-carboxílico

- 65 Se añadieron 2,54 g (10 mmoles) de etil-éster de ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-5-carboxílico (J. Med. Chem. 44:1025, 2001) y 1,28 g (11 mmoles) de hidrocloreto de 2-cloroetilamina a 40 ml de etanol anhidro. A

continuación, se añadieron 7 ml (50 mmoles) de trietilamina. La mezcla se calentó bajo reflujo hasta completarse la reacción (4 horas). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadieron 20 ml de solución acuosa saturada de carbonato sódico. La mezcla se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con 15 ml de agua y 15 ml de solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto bruto (2,88 g) en primer lugar se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 5:1) y después se cristalizó a partir de 20 ml de hexano/acetato de etilo=1/1, proporcionando 1,24 g (42%) del producto deseado en forma de un sólido cristalino blanco. EM(ESI): 297,1 ([M+H]⁺). RMN-¹H (CDCl₃): 9,70 (ancho, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,54 (q, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 1,50 (t, 3E), 1,40 (t, 3H).

B] Preparación de ácido 4-(2-cloro-etilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-5-carboxílico

Una solución de 1,17 g (4,0 mmoles) del producto del Ejemplo 6, etapa A, en 15 ml de etanol se añadió a una solución de 0,64 g (16,0 mmoles) de NaOH en 2 ml de agua. La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Se eliminó etanol bajo presión reducida y se añadieron al residuo 10 ml de agua. La solución se acidificó a pH 5 con HCl 2 N, conduciendo a la precipitación del producto. Se aisló el precipitado mediante filtración y se secó, proporcionando 0,5 g (44%) del producto deseado en forma de sólido blanco. EM (ESI): 269,1 ([M+H]⁺). RMN-¹H (CDCl₃): 12,75 (b, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,36 (q, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 1,34 (t, 3H).

C] Preparación de (3,5-dicloro-piridín-4-il-amida de ácido 4-(2-cloro-etilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-5-carboxílico

Se suspendieron en 25 ml de THF 0,8 g (3,0 mmoles) del producto del Ejemplo 6, etapa B, 0,8 g (6 mmoles) de HOBt y 1,14 g (6 mmoles) de EDC·HCl y se añadieron 2,1 g (21 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agitó a 15°C hasta desaparecer la totalidad del material de partida (24 horas). Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo 4:1), proporcionando 0,64 g de un sólido blanco. Se suspendieron 131 mg de NaH (al 60%, 5,7 mmoles) en 15 ml de THF y se añadió gota a gota a 15°C a esta suspensión una solución de 3,5-dicloro-4-aminopiridina en 5 ml de THF.

Tras 1 hora, se añadió lentamente a dicha mezcla una solución de 570 mg (1,42 mmoles) del sólido blanco anteriormente indicado en 5 ml de THF y se agitó durante 30 minutos adicionales. Se añadieron 0,1 ml de agua a la mezcla de reacción y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 4:1), proporcionando 92 mg del producto deseado. Este producto se recrystalizó a partir de acetona/hexano 1/2, proporcionando 68 mg (11,6%) del producto deseado en forma de sólido amarillo pálido. EM(ESI): 413,0 ([M+H]⁺). RMN-¹H (CDCl₃): 9,68 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,53 (q, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 1,52 (t, 3H).

D] Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[(5-(3,5-dicloro-piridín-4-il-aminocarbonil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ilamino)-etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (**I-6**)

El compuesto del título I-6 se preparó partiendo de (3,5-dicloro-piridín-4-il)-amida de ácido 4-(2-cloro-etilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-5-carboxílico (producto del Ejemplo 6, etapa C) y IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, etapas O-P, el producto se purificó mediante HPLC (sistema Ap). EM: masa exacta (ESI): 1180,5134 Da.

Ejemplo 7

Preparación de **I-7**, compuesto de fórmula I en la que R1 es [3-[2,3-dimetoxi-6-(piridín-4-il-aminocarbonil)fenil]propil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A] Preparación de 1-(3-benciloxi-propil)-2,3-dimetoxi-benceno

Se suspendieron 2,50 g (62,5 mmoles) de NaH (al 60% en aceite) bajo nitrógeno en 70 ml de THF seco y se añadió gota a gota una solución de 7,1 g (36,2 mmoles) de 3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propán-1-ol (J. Org. Chem. 52:1072, 1987) en 50 ml de THF a 18°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se añadió gota a gota una solución de 6,81 g (39,8 mmoles) de bromuro de bencilo en 30 ml de THF y la mezcla se agitó durante la noche a 18°C. La reacción se desactivó con 10 ml de agua y el solvente orgánico se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano 1:40), proporcionando 8 g (77%) del producto deseado en forma de aceite incoloro. RMN-¹H (CDCl₃): 7,36-7,27 (m, 5H); 6,99-6,95(m, 1H); 6,78-6,76 (m, 2H); 4,52 (s, 2H); 3,86 (s, 3H.); 3,81 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 2,73 (t, 2H); 1,93 (m, 2H).

B] Preparación de 1-(3-benciloxi-propil)-6-bromo-2,3-dimetoxi-benceno

Se disolvieron 8,0 g (27,9 mmoles) del producto del Ejemplo 7, etapa A, bajo nitrógeno en 120 ml de DCM y se

añadieron 5,47 g (30,7 mmoles) de N-bromosuccinimida y 0,48 g (2,8 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 18°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano 1:40), proporcionando 9,7 g (95%) del producto deseado en forma de aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): 7,38-7,27 (m, 5H); 7,24 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 4,54 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,58 (t, 2H); 2,86 (t, 2H); 1,875 (m, 2H).

C] Preparación de ácido 2-(3-benciloxi-propil)-3,4-dimetoxi-benzoico

Se disolvieron 9,7 g (26,7 mmoles) del producto del Ejemplo 7, etapa B, bajo nitrógeno en 40 ml de THF seco. La solución se enfrió a -78°C y se añadieron 18 ml de una solución de butil-litio (2,2 M en n-hexano). Tras 30 minutos, se añadieron 400 g de CO₂ sólido y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con hexano. Se añadieron 20 ml de HCl acuoso 3 M a la capa acuosa y se extrajeron con 2x100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, proporcionando 9 g del producto bruto en forma de sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃): 7,86 (d, 1H); 7,37-7,24 (m, 5H); 6,82 (d, 1H); 4,53 (s, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,59 (t, 2H); 3,13 (t, 2H); 1,92 (m, 2H).

D] Preparación de 2-(3-benciloxi-propil)-N-(3,5-dicloro-piridín-4-il)-3,4-dimetoxi-benzamida

Se añadieron 10,8 g (52,4 mmoles) de DCC y 5,0 g (37 mmoles) de HOBt a una solución de 8,7 g (26,3 mmoles) del producto del Ejemplo 7, etapa C, en 150 ml de DCM bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas. Se filtró la suspensión y el filtrado se concentró al vacío. El producto resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 8/1), proporcionando 8,5 g de un sólido blanco. Una solución de 4 g (8,9 mmoles) de dicho sólido blanco en 40 ml de THF seco se añadió gota a gota a una suspensión de 1,6 g (9,8 mmoles) de 4-amino-3,5-dicloropiridina y 822 mg (35,8 mmoles) de NaH (al 60% en aceite) en THF, que se había agitado a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla resultante se agitó a 30°C durante 2 horas y después se desactivó con agua. La mezcla se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, proporcionando 4,1 g (96%) del producto deseado en forma de sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,47 (s, 2H); 8,39 (s, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,26-7,17 (m, 5H); 6,88 (d, 1H); 4,38 (s, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,08 (t, 2H); 2,09 (q, 2H).

