



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 518**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)
C07H 17/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06727593 .3**
96 Fecha de presentación : **13.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1855696**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **9a-carbamoil- γ -aminopropil- y 9a-tiocarbamoil- γ -aminopropil-azálidos con actividad antimalárica.**

30 Prioridad: **14.01.2005 US 644360 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.08.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.08.2010

73 Titular/es:
GlaxoSmithKline istrazivacki centar Zagreb d.o.o.
Prilaz Baruna Filipovica 29
10000 Zagreb, HR

72 Inventor/es: **Bukvic Krajacic, Mirjana;**
Kujundzic, Nedjeljko;
Ivezic, Zrinka;
Alihodzic, Sulejman;
Hutinec, Antun y
Fajdetic, Andrea

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 344 518 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

9a-carbamoil- γ -aminopropil- y 9a-tiocarbamoil- γ -aminopropil-azálidos con actividad antimalárica.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a los nuevos compuestos 9a-N'-sustituido-carbamoil- y tiocarbamoil-aminoalquil-9a-aza-9-desoxo-9-dihidro-9a-homoeritromicina A y 3-O-decladinosil-9a-aza-9-desoxo-9-dihidro-9a-homoeritromicina A que tienen actividad antimalárica. Más particularmente, la invención se refiere a los compuestos 9a-N'-sustituido-carbamoil- y tiocarbamoil- β -aminoetil- o - γ -aminopropil-9a-aza-9-desoxo-9-dihidro-9a-homoeritromicina A y 3-O-decladinosil-9a-aza-9-desoxo-9-dihidro-9a-homoeritromicina A, al método de preparación y a su uso.

Antecedentes de la invención

La malaria es una infección grave. De 200 a 300 millones de personas se infectan de malaria y de dos a tres millones de personas mueren por malaria cada año. La enfermedad es causada por un parásito (un protozoo del género *Plasmodia*), que se transmite por la hembra del mosquito *Anopheles*. Hay cuatro parásitos que pueden afectar a los seres humanos, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Se distingue entre *Malaria tropica* (causada por *Plasmodium falciparum*), *Malaria tertiana* (causada por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale*) y *Malaria quar-tana* (causada por *Plasmodium malariae*). La *Malaria tropica* es la forma más grave de la enfermedad y se caracteriza por síntomas constitucionales graves y algunas veces causa la muerte.

La malaria se caracteriza por ataques de escalofríos, fiebre y sudoración, que se producen a intervalos que dependen del tiempo requerido para el desarrollo de una nueva generación de parásitos en el cuerpo. Después de la recuperación del ataque agudo, la enfermedad tiende a hacerse crónica, con recaídas ocasionales. La enfermedad es dominante en las áreas tropicales y subtropicales del mundo incluyendo la región amazónica de Brasil, Este y Sur de África y Sudeste de Asia. La aparición de un parásito de la malaria resistente a la cloroquina, que es un fármaco usado ampliamente como una panacea de la malaria, se ha convertido en un problema serio y, por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar un remedio eficaz. También, los intentos para desarrollar una vacuna contra la malaria han fallado. Esto hace que exista una urgente necesidad de encontrar un enfoque alternativo basado en fármacos para tratar la malaria.

Se han desarrollado fármacos de diversas clases químicas, tales como cloroquina, mefloquina, halofantrina y artemisinina, atovaquona/proguanil (MalaroneTM), doxiciclina y primaquina, para el tratamiento de la malaria. Sin embargo, aunque los fármacos son marginalmente satisfactorios contra algunas cepas de malaria, la mayoría de las cepas de malaria parecen haber desarrollado resistencia no sólo a fármacos individuales, sino también a múltiples combinaciones de fármacos. Fármacos que funcionaron inicialmente, se han vuelto totalmente ineficaces después de un periodo de tiempo. Un periodo de remisión inicial a menudo va seguido de un periodo durante el cual nada parece ser eficaz contra la enfermedad. Esto se conoce como resistencia a múltiples fármacos y supone un problema en los esfuerzos por desarrollar fármacos antimaláricos. Un parásito de la malaria que responde inicialmente al tratamiento con uno o más fármacos se convierte en resistente al tratamiento no sólo cuando se utilizan los fármacos usados previamente, sino muchos otros fármacos antimaláricos. Esto subraya adicionalmente la urgente necesidad de encontrar nuevos compuestos que muestren una buena eficacia contra la malaria y una toxicidad mínima.

En los últimos años, varios informes han indicado que los macrólidos se pueden utilizar como agentes profilácticos y como agentes terapéuticos contra la malaria. La midecamycinina se estudió en 1989 en dos modelos infecciosos usando *Plasmodium berghei* y *Plasmodium yoelii nigeriensis* (ratón) y *Plasmodium cynomolgi* (mono rhesus) [S. K. Puri and G. P. Dutti, *Chemoterap.* **35** (1989) 187]. En los dos modelos de ratón fue activo el macrólido midecamycinina. Las dosis para la infección por *Plasmodium berghei* fueron significativamente menores que para *Plasmodium yoelii nigeriensis*. En el modelo de mono, no se observó eficacia. En otras investigaciones, el modelo animal se expuso a azitromicina [S. K. Puri and N. Singh, *Exp. Parasitol.* **94** (2000) 8]. El régimen de dosificación de 25-50 mg/kg refleja la misma dosis usada para el tratamiento antibacteriano. La azitromicina funcionó en dosis profiláctica y terapéutica y, a diferencia de la midecamycinina, la azitromicina también fue activa en el modelo de mono.

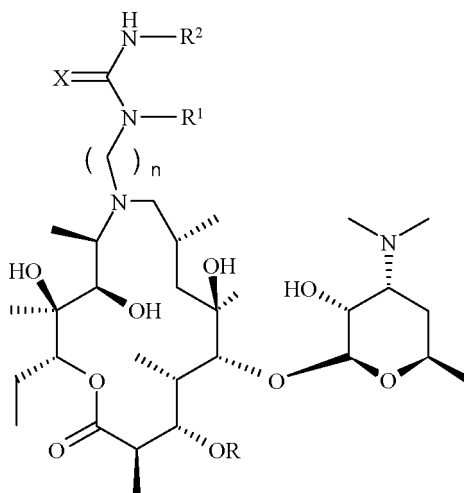
La eficacia de la azitromicina en el tratamiento de las infecciones de malaria se estudió en Gambia [S. T. Sadiq *et al.*, *Lancet* 1995 30, 346,881]. También se examinaron los signos de profilaxis de malaria o los efectos terapéuticos en niños sometidos a terapia para tracoma (la azitromicina es muy eficaz contra *C. trachomatis*). Una clara mejora de los diversos indicadores de la infección de malaria dio a entender un beneficio terapéutico significativo de la azitromicina. La eficacia profiláctica de la azitromicina fue confirmada en Kenya [S. L. Anderson *et al.*, *Ann. Intern. Med.* **123**, 771]. Se consiguió una protección significativa en voluntarios adultos con una mejor profilaxis por medio del uso de un esquema de dosificación diario de 250 mg frente a un régimen semanal de 1000 mg. Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo con azitromicina en Irian Jaya en Indonesia [W. R. Taylor *et al.*, *Clin. Infect. Dis.* **28** (1999) 522], la eficacia profiláctica en pacientes no inmunes tratados con azitromicina fue de 71,6% para *Plasmodium falciparum* y de 98,9% para *Plasmodium vivax* en comparación con los controles.

65 **Sumario de la invención**

El alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

ES 2 344 518 T3

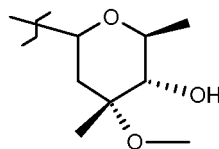
Nuevos compuestos 9a-N'-sustituido-carbamoil- y tiocarbamoil- β -aminoetil- o - γ -aminopropil-9a-aza-9-desoxo-9-dihidro-9a-homoeritromicina A y 3-O-decladinosil-9a-aza-9-desoxo-9-dihidro-9a-homoeritromicina A representados por la fórmula (I):



(I)

en la que

R representa H o un grupo cladinosilo de la fórmula (II)



(II)

R¹ representa H, β -cianoetilo, β -amidoetilo o β -(alcoxi C₁₋₄-carbonil)etilo;

R² representa

a) alquilo C₁₋₁₂, donde el alquilo C₁₋₁₂ está

ininterrumpido o interrumpido por 1-3 grupos radicales bivalentes seleccionados de -O-, -S- y -N(R³)-; y/o

es lineal o ramificado, y está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno (preferiblemente fluoro, cloro o bromo); OH; NH₂; N-(alquilo C₁₋₄)-amino (preferiblemente N-metilamino o N-etilamino); N,N-di-(alquilo C₁₋₄)-amino (preferiblemente dimetilamino, dietilamino o di-isopropilamino); CN, NO₂; C(O)O-alquilo C₁₋₄-arilo, (alquilo C₁₋₄)tio; un carbociclo de C₃₋₁₄ miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ sin sustituir (preferiblemente metilo o etilo) o sustituido con 1 a 3 halógenos (preferiblemente trifluorometilo), O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, S(alquilo C₁₋₄) (preferiblemente tiometilo), O(cicloalquilo C₃₋₆), O(alquilo C₁₋₄-arilo), alquilo C₁₋₄-ciano, C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)alquilo C₁₋₄-arilo, C(O)Oalquilo C₁₋₄-arilo, NO₂, diazoarilo, anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente *p*-sulfopiperazilo), alquilo C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄-O-C(O)-NR³; un heterociclo de C₃₋₁₄ miembros saturado, insaturado o aromático que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno, azufre, opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ sin sustituir (preferiblemente metilo o etilo) o sustituido con 1 a 3 halógenos (preferiblemente trifluorometilo), O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, S(alquilo C₁₋₄) (preferiblemente tiometilo), O(cicloalquilo C₃₋₆), O(alquilo C₁₋₄-arilo), alquilo C₁₋₄-ciano, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄-arilo; alquilo C₁₋₄-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)alquilo C₁₋₄-arilo, NO₂, diazoarilo, anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente *p*-sulfopiperazilo), alquilo C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄-O-C(O)-NR³; o

ES 2 344 518 T3

b) alqueno C_{2-6} que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; CN; NO_2 ; OH; NH_2 ; N-(alquil C_1-C_4)-amino (preferiblemente N-metilamino o N-etilamino); N,N-di(alquil C_1-C_4)-amino (preferiblemente dimetilamino, dietilamino o diisopropilamino); arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o

c) carbociclo de C_{3-14} miembros que está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; OH; CN; alquilo C_{1-4} sin sustituir (preferiblemente metilo o etilo) o sustituido con 1 a 3 halógenos (preferiblemente trifluorometilo) o grupo CN; O(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; ariloxi, S(alquilo C_1-C_4) (preferiblemente tiometilo); O(cicloalquilo C_{3-6}); O(alquil C_{1-4} -arilo); C(O)alquilo C_{1-4} ; C(O)Oalquil C_{1-4} -arilo; alquiloxi C_{1-4} -carbonilo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C(O)alquil C_{1-4} -arilo; NO_2 ; N-(alquil C_1-C_4)-amino (preferiblemente N-metilamino o N-etilamino); N,N-di(alquil C_1-C_4)-amino (preferiblemente dimetilamino, dietilamino o diisopropilamino), diazoarilo; anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente *p*-sulfopiperazilo); alquil C_{1-4} -C(O)-O-alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -O-C(O)-NR³; o

d) heterociclo saturado, insaturado o aromático de C_{3-14} miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno, azufre, opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; CN; alquilo C_{1-4} sin sustituir (preferiblemente metilo o etilo) o sustituido con 1 a 3 halógenos (preferiblemente trifluorometilo); O(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; ariloxi, S(alquilo C_1-C_4) (preferiblemente tiometilo); O(cicloalquilo C_{3-6}); O(alquil C_{1-4} -arilo); alquil C_{1-4} -ciano; C(O)alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} -carbonilo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C(O)alquil C_{1-4} -arilo; C(O)Oalquil C_{1-4} -arilo; NO_2 ; diazoarilo; anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros; anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente *p*-sulfopiperazilo); alquil C_{1-4} -C(O)-O-alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -O-C(O)-NR³;

e) C(O)arilo;

R³ representa H o alquilo C_{1-4} ;

X representa O o S; y

n es 2 o 3;

donde carbociclo de C_{3-14} miembros significa cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado, o aromático, condensado o con puente, reconociendo que los anillos con cierto número de miembros no pueden ser bicíclicos ni tricíclicos, y que cuando el anillo tiene puente, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente;

o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que cuando R¹ es H o β -cianoetilo y n es 3, R² no puede ser:

alquilo C_{1-4} lineal o ramificado ininterrumpido y sin sustituir;

-(CH₂)_m-Ar donde m es 1-3 y donde Ar es un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico condensado de C_{3-10} miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, O(alquilo C_{1-4}) sin sustituir o alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos;

-(CH₂)_m-Ar donde m es 0 y donde Ar es un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico condensado de C_{3-10} miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, O(alquilo C_{1-4}) sin sustituir o alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos; o

etoxicarbonilmetilo.