E] Preparación de 2-(3-hidroxi-propil)-3,4-dimetoxi-N-piridín-4-il-benzamida

Se disolvió 1,0 g (2,1 mmoles) del producto del Ejemplo 7, etapa D, en 200 ml de etanol y se añadieron 230 mg de Pd/C (al 10%). La mezcla se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas hidrógeno (40 psi). Se eliminó el catalizador mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, proporcionando 280 mg del producto deseado en forma de sólido blanco. EM (ESI): 317,1 ([MH]⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆): 11,58 (s, 1H); 8,71 (d, 2H); 8,18 (d, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,36 (t, 2H); 2,75 (t, 2H); 1,61 (q, 2H).

F] Preparación de 2-(3-cloro-propil)-3,4-dimetoxi-N-piridín-4-il-benzamida

Se disolvieron 200 mg (0,63 mmoles) del producto del Ejemplo 7, etapa E, y 163 mg (0,76 mmoles) de PCl₅ en 4 ml de DCM y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1), proporcionando 160 mg (75%) del producto deseado en forma de un sólido blanco. EM (ESI): 335,1 ([MH]⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆): 11,54 (s, 1H); 8,69 (d, 2H); 8,15 (d, 2H); 7,391 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,61 (t, 2H); 2,84 (t, 2H); 1,934 (q, 2H).

G] Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [3-[2,3-dimetoxi-6-(piridín-4-il-aminocarbonil)fenil]propil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (I-7)

Se preparó el compuesto del título I-7 partiendo de 2-(3-cloropropil)-3,4-dimetoxi-N-piridín-4-il-benzamida (Ejemplo 7, etapa F) e IX-4 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, etapa D. Este producto se purificó mediante HPLC preparativa (sistema Ap), proporcionando un sólido blanco. MS: masa exacta (ESI): 1102,5927 Da.

Ejemplo 8

Preparación de I-8, compuesto de fórmula I en la que R1 es [3-[4-amino-7-(piridín-4-il-aminocarbonil)-imidazo[4,5-c]piridín-1-il]propil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A] Preparación de etil-éster de ácido 4,6-dihidroxi-nicotínico

Una mezcla de 5,0 g (24,73 mmoles) de 1,3-acetonacarboxilato de dietilo, 5,05 g (49,45 mmoles) de anhídrido acético y 3,7 g (24,73 mmoles) de ortoformato de etilo se calentó a 120°C durante 2 horas. Se eliminaron los componentes volátiles bajo presión reducida y la mezcla restante se trató con 10 ml de amonio acuoso (25%). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se ajustó el pH de la mezcla a pH 2

con HCl acuoso (2 N). Se separó el sólido mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó. Se añadieron 8 ml de tolueno al producto crudo, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se filtró y se secó, proporcionando 2,26 g (50%) de un sólido rojo. RMN ¹H (DMSO-d₆): 11,77 (s, br, 1H); 10,74 (s, br, 1H); 8,01 (s, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,26 (q, 2H); 1,28 (t, 3H).

5 B] Preparación de etil-éster de ácido 4,6-dihidroxi-5-nitro-nicotínico

A una solución de 2,34 g (12,78 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa A, en 9 ml de ácido acético se añadieron gota a gota a 60°C 1,24 g de ácido nítrico (al 65%, 12,78 mmoles). La mezcla se agitó a 90°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se filtró y la torta de filtración se lavó con agua fría. El sólido se secó, proporcionando 2,2 g (75%) del producto deseado en forma de cristales amarillo pálido. EM (ESI): 229,0 ([MH]⁺).

15 C] Preparación de etil-éster de ácido 4,6-dicloro-5-nitro-nicotínico

Se agitaron 2,0 g (8,77 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa B, en 8,0 ml (86 mmoles) de oxiclورو de fósforo, a 80°C durante 74 horas. Aproximadamente la mitad del oxiclورو de fósforo se eliminó al vacío y la mezcla restante se vertió sobre hielo. La mezcla se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con 30 ml de carbonato sódico acuoso (al 10%), 2x30 ml de agua y 30 ml de solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío, proporcionando el producto bruto en forma de un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:20), proporcionando 1,67 g (72%) del producto deseado en forma de sólido amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,08 (s, 1H); 4,40 (q, 2H); 1,35 (t, 3H).

25 D] Preparación de 3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-propilamina

Se añadió una solución de 7,4 g (98 mmoles) de 3-aminopropanol en 10 ml de THF a temperatura ambiente a una suspensión de 4,12 g (103,2 mmoles) de hidruro sódico (al 60%, 103,2 mmoles) en 140 ml de THF. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadieron 16,28 g (108 mmoles) de cloruro de terc-butildimetilsililo y se sometió a agitación vigorosa durante 1 hora. La mezcla se diluyó con 300 ml de éter dietílico y se lavó sucesivamente con 100 ml de K₂CO₃ acuoso (al 10%), 100 ml de agua y 100 ml de solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó, proporcionando 17 g de producto bruto amarillo pálido. Este producto se disolvió en acetato de etilo/hexano 1/10 y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando 13 g (70%) del producto deseado en forma de aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): 3,67 (t, 2H); 2,78 (t, 2H); 1,83 (s, br, 2H); 1,64 (m, 2H); 0,87 (s, 9H); 0,33 (s, 6H).

E] Preparación de etil-éster de ácido 4-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-propilamino]-6-cloro-5-nitro-nicotínico

Una solución de 6,0 g (22,6 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa C, y 2,3 g (22,6 mmoles) de trietilamina en 75 ml de etanol se calentaron bajo reflujo. Se añadieron 4,0 g (22,6 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa D, a dicha solución y la mezcla se agitó bajo reflujo durante una hora adicional. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 80:1), proporcionando 8 g (95%) del producto deseado en forma de aceite amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,96 (t, 1H); 8,70 (s, 1H); 4,36 (q, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,22 (td, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,39 (t, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,02 (s, 6H).

45 F] Preparación de etil-éster de ácido 5-amino-4-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-propilamino]-6-cloronicotínico

Se disolvieron 8,5 g (26,5 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa E, en 100 ml de etanol y se añadieron 2,5 g de níquel de Raney. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de una almohadilla de gel de sílice y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 20:1), proporcionando 5,6 g (58%) del producto deseado en forma de aceite marrón. EM (ESI): 388,1; 390,1 ([MH]⁺).

55 G] Preparación de etil-éster de ácido 1-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-propil]-4-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico

Se disolvieron 5,6 g (15,5 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa F, en 45 ml de ortoformato de trietilo y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 44 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se añadieron 45 ml adicionales de ortoformato de trietilo y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 24 horas adicionales. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (20/1 → 5/1), proporcionando 2,7 g (40%; pureza ~62%) del compuesto deseado en forma de sólido amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): 8,27 (t, 1H); 7,90 (s, 1H); 4,25 (q, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,40 (td, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,30 (t, 3H); 0,80 (s, 9H); 0,01 (s, 6H).

65 H] Preparación de etil-éster de ácido 4-amino-1-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-propil]-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-

carboxílico

Se disolvieron aproximadamente 20 g de gas amonio en 40 ml de etanol en un autoclave de 100 ml y se añadieron 2,7 g (6,2 mmoles; pureza ~62%) del producto del Ejemplo 8, etapa G. La mezcla se agitó a 100°C durante 20 horas. La reacción se enfrió y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (DCM/MeOH 100:1, después 50:1), proporcionando 1,5 g (83%) de un sólido marrón oscuro.

I] Preparación de etil-éster de ácido 4-amino-1-[3-(hidroxi-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico

Se disolvieron 1,5 g (3,4 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa H, en 30 ml de THF seco y se añadieron 1,17 g (~4,5 mmoles) de fluoruro de tetrabutilamonio·H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/MeOH 50:1 y después acetato de etilo/MeOH 20:1), proporcionando 750 mg (69%) del producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,31 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,00 (s, 2H); 4,59(t, 2H); 4,26 (q, 2H); 3,22 (t, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,29 (t, 3H).