La presente invención se refiere también a las sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I y a las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula I.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar las enfermedades maláricas. Además, los nuevos compuestos de la presente invención presentan buena eficacia frente a los plasmodios, especialmente frente a las especies de plasmodios multirresistentes.

La presente invención se refiere también a composiciones que contienen uno o más de los compuestos mencionados en una cantidad eficaz para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la malaria en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

La presente invención se refiere también al uso de los compuestos de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para la profilaxis de la malaria o el tratamiento de sujetos expuestos a los parásitos de la malaria.

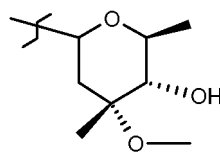
Esta invención describe también composiciones que contienen uno o más de los compuestos mencionados en una cantidad eficaz para prevenir o combatir la malaria; y

La presente invención se refiere también al uso de los compuestos de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para prevenir o combatir la malaria.

Descripción detallada de la invención

En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (I), en la que

R representa H o un grupo cladinósilo de la fórmula (II)



(II)

R¹ representa H, β -cianoetilo, β -amidoetilo o β -(alcoxi C₁₋₄-carbonil)etilo;

R² representa

a) alquilo C₁₋₁₂, donde el alquilo C₁₋₁₂ es lineal o ramificado, y está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno, N,N-di(alquil C_{1-C₄})-amino, C(O)Oalquil C₁₋₄-arilo, (alquil C_{1-C₄})tio o; fenilo, naftilo, furilo, cicloalquilo, tiofenilo, 3,4-metilendioxfenilo, morfolinilo, o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos, O(alquilo C₁₋₄), O(cicloalquilo C₃₋₆), O(alquil C₁₋₄-arilo), C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)alquil C₁₋₄-arilo, C(O)Oalquil C₁₋₄-arilo;

b) un alquenilo C₂₋₆ sin sustituir; o

c) cicloalquilo C₁₋₁₂, adamantilo, norbornilo, norbornenilo, fenilo, indanilo, o naftilo; cualquiera de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; CN; alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos o grupo CN; O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; S(alquilo C_{1-C₄}); O(cicloalquilo C₃₋₆); O(alquil C₁₋₄-arilo); C(O)alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄-carbonilo; arilo; heteroarilo; NO₂; N,N-di(alquil C_{1-C₄})-amino, diazoarilo; y piperidinilsulfonamido; o

d) dihidrobenzofuranilo, alquilen C₁₋₃-dioxifenilo, benzopiraniilo, furilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiadiazolilo, tetrahidrobenzotiofenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos; alquilo C₁₋₄-carbonilo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C(O)Oalquil C₁₋₄-arilo; o fenoxi;

e) C(O)arilo;

X representa O o S; y

n es 2 o 3;

o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que cuando R¹ es H o β -cianoetilo y n es 3, R² no puede ser:

alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado ininterrumpido y sin sustituir;

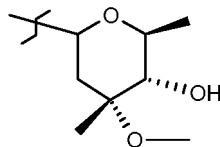
-(CH₂)_m-Ar donde m es 1-3 y donde Ar es un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico condensado de C₃₋₁₀ miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, O(alquilo C₁₋₄) sin sustituir o alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos; o

-(CH₂)_m-Ar donde m es 0 y donde Ar es un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico condensado de C₃₋₁₀ miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, O(alquilo C₁₋₄) sin sustituir o alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos.

ES 2 344 518 T3

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (I) en la que

R representa H o un grupo cladinosilo de la fórmula (II)



(II)

R¹ representa H, β -cianoetilo, β -amidoetilo o β -(alcoxi C₁₋₄-carbonil)etilo;

R² representa

a) 3-fenilpropilo, b-feniletilo, etoxycarbonilmetilo, isopropilo, 1-(1-naftil)-etilo, *t*-butilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, bencilo, 2-furilmetilo, 4-metoxibencilo, ciclohexilmetilo, etilo, 2-(2-metil-5,5-dimetil)-pentilo, 2-(2-tiofenil)-etilo, 3-tiometilpropilo, 3,4-metilendioxifenilmetilo, N-morfoliniletilo, N-morfolinilpropilo, tritilo, N-piperidiniletilo, 3-dietilaminopropilo, difenilmetilo, 3-cloropropilo, isobutilo; o

b) 2-propenilo; o

c) ciclopentilo, ciclopropilo, ciclododecilo, norbornilo, norbornenilo, 2-benciloxiciclohexilo, adamantilo, fenilo, 1-naftilo, 4-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-naftilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cianofenilo, ciclohexilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-metil-5-fluorofenilo, 4-cianometilfenilo, indanilo, 4-acetilfenilo, 2-fenilfenilo, 3-tiometilfenilo, 3,5-dimetoxycarbonilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-ciclopentoxi-4-metoxifenilo, 4-benciloxifenilo, 2-etilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-nitrofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-metoxi-4-nitrofenilo, etoxycarbonilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-fenilazofenilo, 4-dietilaminofenilo, 3-nitrofenilo, 3-cloro-4-trifluorometilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-diazolilfenilo, 4-piperidilsulfonamidofenilo, 1-(4-dimetilamino)-naftilo, 4-isopropilfenilo, 4-difluorometoxifenilo, o 2-metoxi-5-fenilfenilo; o

d) 3,4-metilendioxifenilo, 6-fluorobenzo-1,3-piranilo, dihidrobenzofuranilo, 3,4-propilendioxifenilo, 3-(2-trifluorometil-5-metil)-furilo, 4-(3,5-dimetil)-isoxazol, 4-(3-fenil-5-metil)-isoxazol, benciloxicarbonilpiperidinilo, 4-(2,6-dicloro)-piridinilo, 2-tiofenilo, benzotiadiazolilo, 3-(2-metoxycarbonil)-tiofenilo, 2-(3-metoxycarbonil)-tetrahidrobenzo-tiofenilo, piridinilo, 5-(2-morfolinil)-piridinilo, 5-(2-fenoxi)-piridinilo; o

e) C(O)arilo;

X representa O o S; y

n es 2 o 3;

o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que cuando R¹ es H o β -cianoetilo y n es 3, R² no puede ser:

alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado ininterrumpido y sin sustituir;

-(CH₂)_m-Ar donde m es 1-3 y donde Ar es un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico condensado de C₃₋₁₀ miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, O(alquilo C₁₋₄) sin sustituir o alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos;

-(CH₂)_m-Ar donde m es 0 y donde Ar es un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico condensado de C₃₋₁₀ miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, O(alquilo C₁₋₄) sin sustituir o alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos o;

etoxycarbonilmetilo.

Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos de los Ejemplos 1 a 203 y sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables.

La expresión “farmacéuticamente aceptable”, cuando se usa en relación con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerables y que generalmente no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Preferiblemente, como se usa en la presente memoria, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o del estado o indicado en la Farmacopea de Estados Unidos o en otra farmacopea reconocida generalmente para uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos.

El término “vehículo” aplicado a las composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de petróleo, los de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite mineral, aceite de sésamo. Sin embargo, puesto que la memantina es muy soluble, se prefieren las soluciones acuosas. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin, 18th Edition. Se prefieren particularmente para la presente invención los vehículos adecuados para la liberación inmediata, es decir, la liberación de la mayor parte o de todo el ingrediente activo en un breve periodo de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y que hacen posible la absorción rápida del fármaco.

La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable”, como se usa en esta memoria, se refiere a cualquier sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un éster, de un compuesto de la invención, que después de la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la invención, o un metabolito activo o resto del mismo. Dichos derivados pueden ser reconocidos por los especialistas en la técnica, sin experimentación excesiva. Sin embargo, se hace referencia a lo indicado en Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora a la presente memoria como referencia, para ampliar la enseñanza sobre dichos derivados. Los derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son las sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres fosfato. Los derivados farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos son las sales, solvatos y ésteres. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferidos son las sales y ésteres.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y/o se pueden administrar como una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión sobre sales adecuadas véase Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente usando un ácido deseado. La sal puede precipitar en el seno de la solución y ser recogida por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. Por ejemplo, se puede añadir una solución acuosa de un ácido tal como ácido clorhídrico a una suspensión acuosa de un compuesto de la fórmula (I) y la mezcla resultante se puede evaporar a sequedad (liofilizar) para obtener la sal de adición de ácido en forma de un sólido. Como alternativa, un compuesto de la fórmula (I) se puede disolver en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol tal como isopropanol, y el ácido se puede añadir en el mismo disolvente o en otro disolvente adecuado. La sal de adición de ácido resultante se puede precipitar después directamente o mediante la adición de un disolvente menos polar tal como éter diisopropílico o hexano, y se puede aislar por filtración.

Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos que forman sales no tóxicas y son ejemplos el hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, trifluoroacetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, formiato, gluconato, succinato, piruvato, oxalato, oxaloacetato, trifluoroacetato, sacarato, benzoato, alquil o arilsulfonatos (por ejemplo, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato o *p*-toluenosulfonato) e isetionato. Los ejemplos representativos incluyen sales trifluoroacetato y formiato, por ejemplo las sales bis o tris trifluoroacetato y las sales mono o diformiato, en particular la sal tris o bis trifluoroacetato y la sal monoformiato.

Los compuestos de la invención pueden tener tanto un centro básico como un centro ácido y por lo tanto pueden estar en forma de iones híbridos.

Los especialistas en materia de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se les hace reaccionar o en los que precipitan o se cristalizan. Estos complejos se conocen como “solvatos”. Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un “hidrato”. Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención. Las sales del compuesto de la fórmula (I) pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos) y la invención también incluye todos estos solvatos.

Las referencias de aquí en adelante a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen tanto los compuestos de la fórmula (I), como sus sales, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de la fórmula (I) tienen más de un átomo de carbono asimétrico. En la Fórmula general (I) tal como se representa, el enlace con forma de cuña sólida indica que el enlace está por encima del plano del papel. El enlace discontinuo indica que el enlace está por debajo del plano del papel.

Se apreciará que los sustituyentes en el macrórido también pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) pueden existir como enantiómeros individuales o diastereómeros. Todas estas formas isómeras se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo sus mezclas.

La separación de los diaestereoisómeros se puede realizar por técnicas convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C. Se puede preparar también una mezcla estereoisómera del agente a partir de un intermedio correspondiente ópticamente puro o por resolución, tal como H.P.L.C., de la mezcla correspondiente usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas por reacción de la mezcla correspondiente con un ácido o base, adecuados, ópticamente activos, según sea apropiado.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la fórmula (I) pueden existir como polimorfos, los cuales están incluidos en la presente invención.

Los términos “alquilo C₁₋₄” o “alquilo C₁₋₁₂” como se usan aquí, se refieren a radicales hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada que contienen entre uno y cuatro, o uno y doce átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo C₁₋₄ incluyen; metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo; y los ejemplos de radicales alquilo C₁₋₁₂ incluyen radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-hexilo, neopentilo, octilo, decilo y dodecilo.

El término “alquilo sustituido” como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo “alquilo C₁₋₄” o “alquilo C₁₋₁₂” como se ha definido previamente, sustituido con reemplazamiento independiente de uno, dos, o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, pero sin limitarse a ellos: halógeno (preferiblemente fluoro, cloro o bromo); OH; NH₂; N-(alquil C₁₋₄)-amino (preferiblemente N-metilamino o N-etilamino); N,N-di(alquil C₁₋₄)-amino (preferiblemente dimetilamino, dietilamino o di-isopropilamino); CN, NO₂; C(O)O-alquil C₁₋₄-arilo; un carbociclo de C₃₋₁₄ miembros, saturado, insaturado o aromático, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ sin sustituir (preferiblemente metilo o etilo) o sustituido con 1 a 3 halógenos (preferiblemente trifluorometilo), O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, S(alquilo C₁₋₄) (preferiblemente tiometilo), O(cicloalquilo C₃₋₆), O(alquil C₁₋₄-arilo), alquil C₁₋₄-ciano, C(O)alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)alquil C₁₋₄-arilo, C(O)Oalquil C₁₋₄-arilo, NO₂, diazoarilo, anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente *p*-sulfopiperazilo), alquil C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-C(O)-NR³; un heterociclo de C₃₋₁₄ miembros saturado, insaturado o aromático que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno, azufre, opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ sin sustituir (preferiblemente metilo o etilo) o sustituido con 1 a 3 halógenos (preferiblemente trifluorometilo), O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, S(alquilo C₁₋₄) (preferiblemente tiometilo), O(cicloalquilo C₃₋₆), O(alquil C₁₋₄-arilo), alquil C₁₋₄-ciano, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquil C₁₋₄-arilo; alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)alquil C₁₋₄-arilo, NO₂, diazoarilo, anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente *p*-sulfopiperazilo), alquil C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-C(O)-NR³;