K] Preparación de etil-éster de ácido 4-amino-1-[3-(cloro-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico

Una suspensión de 750 mg (2,36 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa I, en 22 ml de cloruro de tionilo se agitó a 50°C durante 0,5 horas. Se añadieron 0,275 ml de trietilamina y se continuó la agitación durante 11 horas a 50°C. Tras completarse la reacción, se añadieron 30 ml de éter dietílico a la mezcla de reacción enfriada, conduciendo a la formación de un precipitado. Se aisló el sólido mediante filtración, proporcionando 640 mg (91%) del producto deseado en forma de polvos amarillo pálido. EM (ESI): 283,0 ([MH]⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,00 (s, br, 2H); 8,52 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 4,68 (t, 2H); 4,35 (q, 2H); 3,40 (t, 2H); 2,15 (m, 2H); 1,32 (t, 3H).

L] Preparación de ácido 4-amino-1-[3-(cloro-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico

A una mezcla de 100 mg (0,35 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa K y 0,7 ml de una solución acuosa 2 M de LiOH se añadieron 2 ml de THF y 4 ml de MeOH. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se añadieron 0,7 ml adicionales de una solución acuosa 2 M de LiOH y la mezcla se agitó a 45°C durante la noche. Se ajustó el pH de la mezcla a pH 7 con HCl acuoso 2 N y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Purospher STAR RP18e, 5 mm, 125x25 mm; caudal: 25 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal entre 20% y 60% de acetonitrilo en 10 minutos), proporcionando 30 mg (33%) del producto deseado en forma de sólido blanco.

M] Preparación de piridín-4-il-amida de ácido 4-amino-1-[3-(cloro-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico

Una suspensión de 60 mg (0,24 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa L, 108 mg (0,28 mmoles) de HATU, 72 mg (0,77 mmoles) de 4-aminopiridina y 0,048 ml (0,28 mmoles) de DIPEA en 4,5 ml de DMF se agitó durante 3 horas a 30°C. La mezcla de reacción se clarificó. Se añadieron 90 mg (0,24 mmoles) adicionales de HATU, 22 mg (0,24 mmoles) de 4-aminopiridina y 0,040 ml (0,24 mmoles) de DIPEA a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 21 horas adicionales. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el producto deseado (que contenía cierta cantidad de formato) en forma de un sólido blanco. EM (ESI): 331,1; 333,1 ([MH]⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,76 (s, 1H); 8,44 (d, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,21(d, 2H); 6,93 (s, 2H); 4,51 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 2,03 (m, 2H).

N] Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [3-[4-amino-7-(piridín-4-il-aminocarbonil)-imidazo[4,5-c]piridín-1-il]propil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo. (I-8)

El compuesto del título I-8 se preparó partiendo de piridín-4-il-amida de ácido 4-amino-1-[3-(cloro-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico (producto del Ejemplo 8, etapa M) y IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, etapas O-P. El producto I-8 se purificó mediante HPLC (sistema Ap). RMN-¹H (CDCl₃): (señales diagnósticas únicamente) 8,97 (s, br, 1H); 8,56 (d, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,72 (d, br, 2H); 5,82 (s, br, 2H); 5,40 (dd, 1H); 4,91 (d, 1H); 4,60-4,77 (m, 2H); 4,51 (d, 1H); 4,18 (s, 1H); 3,98-4,05 (m, 1H); 3,79 (d, 1H); 3,69 (d, 1H); 3,5-3,6 (m, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,15 (d, 3H); 1,08 (d, 3H); 1,01 (d, 3H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 9 (comparativo)

Preparación de I-9, compuesto de fórmula I en la que R1 es [3-[4-amino-7-([metoxicarbonilmetil]-aminocarbonil)-imidazo[4,5-c]piridín-1-il]propil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A] Preparación de metil-éster de ácido {[4-amino-1-(3-cloro-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carbonil]-amino}-acético

Una mezcla de 60 mg (0,24 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa L, 54 mg (0,28 mmoles) de EDC, 38 mg (0,28 mmoles) de HOBt y 89 mg (0,71 mmoles) de sal HCl de éster metílico de glicina en 6 ml de DMF se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando 72 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,32 (m, 1H); 8,66 (s, br, 2H); 8,47 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 4,52 (t, 2H); 4,04 (d, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 2,11 (m, 2H).

B) Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [3-[4-amino-7-([metoxicarbonilmetil]-aminocarbonil)-imidazo[4,5-c]piridín-1-il]propil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (**I-9**).

El compuesto del título I-9 se preparó partiendo de metil-éster de ácido {[4-amino-1-(3-cloropropil)-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carbonil]-amino}-acético (producto del Ejemplo 9, etapa A) y IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, etapas O-P. El producto I-8 se purificó mediante HPLC (sistema Ap), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. MS: masa exacta (ESI): 1093,5698 Da.

Ejemplo 10

Preparación de **I-10**, compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[4-amino-7-(piridín-4-il-aminocarbonil)-imidazo[4,5-c]piridín-1-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A) Preparación de etil-éster de ácido 4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etilamino]-6-cloro-5-nitro-nicotínico

Una solución de 362 mg (1,37 mmoles) del producto del Ejemplo 8, etapa C, y 138 mg (1,37 mmoles) de trietilamina en 4 ml de etanol se calentó bajo reflujo. Se añadieron gota a gota 240 mg (1,37 mmoles) de 2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etilamina a dicha solución y la mezcla se agitó bajo reflujo durante una hora adicional. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 80:1), proporcionando 430 mg (79%) del producto deseado en forma de aceite amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,05 (m, 1H); 8,66 (s, 1H); 4,33 (q, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,11 (t, 2H); 1,32 (t, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,04 (s, 6H).

B) Preparación de etil-éster de ácido 4-amino-1-[2-cloro-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico

Se preparó etil-éster de ácido 4-amino-1-[2-cloroetil]-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico partiendo del producto del Ejemplo 10, etapa A, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 8, etapas F a K. El producto deseado se aisló en forma de polvos amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,00 (s, br, 2H); 8,53 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 4,96 (t, 2H); 4,33 (q, 2H); 4,00 (t, 2H); 1,32 (t, 3H).

C) Preparación de ácido 4-amino-1-[2-cloro-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico

A una mezcla de 50 mg (0,19 mmoles) de etil-éster de ácido 4-amino-1-[2-cloroetil]-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico (Ejemplo 10, etapa B) y 1,1 ml de una solución acuosa 2 M de NaOH se añadieron 0,3 ml de THF y 0,8 ml de MeOH. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se evaporaron MeOH y THF bajo presión reducida y se ajustó el pH de la mezcla restante a pH 2 con HCl acuoso 2 N. El producto precipitó y se aisló mediante filtración. Se añadió tolueno al producto y se evaporó el solvente. Se repitió este procedimiento tres veces. Finalmente, se aislaron 24 mg (53%) del producto deseado en forma de un sólido gris pálido. EM (ESI): 241,0 ([MH]⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,35 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,06 (s, br, 2H); 4,93 (m, 2H); 3,89 (m, 1H).

D) Preparación de piridín-4-il-amida de ácido 4-amino-1-[2-cloro-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico

Una mezcla de 48 mg (0,20 mmoles) del producto del Ejemplo 10, etapa C, 114 mg (0,30 mmoles) de HATU, 61 mg (0,65 mmoles) de 4-aminopiridina y 0,051 ml (0,30 mmoles) de DIPEA en 15 ml de DMF se agitó durante la noche a 30°C. El producto se purificó directamente mediante HPLC preparativa, proporcionando 47 mg (74%) del producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,79 (s, 1H); 8,43 (d, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,69 (d, 2H); 6,94 (s, 2H); 4,77 (t, 2H); 3,86 (t, 2H).

E) Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[4-amino-7-(piridín-4-il-aminocarbonil)-imidazo[4,5-c]piridín-1-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (**I-10**).