El término “alquenilo C₂₋₆” como se usa aquí, indica un grupo monovalente derivado del resto hidrocarburo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la separación de un sólo átomo de hidrógeno. Los grupos alquenilo incluyen por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo.

El término “alquenilo C₂₋₆ sustituido”, como se usa aquí, se refiere a un grupo “alquenilo C₂₋₆” como se ha definido previamente, sustituido por el reemplazamiento independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen halógeno; CN; NO₂; OH; NH₂; N-(alquil C₁₋₄)-amino (preferiblemente N-metilamino o N-etilamino); N,N-di(alquil C₁₋₄)-amino (preferiblemente dimetilamino, dietilamino o di-isopropilamino); arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido.

El término “alcoxi”, como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₅ de cadena lineal o ramificada, como se ha definido previamente, unido al resto molecular parental por medio de un átomo de oxígeno, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, grupo alcoxi C₁₋₄ quiere decir un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 4, átomos de carbono. Ejemplos de “alcoxi” como se usa aquí incluyen metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi y 2-metilprop-2-oxi.

El término “halógeno” se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa aquí, “carbociclo” o “anillo carbocíclico” pretende significar, a menos que se especifique otra cosa, cualquier anillo estable monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado, o aromático, reconociendo que los anillos con cierto número de miembros no pueden ser bicíclicos ni tricíclicos, por ejemplo, un anillo de 3 miembros sólo puede ser un anillo monocíclico. Ejemplos de tales carbociclos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclododecanilo, ciclooctadienilo, [3.3. 0] biciclooctano, [4.3. 0] biciclonoanano, [4.4. 0] biciclodecano, [2.2. 2] biciclooctano, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, y tetrahidronaftilo. Como se ha indicado antes, los anillos con puente (por ejemplo, adamantano, biciclo[2.2.1]heptano) y los anillos condensados (por ejemplo, tetrahidronaftaleno, naftaleno, indano, antraceno, fluoreno) están incluidos también en la definición de carbociclo. Un anillo puente se produce cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos tienen uno o dos átomos de carbono. Se debe observar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene un puente los sustituyentes indicados para el anillo pueden estar presentes también en el puente.

El término “carbociclo sustituido”, como se usa aquí, se refiere a un grupo carbociclo, como se ha definido previamente, sustituido por el reemplazamiento independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen halógeno; OH; CN; alquilo C₁₋₄ sin sustituir (preferiblemente metilo o etilo) o sustituido con 1 a 3 halógenos (preferiblemente trifluorometilo) o grupo CN; O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; S(alquilo C₁₋₄) (preferiblemente tiometilo); O(cicloalquilo C₃₋₆); O(alquil C₁₋₄-arilo); C(O)alquilo C₁₋₄; C(O)Oalquil C₁₋₄-arilo; alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C(O)alquil C₁₋₄-arilo; NO₂; diazoarilo; anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente *p*-sulfopiperazilo); alquil C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-C(O)-NR³.

El término “arilo”, como se usa en esta memoria, se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene uno, dos o tres anillos aromáticos incluyendo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, idenilo y antracenilo.

El término “alquilarilo” como se usa aquí, se refiere a un alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo arilo. Los ejemplos incluyen bencilo y fenetilo.

Como se usa en esta memoria, el término “heterociclo” significa, a menos que se indique otra cosa, un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 miembros (reconociendo que los anillos con cierto número de miembros no pueden ser bicíclicos ni tricíclicos, por ejemplo, un anillo de 3 miembros sólo puede ser un anillo monocíclico), cualquiera de los cuales es saturado, insaturado, o aromático, y consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos en el anillo, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre, e incluyendo cualquier grupo bicíclico o tricíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un segundo anillo (por ejemplo, un anillo de benceno). Cuando se incluye un átomo de nitrógeno en el anillo, éste es N o NH, dependiendo de si está unido o no a un doble enlace en el anillo (es decir, si es necesario está presente un hidrógeno para mantener la tri-valencia del átomo de nitrógeno). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR³ donde R³ es H o alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en esta memoria pueden estar sustituidos sobre un carbono o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Los anillos con puente están incluidos también en la definición de heterociclo. Un anillo puente se produce cuando uno o más átomos (esto es, C, O, N, o S) se unen a dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo carbono-nitrógeno (por ejemplo quinuclidinilo). Se debe observar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene un puente los sustituyentes indicados para el anillo pueden estar presentes también en el puente. Se incluyen también los anillos condensados (por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, fenotiazinilo, acridinilo o fenoxazinilo).

El término “heterociclo sustituido”, como se usa aquí, se refiere a un grupo heterociclo, como se ha definido previamente, sustituido por el reemplazamiento independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen halógeno; CN; alquilo C₁₋₄ sin sustituir (preferiblemente metilo o etilo) o sustituido con 1 a 3 halógenos (preferiblemente trifluorometilo); O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; S(alquilo C₁₋₄) (preferiblemente tiometilo); O(cicloalquilo C₃₋₆); O(alquil C₁₋₄-arilo); alquil C₁₋₄-ciano; C(O)alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C(O)alquil C₁₋₄-arilo; C(O)O-alquil C₁₋₄-arilo; NO₂; diazoarilo; anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros; anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros (preferiblemente *p*-sulfopiperazilo); alquil C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-C(O)-NR³.