Se preparó el compuesto del título I-10 partiendo de piridín-4-il-amida de ácido 4-amino-1-[2-cloroetil]-1H-imidazo[4,5-c]piridín-7-carboxílico (Ejemplo 10, etapa D) y IX-4 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, etapa D. Este producto se purificó mediante HPLC preparativa (sistema Cp), proporcionando un sólido blanco. EM: masa exacta (ESI): 1084,5637 Da.

Ejemplo 11

Preparación de **I-11**, compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[4-amino-7-(3,5-dicloro-piridín-4-il-aminocarbonil)-

imidazo[4,5-c]piridín-1-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A) Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[4-amino-7-etoxicarbonil-imidazo[4,5-c]piridín-1-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A una solución de 1,6 g (1,9 mmoles) del producto del Ejemplo 4, etapa C (IX-4) y 0,5 ml de agua en 40 ml de DMF se añadieron 765 mg (3,8 mmoles) de tributilfosfina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 400 mg (1,39 mmoles) del producto del Ejemplo 10, etapa B, y 290 mg (1,9 mmoles) de DBU y la mezcla se agitó durante 20 horas a 20°C. A continuación, se añadieron 60 ml de agua a la reacción y la mezcla se extrajo con 3x80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (DCM/MeOH 40/1, 20/1, 10/1), proporcionando 895 mg (46%) del producto deseado en forma de polvos amarillo pálido. EM (ESI): 518,8 ([M+2H]⁺⁺/2)

B) Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[4-amino-7-carboxil-imidazo[4,5-c]piridín-1-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

Una mezcla de 300 mg (0,3 mmoles) del producto del Ejemplo 11, etapa A, 3 ml de LiOH acuoso (2 N), 8 ml de THF y 6 ml de MeOH se agitó a 18°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con 3x50 ml de DCM. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente al vacío, proporcionando 0,172 g del producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Purospher STAR RP18e, 5 mm, 125x25 mm; caudal: 25 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal de 10% a 40% de acetonitrilo en 8 minutos; después 100% de acetonitrilo), proporcionando un sólido blanco. EM (ESI): 504,8 ([M+2H]⁺⁺/2); tiempo de retención (sistema Ba): 12,9 min.

C) Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[4-amino-7-(3,5-dicloro-piridín-4-il-aminocarbonil)-imidazo[4,5-c]piridín-1-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (**I-11**).

Se suspendieron 153 mg (4,46 mmoles) de NaH (al 60% en aceite) en 1 ml de DMF y se añadió una solución de 873 mg (5,3 mmoles) de 4-amino-3,5-dicloropiridina en 2 ml de DMF. La suspensión se agitó a 25°C durante 3 horas. En paralelo, una solución de 260 mg (0,26 mmoles) del producto del Ejemplo 11, etapa B, 153 mg (0,8 mmoles) de EDC y 78 mg (0,58 mmoles) de HOBt en 5 ml de DMF se agitó durante 1 hora a 25°C. A continuación, esta solución se añadió a una temperatura de entre -5°C y 0°C a la solución de 4-amino-3,5-dicloropiridina preparada anteriormente. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 10 minutos y la reacción se desactivó con 1 ml de agua y se ajustó el pH de la mezcla a pH 7-8 con HCl acuoso 2 N. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Purospher STAR RP18e, 5 mm, 125x25 mm; caudal: 25 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0,01%; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal entre 20% y 60% de acetonitrilo en 10 minutos; 5 minutos con 60% de acetonitrilo), proporcionando 210 mg (70%) del producto deseado en forma de sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,68 (s, 1H); 8,70 (t, 2H); 8,31 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 6,97 (t, 2H); 5,15 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 4,40 (m, 3H); 4,00 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 3,58 (t, 2H); 2,40 (s, 6H); 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,51 (m, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 1,05-1,20 (m, 16H); 1,00 (d, 3H); 0,93 (d, 3H); 0,73 (t, 3H). MS: masa exacta (ESI): 1152,4906 Da.

Ejemplo 12

Preparación de **I-12**, compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[6-amino-2-[(3-piridil)metil]amino]-purín-9-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A) Preparación de 9-(2-cloroetil)-2,6-diaminopurina

Se suspendieron 10 g (66,6 mmoles) de 2,6-diaminopurina bajo argón en 300 ml de DMF y se añadieron 21,6 g (156,5 mmoles) de carbonato potásico y 24 ml de 1-bromo-2-cloroetano. La mezcla se agitó durante 64 horas a temperatura ambiente. La suspensión amarillo pálido se filtró y los sólidos se lavaron con 30 ml de DMF y posteriormente se trituraron con 100 ml de agua durante 30 minutos. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con 50 ml de agua y se secaron al vacío, proporcionando 10,15 g (72%) del producto deseado en forma de sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): 7,72 (s, 1H); 6,67 (s, br, 2H); 5,81 (s, br, 2H); 4,30 (t, 2H); 3,99 (t, 2H).

B) Preparación de 6-amino-9-(2-cloroetil)-2-[(3-piridil)metil]amino]-purina

Se disolvieron 100 mg (0,47 mmoles) de 9-(2-cloroetil)-2,6-diaminopurina (Ejemplo 12, etapa A) en 10 ml de MeOH y se añadieron 3 g de tamices moleculares (4 Å), 0,044 ml (0,47 mmoles) de 3-piridincarboxaldehído y 0,135 ml (2,35 mmoles) de ácido acético. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 23,6 mg (0,38 mmoles) de cianoborohidruro sódico y se continuó la agitación durante 4 horas. Se añadieron 0,044 ml (0,47 mmoles) adicionales de 3-piridincarboxaldehído y se añadieron 72 mg de cianoborohidruro sódico en tres partes durante tres días a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en 50 ml de acetato de

etilo. Se lavó la capa orgánica con carbonato sódico acuoso sat. y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente al vacío, proporcionando 0,254 g del producto bruto en forma de aceite amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (DCM/MeOH 99,5/0,5 → 80:20), proporcionando 88 mg del producto deseado en forma de sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,57 (s, 1H); 8,40 (m, 1H); 7,74 (s, br, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,99 (m, 1H); 6,75 (s, br, 2H); 4,45 (d, 2H); 4,30 (t, 2H); 3,95 (t, 2H).

C) Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[6-amino-2-[(3-piridil)metil]amino]-purín-9-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (**I-12**).

El compuesto del título **I-12** se preparó partiendo de 6-amino-9-(2-cloroetil)-2-[(3-piridilmetil)amino]-purina (producto del Ejemplo 12, etapa B) y IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, etapas O-P. El producto bruto se purificó mediante HPLC (sistema Ap), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. MS: masa exacta (ESI): 1071,5826 Da.

Ejemplo 13

Preparación de **I-13**, compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[6-amino-2-[(4-piridil)metil]amino]-purín-9-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo.

A) Preparación de 6-amino-9-(2-cloroetil)-2-[(4-piridilmetil)amino]-purina

Se preparó 6-amino-9-(2-cloroetil)-2-[(4-piridilmetil)amino]-purina a partir de 4-piridincarboxaldehído y 9-(2-cloroetil)-2,6-diaminopurina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, etapa B. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (DCM/MeOH 99,5/0,5 → 80:20), proporcionando el producto deseado en forma de sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,44 (d, 2H); 7,73 (s, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,01 (t, 1H); 6,75 (s, br, 2H); 4,46 (d, 2H); 4,27 (t, 2H); 3.. 91 (t, 2H).

B) Preparación de compuesto de fórmula I en la que R1 es [2-[6-amino-2-[(4-piridil)metil]amino]-purín-9-il]etil]tio, R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O y R4 es metilo (**I-13**).