Como se usa aquí, el término “heterociclo aromático” o “heteroarilo” pretende indicar un anillo monocíclico o bicíclico aromático, estable, de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros (reconociendo que los anillos con cierto número de miembros no pueden ser aromáticos bicíclicos, por ejemplo, un anillo de 5 miembros sólo puede ser un anillo aromático monocíclico), que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. En el caso de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos, sólo es necesario que sea aromático uno de los dos anillos (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque pueden serlo los dos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo puede estar también condensado o con puente como se ha definido anteriormente para los heterociclos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR³ donde R³ es H o alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente).

Ejemplos de heterociclos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo-tiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,3]dioxanilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, bencimidazolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidi-

nilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo.

El término “alcoxicarbonilo” representa un grupo éster, esto es, un grupo alcoxi, unido al resto molecular parental por medio de un grupo carbonilo tal como metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

El término “alcohol inferior”, como se usa aquí, se refiere a un alcohol C₁₋₄, tal como por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y *t*-butanol.

El término “tratar” o “tratamiento” de la malaria incluye

prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos de la malaria que se desarrollan en un mamífero que ha estado en contacto con el parásito,

inhibir la malaria, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la malaria o una recaída de la misma o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o

aliviar o atenuar uno o más de los síntomas clínicos o subclínicos de la malaria.

El efecto beneficioso en un sujeto a ser tratado o es estadísticamente significativo o es al menos perceptible para el paciente o para el médico.

El “tratamiento profiláctico” de la malaria incluye el tratamiento de sujetos con riesgo de desarrollar la malaria. Esto incluye el tratamiento de sujetos que se han expuesto a mosquitos portadores de la malaria, el tratamiento de sujetos que pretenden viajar a un país donde la malaria es endémica y el tratamiento de sujetos que, por otras razones, tienen riesgo de exposición a los mosquitos portadores de la malaria.

“Terapia de mantenimiento” es la terapia durante una fase de la malaria después de la fase aguda, en la que se alcanza la remisión del parásito (total o parcial) de uno o más síntomas de la enfermedad hasta el siguiente brote de la enfermedad. Los parásitos *Plasmodium vivax* y *P. ovale* tienen fases latentes en el hígado que pueden permanecer latentes durante años. La terapia de mantenimiento para estas cepas es particularmente importante. Las marcas características de la fase aguda incluyen síntomas tales como escalofríos y fiebre.

“Sujeto” se refiere a un animal, que es preferiblemente un mamífero y más preferiblemente un ser humano o un animal doméstico o un animal que sirve como modelo de una enfermedad (por ejemplo, ratón, mono, etc.). Lo más preferiblemente, el sujeto es un ser humano. Como se usa en la presente memoria, el término paciente se usa como sinónimo de sujeto.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para el tratamiento de un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará en función del compuesto, la enfermedad y su gravedad y de la edad, peso, estado físico y capacidad de respuesta del mamífero a ser tratado.

50 Composiciones farmacéuticas

Aunque es posible que, para uso en los métodos de la invención, un compuesto de la fórmula I se pueda administrar como la sustancia a granel, es preferible presentar el ingrediente activo en una formulación farmacéutica, por ejemplo, en la que el agente esté mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional.

El término “vehículo” se refiere a un diluyente, excipiente y/o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener combinaciones de más de un vehículo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de petróleo, los de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite mineral y aceite de sésamo. Preferiblemente se emplean como vehículos el agua o soluciones salinas acuosas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin, 18th Edition. La elección del vehículo farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la vía de administración propuesta y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además del vehículo, cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento y/o agente solubilizante adecuado.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es seguro, no tóxico y que no es indeseable biológicamente ni de otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente solicitud, incluye tanto uno como más de uno de estos excipientes.

Se apreciará que las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden estar en forma de suspensiones, cápsulas o comprimidos para administración por vía oral, parenteral, transdérmica, inhalación, sublingual, tópica, mediante implantes, nasal o entérica (u otra administración en la mucosa), que se pueden formular de la manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Puede haber diferentes requisitos de composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de administración. Debe entenderse que no es necesario que todos los compuestos se administren por la misma vía. Análogamente, si la composición comprende más de un componente activo, entonces esos componentes se pueden administrar por la misma vía o por vías diferentes. A modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para ser administrada usando una minibomba o a través de la mucosa, por ejemplo, como una pulverización nasal o aerosol para inhalación o una solución que se puede ingerir, o por vía parenteral, en la que la composición se formula en una forma inyectable, para administración, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Como alternativa, la formulación se puede diseñar para administración por múltiples vías.

La presente invención se refiere además a formulaciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales, mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser líquidos que son adecuados para administración oral, a través de la mucosa y/o parenteral, por ejemplo, gotas, jarabes, soluciones, soluciones inyectables que están listas para el uso o que se preparan por medio de la dilución de un producto liofilizado, pero preferiblemente son sólidos o semisólidos, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, pelets, pesarios, supositorios, cremas, ungüentos, geles, pomadas; o soluciones, suspensiones, emulsiones, u otras formas adecuadas para la administración por vía transdérmica o por inhalación.

Los compuestos de la invención se pueden administrar para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, por pulsos o controlada.

Las composiciones orales más preferidas son comprimidos o cápsulas de liberación lenta, retardada o localizada (por ejemplo, liberación entérica, especialmente colónica). Este perfil de liberación se puede conseguir, mediante el uso de un recubrimiento resistente a las condiciones dentro del estómago, pero que libera el contenido en el colon o en otras partes del tracto gastrointestinal donde se ha identificado un sitio de lesión o de inflamación. O se puede conseguir una liberación retardada por medio de un recubrimiento que simplemente se disgrega lentamente. O se pueden combinar los dos perfiles (liberación retardada y localizada) en una sola formulación por medio de la elección de uno o más recubrimientos apropiados y otros excipientes. Estas formulaciones constituyen una característica adicional de la presente invención.