El compuesto del título **I-12** se preparó partiendo de 6-amino-9-(2-cloroetil)-2-[(4-piridilmetil)amino]-purina (producto del Ejemplo 13, etapa A) y IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, etapas O-P. El producto bruto se purificó mediante HPLC (sistema Ap), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. MS: masa exacta (ESI): 1071,5826 Da.

B. Actividad biológica

Los compuestos de la invención muestran una actividad inhibidora sustancial de las fosfodiesterasas humanas (PDE), en particular de la PDE4. Se realizó el ensayo siguiente para determinar la actividad inhibidora de los compuestos.

Ensayo

La PDE4 hidroliza específicamente el AMPc y libera el producto AMP. La potencia de la inhibición de PDE por dichos agentes se determinó en un ensayo enzimático in vitro. El ensayo se encuentra disponible comercialmente (ensayo de PF IMAPTM, Molecular Devices Corp.) y se optimizó para la utilización de la PDE4 humana. El AMPc marcado fluorescentemente fue hidrolizado por PDE4 y, en una segunda etapa, la unión del producto marcado a una pareja de unión de gran tamaño permitió la detección del producto mediante mediciones de la polarización de la fluorescencia (PF).

Se purificó parcialmente la PDE4 a partir de células monocíticas humanas no diferenciadas (U-937) según Thorpy et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 263:1195, 1992). Las preparaciones finales eran específicas para AMPc y no hidrolizaban GMPc a más del límite de detección del ensayo. Además, las preparaciones de PDE4 se validaron mediante estudios de inhibición con inhibidores específicos de PDE4 e inespecíficos de PDE.

Se prepararon soluciones madre de los compuestos de ensayo en DMSO y se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, NaN₃ al 0,05%, pH 7,2) hasta las concentraciones deseadas. Las soluciones utilizadas en el ensayo contenían compuesto de ensayo en tampón de ensayo con DMSO al 2%.

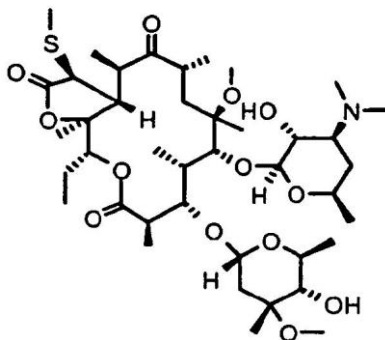
Se mezclaron 10 ml de sustrato (a una concentración recomendada por el fabricante) con 5 ml de PDE apropiadamente diluido y 5 ml de solución de compuesto de ensayo. Se utilizaron 5 ml de tampón de reacción con DMSO al 2% para las reacciones de control. La concentración final de DMSO en el ensayo era de 0,5%, lo que no alteró significativamente la actividad de PDE. Tras la incubación durante 90 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 60 ml de reactivo de unión tal como especifica el fabricante. Se dejó que se produjese la unión durante 30 minutos y se midió la polarización de la fluorescencia. Se midió la dependencia de dosis de la inhibición de PDE sometiendo a ensayo una serie de dilución de los compuestos de ensayo por duplicado. Se determinaron los valores

de IC₅₀ a partir de las actividades medidas mediante ajuste de la curva.

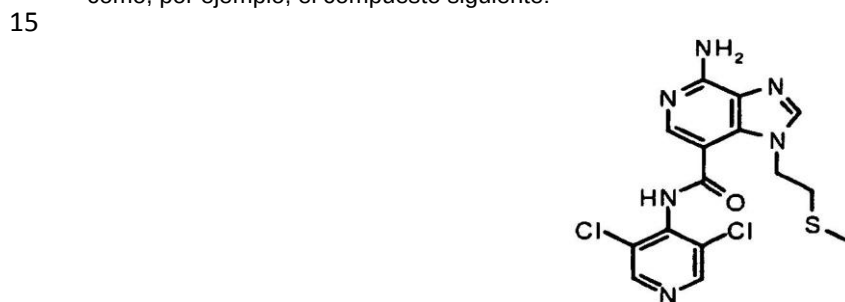
Resultados

Ejemplo	IC ₅₀ (PDE4) [mM]
1*	13,4
2	3,9
3	3,4
4	0,28
5	0,85
6	0,37
7	7,6
8	4,7
9*	24,2
10	1,0
11	0,008
12	3,8
13	2,6
* Comparativo	

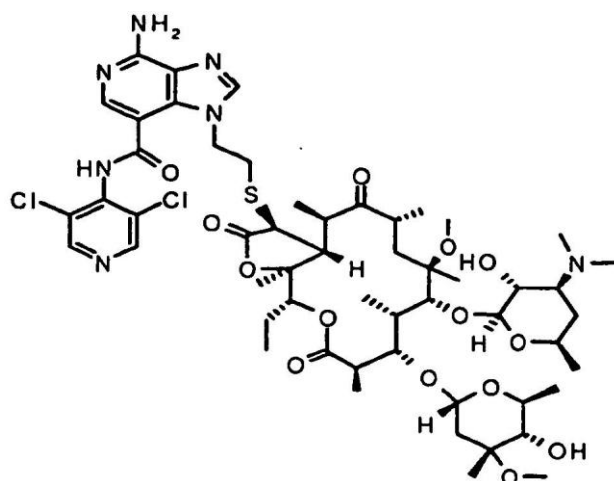
5 La actividad inhibidora de PDE4 observada para los compuestos de la presente invención, tal como se muestra en los ejemplos, resulta particularmente inesperada debido a que el macrólido básico de los compuestos ejemplificados que presenta la fórmula siguiente:



10 no muestra ninguna actividad de inhibición de PDE4 hasta a una concentración de 50 mM en el ensayo utilizado en los ejemplos y, aunque el sustituyente unido a dicho macrólido básico en uno de los compuestos de la presente invención utilizado en forma libre muestra una determinada actividad de inhibición de PDE4 en dicho ensayo, tal como, por ejemplo, el compuesto siguiente:



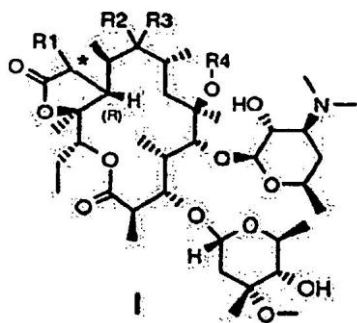
20 que presenta un valor de IC₅₀ (PDE4) de 3,6 mM, la actividad inhibidora de PDE4 del compuesto respectivo según la presente invención, en la que los mismos compuestos se unen entre sí formando una molécula de fórmula (I), generalmente muestran una actividad inhibidora de PDE4 que resulta fuertemente mejorada respecto a la actividad correspondiente de sus componentes parciales, así como respecto a la actividad razonablemente esperada para una mezcla de dichos componentes parciales. En el presente caso, por ejemplo, se encuentra una IC₅₀ (PDE4) de 0,008 mM para el compuesto del Ejemplo 11, que presenta la fórmula:



que es sólo aproximadamente una quinientosava parte de la IC₅₀ (PDE4) del sustituyente macrolido en forma libre.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto macrólido de fórmula I:



en la que:

R1 es un residuo -Y-X-Q;

Y es S, SO ó SO₂;

X es un enlace o un grupo lineal que consiste de átomos de hidrógeno y hasta 9 átomos seleccionados de entre C, N, O y/o S,

de entre los que hasta 2 átomos pueden ser N y un átomo puede ser O ó S, un átomo de carbono puede aparecer en forma de grupo CO y el átomo de azufre puede aparecer en forma de grupo SO₂ y dos átomos de C contiguos pueden encontrarse presentes como -CH=CH- or -C≡C-

en el que el grupo X se encuentra no sustituido o sustituido con -COO-W ó -CONH-W;

Q es un residuo -V-A1-L-A2-W o, en el caso de que X no represente un enlace, también puede ser -NR₆R₇;

V es un grupo aromático o heterocíclico divalente;

W es arilo o heterociclilo;

A1, A2 se encuentran, independientemente uno de otro, ausentes o son un grupo alquileo-C₁-C₄;

L es -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -(CO)O-, -O(OC)-, -(CO)NH-, -NH(CO)-, -(SO₂)NH-, -HN(SO₂)-, -HN(CO)NH-, -O(CO)NH-, -NH(CO)O-;

R2 es hidrógeno y

R3 es OR₄ ó

R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O;

R4 es, independientemente en cada aparición en la fórmula I, hidrógeno o un grupo alifático saturado o insaturado con 1 a 6 átomos de carbono;

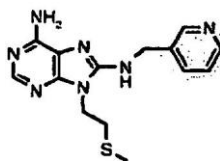
R6 y R7 se seleccionan independientemente de entre arilo, aralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, y no de entre R6 y R7 también puede ser un grupo -L-W; y

* indica un centro quiral que se encuentra en forma (R) ó (S);

excepto por el compuesto de fórmula I, en la que

R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O

R4 es metilo y R1 es:



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

3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que:

R3 es hidroxilo o aliloxi, o, preferentemente,

R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R4 particularmente en la posición 6 del anillo macrólido, es hidrógeno o, preferentemente, metilo.

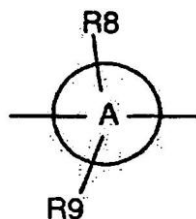
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q es un residuo -V-A1-L-A2-W.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q es -NR₆R₇.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que W es heterociclilo.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

V es un grupo divalente de fórmula:



en la que:



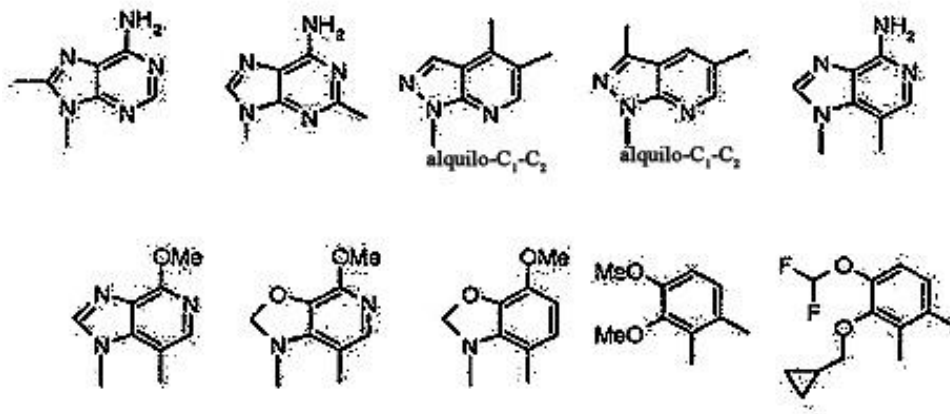
- 5 es un anillo fenileno o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático divalente saturado o insaturado de x elementos que contiene 2 a (x-1) átomos de carbono, siendo x 5 a 8, preferentemente 5 ó 6, y entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de azufre, y preferentemente oxígeno y nitrógeno; R8 y R9 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquil-C₃-C₇-alcoxi-C₁-C₄, halógeno, grupos alquilo C₁-C₄ sustituidos con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino-C₁-C₄, dialquilamino-C₁-C₄, alquiltio-C₁-C₄, mercapto, hidroxilo, carbamilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo, o arilo o heterociclilo que pueden encontrarse no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes anteriormente identificados aparte de arilo o heterociclilo, o en el caso de que ambos sustituyentes R8 y R9 se encuentren situados en átomos de carbono contiguos del anillo;



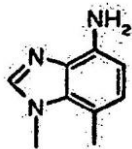
- 15 estos dos sustituyentes pueden formar conjuntamente con dichos átomos de carbono contiguos un anillo aromático de 5 ó 6 elementos o heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x elementos que contiene entre 2 y (x-1) átomos de carbono, siendo x 5 a 8, preferentemente 5 ó 6, y entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de azufre y, preferentemente, oxígeno y nitrógeno, en el que V puede presentar en total uno a cuatro sustituyentes del tipo definido para R8 y R9 y las valencias libres pueden encontrarse situadas en un anillo o en ambos anillos del grupo V.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en particular según la reivindicación 5, en el que:

V es un grupo divalente de fórmula:

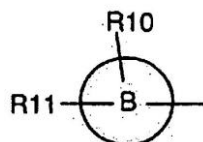
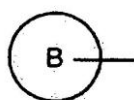


25



10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que: W es un grupo de fórmula en la que:

30

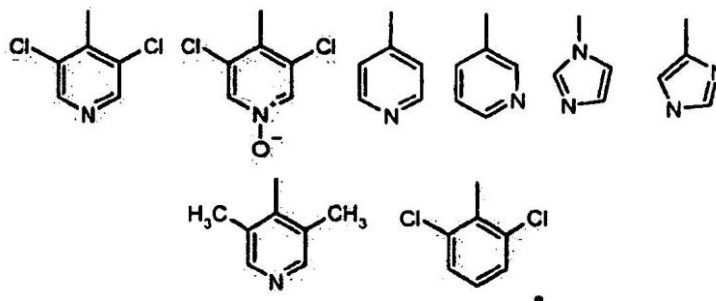


es un anillo fenilo o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x elementos que contiene entre 2 y (x-1) átomos de carbono, siendo x 5 a 8, preferentemente 5 ó 6, y entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de azufre, y preferentemente oxígeno y nitrógeno; R10 y R11 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquil-C₃-C₇-alcoxi-C₁-C₄, halógeno, grupos alquilo C₁-C₄ sustituidos con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino-C₁-C₄, dialquilamino-C₁-C₄, alquiltio-C₁-C₄, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, un grupo carboxilo y un grupo oxo, o en el caso de que ambos sustituyentes R10 y R9 se encuentren situados en átomos de carbono contiguos del anillo;



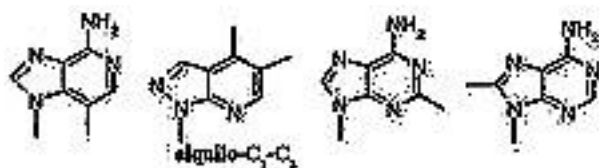
estos dos sustituyentes pueden formar conjuntamente con dichos átomos de carbono contiguos un anillo aromático de 5 ó 6 elementos o heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x elementos que contiene entre 2 y (x-1) átomos de carbono, siendo x 5 a 8, preferentemente 5 ó 6, y entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de azufre y, preferentemente, oxígeno y nitrógeno, en el que W puede presentar en total uno a cuatro sustituyentes del tipo definido para R10 y R11 y las valencias libres pueden encontrarse situadas en cualquiera de los anillos del grupo W.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:
W es un grupo que presenta una de las fórmulas:



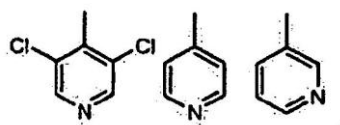
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en particular según la reivindicación 5, en el que A1 y A2 se encuentran, independientemente uno de otro, ausentes o son un grupo alquileo-C₁-C₂, y L es -NH-, -(CO)NH- ó -NH(CO)-.

13. Compuesto según la reivindicación 9, 11 ó 12, en el que:
A1 y A2 se encuentran, independientemente uno de otro, ausentes o son un grupo alquileo-C₁-C₂,
L es -NH-, -(CO)NH- ó -NH(CO)-;
V es un grupo divalente de fórmula:



y

w es un grupo de fórmula:

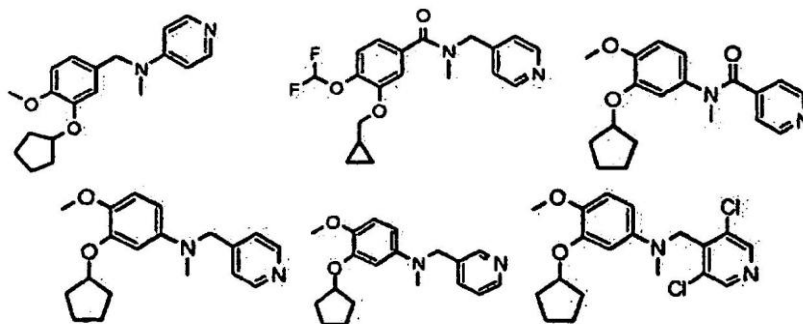


- 5 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en particular según la reivindicación 13, en el que:

Y es -S- y

X es -CH₂-CH₂-.