Las composiciones adecuadas para formulaciones de liberación retardada o localizada y/o para formulaciones orales con recubrimiento entérico incluyen formulaciones de comprimidos recubiertos con película hecha de materiales que son resistentes al agua, sensibles al pH, que se digieren o emulsionan por los jugos intestinales o que desaparecen a una velocidad lenta pero regular cuando se humedecen. Los materiales de recubrimiento adecuados incluyen, hidroxipropil metilcelulosa, etil celulosa, acetato ftalato de celulosa, poli(acetatoftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, polímeros de ácido metacrílico y sus ésteres, y combinaciones de los mismos. Se pueden usar plastificantes tales como, polietilenglicol, ftalato de dibutilo, triacetina y aceite de ricino. También se puede usar un pigmento para colorear la película. Los supositorios se preparan usando vehículos tales como manteca de cacao, bases de supositorios tales como Suppocire C y Suppocire NA50 (suministrados por Gattefossé Deutschland GmbH, D-Weil am Rhein, Alemania) y otros excipientes de tipo Suppocire obtenidos por interesterificación de aceite de palma hidrogenado y aceite de semilla de palma (triglicéridos C8-C18), esterificación de glicerol y ácidos grasos específicos, o glicéridos poliglicosilados y whitepsol (derivados de aceites vegetales hidrogenados con aditivos). Los enemas se formulan usando el compuesto activo apropiado de acuerdo con la presente invención y disolventes o excipientes para suspensiones. Las suspensiones se producen utilizando compuestos micronizados, y un vehículo apropiado que contiene agentes estabilizantes de la suspensión, espesantes y emulsionantes tales como carboximetilcelulosa y sus sales, ácido poliacrílico y sus sales, polímeros de carboxivinilo y sus sales, ácido alginico y sus sales, alginato de propilenglicol, chitosán, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de N-vinilacetamida, poli(metacrilato de vinilo), polietilenglicol, plurónico, gelatina, copolímero de metilvinil éter-anhídrido maleico, almidón soluble, pululano y un copolímero de acrilato de metilo y acrilato de 2-etilhexil lecitina, derivados de lecitina, ésteres de ácidos grasos y propilenglicol, ésteres de ácidos grasos y glicerina, ésteres de ácidos grasos y sorbitán, ésteres de ácidos grasos y polioxietilen-sorbitán, ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol, aceite de ricino hidratado polioxietilenado, éteres de polioxietilen-alquilo, y plurónico y un sistema tampón apropiado en el intervalo de pH de 6,5 a 8. Es adecuado el uso de conservantes y agentes enmascarantes. El diámetro medio de las partículas micronizadas puede estar entre 1 y 20 micrómetros, o puede ser inferior a 1 micrómetro. También se pueden incorporar los compuestos en la formulación usando sus formas salinas solubles en agua.

Como alternativa, se pueden incorporar materiales en la matriz del comprimido por ejemplo hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa o polímeros de ésteres del ácido acrílico y metacrílico. Estos últimos materiales también se pueden aplicar a los comprimidos mediante recubrimiento por compresión.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mezclando una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia activa con un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede tener formas diferentes, dependiendo del modo de administración. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando excipientes farmacéuticos y métodos de preparación convencionales. Las formas para administración oral pueden ser cápsulas, polvos o comprimidos a los que se pueden añadir vehículos sólidos habituales incluyendo lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de 10 magnesio, fosfato dicálcico, manitol, así como excipientes orales líquidos habituales incluyendo etanol, glicerol, y agua. Todos los excipientes se pueden mezclar con agentes disgregantes, disolventes, agentes de granulación, humectantes y aglutinantes. Cuando se usa un vehículo sólido para la preparación de composiciones orales (por ejemplo, almidón, azúcar, caolín, aglutinantes, agentes disgregantes) la preparación puede estar en forma de polvo, cápsulas que contienen gránulos o partículas recubiertas, comprimidos, cápsulas de gelatina dura, o gránulos, y la cantidad del 15 vehículo sólido puede variar (entre 1 mg y 1 g). Los comprimidos y las cápsulas son las formas de composición oral preferidas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto, incluyendo, por ejemplo, una solución, una suspensión, o 20 una emulsión. Los vehículos líquidos se usan típicamente para preparar soluciones, suspensiones, y emulsiones. Los vehículos líquidos contemplados para uso en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, aceites o grasas farmacéuticamente aceptables, así como mezclas de dos o más de los mismos. El vehículo líquido puede contener otros aditivos adecuados farmacéuticamente aceptables tales como solubilizantes, emulsionantes, nutrientes, tampones, conservantes, agentes de suspensión, 25 agentes espesantes, reguladores de la viscosidad y estabilizantes. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohidroxilados, tales como etanol, y alcoholes polihidroxilados, tales como glicoles. Los aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de semilla de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo y aceite de semilla de algodón. Para la administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Las composiciones de la presente invención también pueden estar en forma 30 de micropartículas, microcápsulas y encapsulados liposomales, así como combinaciones de dos o más de cualquiera de ellos.

Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales útiles en la presente invención incluyen almidón, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, cros- 35 carmelosa sódica, celulosa microcristalina, alginatos, resinas, tensioactivos, composiciones efervescentes, silicatos de aluminio acuosos y polivinilpirrolidona reticulada.

Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales útiles aquí, incluyen goma arábiga; derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa; gelatina, glucosa, dextrosa, xilitol, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, sorbitol, 40 almidón, almidón pre-gelatinizado, goma de tragacanto, resina xantano, alginatos, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol o bentonita.

Los ejemplos de agentes de carga farmacéuticamente aceptables para composiciones orales incluyen, lactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (particularmente celulosa 45 microcristalina), fosfato de calcio dihidratado o anhidro, carbonato de calcio y sulfato de calcio.

Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones de la invención incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de 50 magnesio, oleato de sodio, estearilfumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal.

Los ejemplos de aromatizantes adecuados farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales incluyen, aromas sintéticos y aceites aromáticos naturales tales como extractos de aceites, flores, frutas (por ejemplo, banana, manzana, guinda, melocotón) y combinaciones de los mismos, y aromas similares. Su uso depende de muchos factores, 55 siendo el más importante la aceptabilidad organoléptica para la población que tomará las composiciones farmacéuticas.

Los ejemplos de colorantes adecuados farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales incluyen, colorantes sintéticos y naturales tales como dióxido de titanio, beta-caroteno y extractos de piel de pomelo.

60 Los ejemplos adecuados de edulcorantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales incluyen aspartamo, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, xilitol, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa.

Los ejemplos adecuados de tampones farmacéuticamente aceptables incluyen, ácido cítrico, citrato sódico, bicarbonato sódico, fosfato sódico dibásico, óxido de magnesio, carbonato cálcico e hidróxido de magnesio. 65

Los ejemplos adecuados de tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen, laurilsulfato de sodio y polisorbatos.

Los ejemplos adecuados de conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como disolventes, por ejemplo etanol, propilenglicol, alcohol bencílico, clorobutanol, sales de amonio cuaternario, y parabenos (tal como metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, etc.).