- 10 15. Compuesto según la reivindicación 6, en el que -NR₆R₇ es un grupo que presenta una de las fórmulas siguientes:

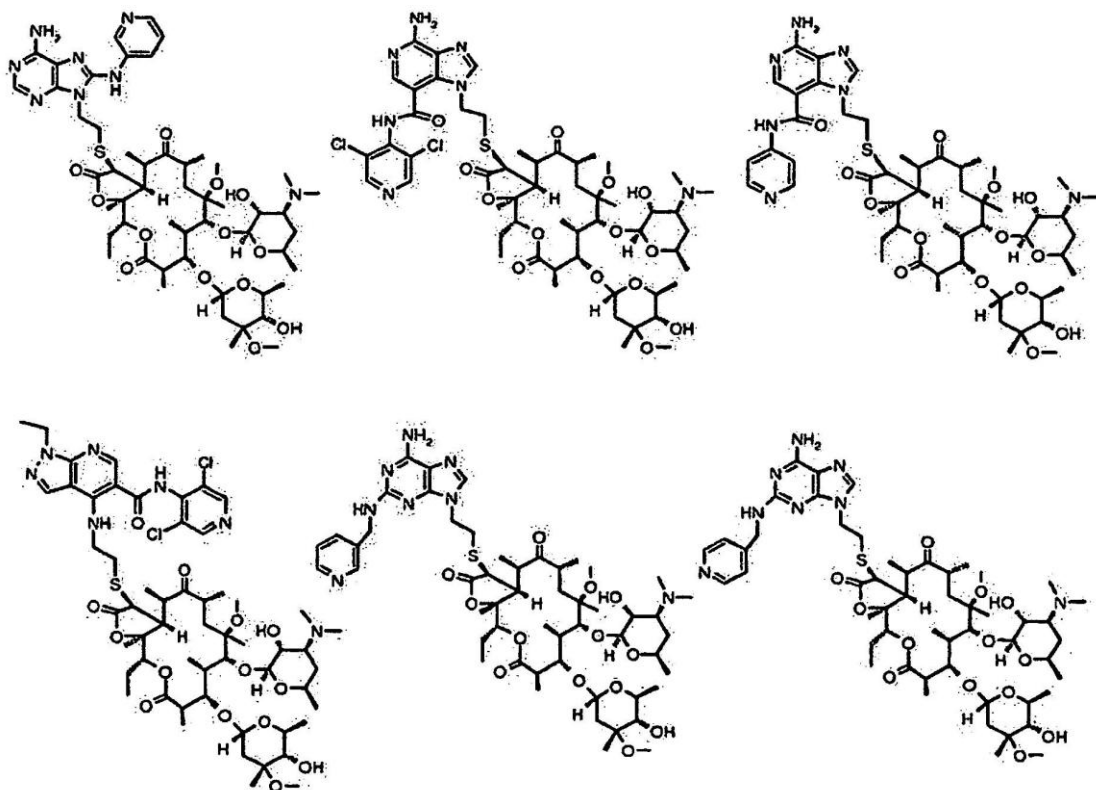


- 15 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en particular según las reivindicaciones 9, 11, 12, 13, 14 ó 15, en el que:

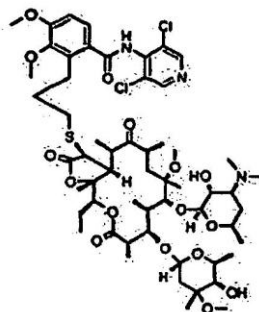
R₂ y R₃ conjuntamente forman un grupo C=O y

R₄ en la posición 6 del anillo macrolido es metilo.

- 20 17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que presenta la fórmula:

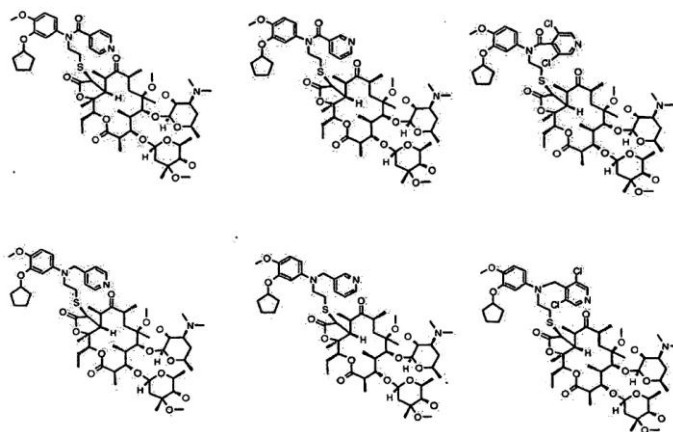


18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que presenta la fórmula:



5

19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que presenta la fórmula:



10

20. Medicamento que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un portador farmacéuticamente aceptable.

21. Medicamento según la reivindicación 20 destinado al tratamiento de trastornos principalmente mediante inhibición de las fosfodiesterasas humanas, en particular de la fosfodiesterasa-4 humana.

5 22. Medicamento según la reivindicación 20 ó 21 destinado a la prevención y/o al tratamiento de enfermedades inflamatorias y alérgicas.

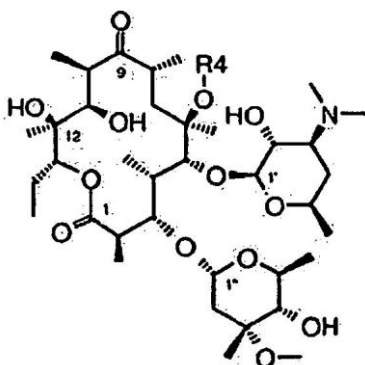
10 23. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 destinado a la prevención y/o al tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, la artritis reumatoide, la dermatitis atópica, la enfermedad intestinal inflamatoria o la soriasis.

24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la utilización en terapia médica, particularmente para la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

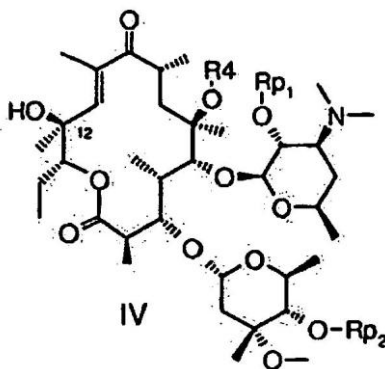
15 25. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento destinado a la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias o alérgicas.

20 26. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno o enfermedad que puede mejorarse mediante la inhibición de las fosfodiesterasas humanas, particularmente la fosfodiesterasa-4 humana.

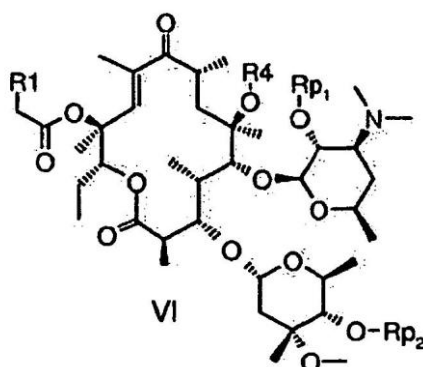
27. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende: a) convertir un compuesto macrólido que presenta la fórmula:



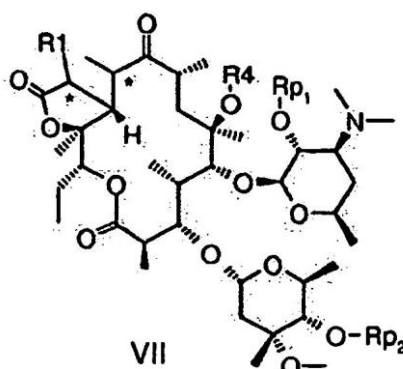
25 en la que R4 es según se define en la reivindicación 1 de una manera conocida per se en un compuesto de fórmula IV:



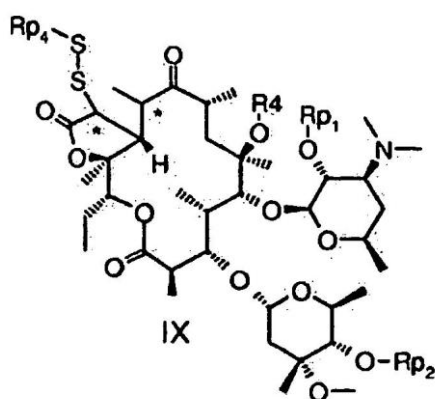
30 en la que cada uno de entre Rp₁ y Rp₂ es un grupo protector de hidroxilo y R4 es tal como se ha definido anteriormente, b) convertir dicho compuesto de fórmula IV de una manera conocida per se en un compuesto de fórmula VI:



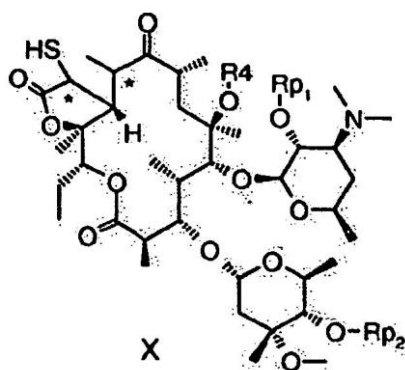
5 en la que R1 es tal como se define en la reivindicación 1 ó un grupo de fórmula -S-Rp₃, en la que Rp₃ es un grupo protector de azufre y Rp₁ y Rp₂ y R4 presentan los significados indicados anteriormente, c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula VI en un solvente aprótico con una base de metal alcalino para formar un compuesto de fórmula VII:



10 en la que R1 y Rp₁ y Rp₂ y R4 presentan los significados indicados anteriormente, y eliminar los grupos protectores de hidroxilo Rp₁ y Rp₂ simultánea o consecutivamente para formar el compuesto de fórmula I, en la que R2 y R3 conjuntamente forman un grupo C=O, y convertir dicho compuesto, si se desea, de una manera conocida per se en un compuesto de fórmula I, en la que R2 es hidrógeno y R3 se selecciona de entre hidroxilo o -O- (grupo alifático), representando dicho grupo alifático un grupo alifático saturado o insaturado con 1 a 6 átomos de carbono, con la condición de que, en el caso de que R1 sea S-Rp₃, el compuesto de fórmula VII se transforma en presencia de un tamiz molecular en el derivado disulfuro de fórmula IX antes de eliminar los grupos protectores de hidroxilo Rp₁ y Rp₂:

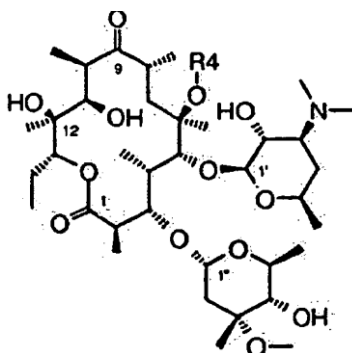


15 en la que Rp₄ es alquilo-C₁-C₄, en particular metilo ó 3-nitro-2-piridinilo, tratando el compuesto con un agente reductor, en particular trialquifosfina o triarilfosfina, en un solvente, en particular acetona acuosa, DMF, dioxano o THF, proporcionando un compuesto de fórmula X:

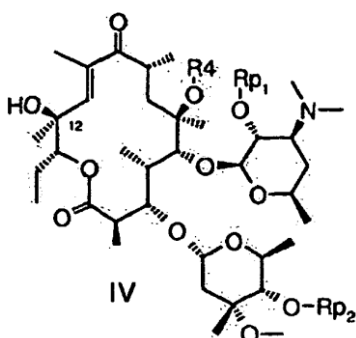


en la que R_{p1} y R_{p2} presentan los significados indicados anteriormente, haciendo reaccionar seguidamente el compuesto con un compuesto de fórmula $Q-X-Lg$, en la que Q y X son tal como se define en la reivindicación 1 y Lg es un grupo saliente o, en el caso de que X represente un grupo carbonilo o sulfonilo, un grupo vinilo, proporcionando un compuesto de fórmula VII, en la que R1 es tal como se define en la reivindicación 1.

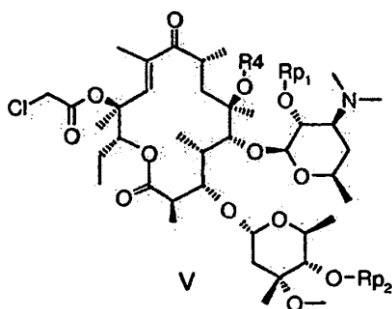
28. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que R1 es un residuo $-Y-X-Q$, en el que X y Q presentan los mismos significados que en la reivindicación 1, e Y es S, que comprende: a) convertir un compuesto macrolídico que presenta la fórmula:



IV: y R4 es según se define en la reivindicación 1 de una manera conocida per se en un compuesto de fórmula



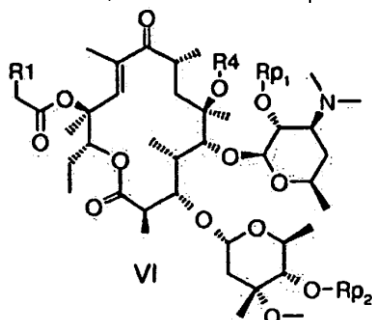
en la que cada uno de entre R_{p1} y R_{p2} es un grupo protector de hidroxilo y R4 es tal como se ha definido anteriormente, b1) convertir dicho compuesto de fórmula IV en presencia de un derivado de ácido cloroacético activado, en particular anhídrido di(ácido cloroacético), de una manera conocida per se en un compuesto de fórmula V:



en la que R_{p1} y R_{p2} y R_4 presentan los significados indicados anteriormente;

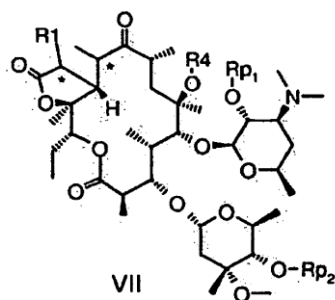
b2) hacer reaccionar adicionalmente dicho compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula MS-X-Q;

5 en la que M representa un átomo de metal alcalino, formando un compuesto de fórmula VI:



en la que R_1 es -S-X-Q y X, Q, R_{p1} y R_{p2} y R_4 presentan los significados indicados anteriormente, c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula VI en un solvente aprótico con una base de metal alcalino para formar un

compuesto de fórmula VII:



en la que R_1 y R_{p1} y R_{p2} y R_4 presentan los significados indicados anteriormente, y eliminar los grupos protectores de hidroxilo R_{p1} y R_{p2} simultánea o consecutivamente para formar el compuesto de fórmula I, en la que R_2 y R_3 conjuntamente forman un grupo C=O, y convertir dicho compuesto, si se desea, de una manera conocida per se en un compuesto de fórmula I, en la que R_2 es hidrógeno y R_3 se selecciona de entre hidroxilo o -O- (grupo alifático), representando dicho grupo alifático un grupo alifático saturado o insaturado con 1 a 6 átomos de carbono.