- 5 Los ejemplos adecuados de estabilizantes y antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), tiourea, tocoferol y butil hidroxianisol.

Los compuestos de la invención también se pueden formular, por ejemplo, en forma de supositorios que contienen por ejemplo, bases de supositorios convencionales para uso en medicina humana o veterinaria o en forma de pesarios
10 que contienen por ejemplo, bases de pesario convencionales.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para administración tópica, para uso en medicina humana y veterinaria, en forma de pomadas, cremas, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, champús, polvos (incluyendo polvos para pulverización o para uso externo), pesarios, tampones, pulverizaciones, baños, aerosoles, gotas (por
15 ejemplo, gotas oculares, para el oído o nasales) o formulaciones epicutáneas.

Para aplicación tópica en la piel, el agente de la presente invención se puede formular en forma de una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto, por ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de poli(óxido de etileno)
20 poli(óxido de propileno), cera emulsionante, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Tales composiciones pueden contener también otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como polímeros, aceites, vehículos líquidos, tensioactivos, tampones, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, humectantes, emolientes, colorantes, y aromatizantes.

25 Los ejemplos de polímeros farmacéuticamente aceptables adecuados para dichas composiciones tópicas incluyen, polímeros acrílicos; derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa; polímeros naturales, tales como alginatos, goma de tragacanto, pectina, goma de xantano y citosán.

30 Como se ha indicado, el compuesto de la presente invención se puede administrar por vía intranasal o por inhalación y se suministra convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o en una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente, bomba, pulverizador o nebulizador presurizado con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134ATM) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas
35 adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente, bomba, pulverizador o nebulizador presurizado puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propelente como disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán.

40 Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

45 Para administración tópica por inhalación los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar para uso en medicina humana o veterinaria mediante un nebulizador.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener de 0,01 a 99% en peso por volumen del material activo. Para la administración tópica, por ejemplo, la composición contendrá generalmente 0,01-10%, más preferiblemente 0,01-1% del material activo.

50 Se puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención por métodos conocidos en la técnica. Las cantidades terapéuticamente eficaces dependerán de la edad y del estado fisiológico general del paciente, de la vía de administración y de la formulación farmacéutica usada. También vendrán determinadas por la cepa de parásito de la malaria que haya infectado al sujeto. Las dosis terapéuticas estarán generalmente entre aproximadamente 10 y 2000 mg/día y preferiblemente entre aproximadamente 30 y 1500 mg/día. Se pueden usar otros
55 intervalos, incluyendo, por ejemplo, 50-500 mg/día, 50-300 mg/día y 100-200 mg/día. La cantidad del compuesto requerida para tratamiento profiláctico, denominada dosificación profilácticamente eficaz, es generalmente la misma que la descrita para el tratamiento terapéutico.

60 La administración puede ser una vez al día, dos veces al día, o más a menudo, y se puede disminuir durante la fase de mantenimiento de la enfermedad o trastorno, por ejemplo una vez cada dos o tres días en lugar de cada día o dos veces al día. La dosis y la frecuencia de administración dependerán de los signos clínicos, que confirman el mantenimiento de la fase de remisión, con la reducción o ausencia de al menos uno o más preferiblemente más de un signo clínico de la fase aguda observados por el especialista en la técnica.

65

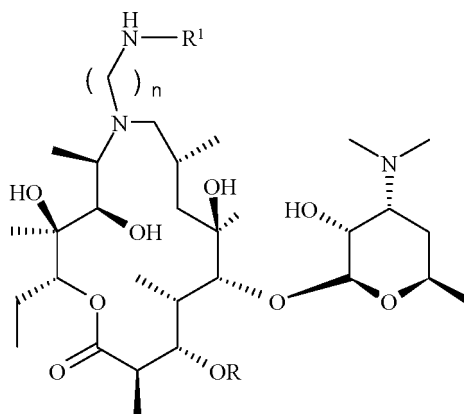
Método de preparación

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar por los métodos generales indicados más adelante, constituyendo dichos métodos un aspecto adicional de la invención. En la siguiente descripción, los grupos X, R, R¹, R², R³ y n tienen los significados definidos para los compuestos de la fórmula (I) a menos que se indique otra cosa.

Los especialistas en la técnica apreciarán que puede ser deseable usar derivados protegidos de los intermedios usados en la preparación de los compuestos de la fórmula (I). La protección y desprotección de los grupos funcionales se pueden realizar por métodos conocidos en la técnica. Los grupos hidroxilo o amino se pueden proteger con cualquier grupo protector de hidroxilo o amino (por ejemplo, como se describe en Green and Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley and Sons, New York, 1999). Los grupos protectores se pueden separar por técnicas convencionales. Por ejemplo, los grupos acilo (tales como grupos alcanóilo, alcóxycarbonilo y ariloílo) se pueden separar por solvolisis (por ejemplo, por hidrólisis en condiciones ácidas o básicas). Los grupos arilmetoxycarbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo) se pueden escindir por hidrogenólisis en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono.

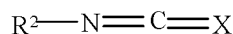
La síntesis del compuesto deseado se completa separando cualquier grupo protector que esté presente en el penúltimo intermedio usando técnicas convencionales, que son bien conocidas para los especialistas en la técnica. Después, el producto final se purifica, cuando sea necesario, usando técnicas convencionales tales como cromatografía sobre gel de sílice, HPLC sobre gel de sílice, o por recristalización.

Los compuestos de la fórmula (I) como se describen aquí y las sales, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (III)



(III)

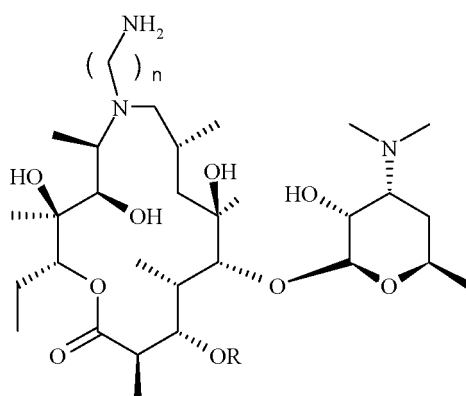
con isocyanatos o tioisocyanatos de la fórmula general (IV),



(IV)

en tolueno, xileno, diclorometano o algún otro disolvente aprótico, a una temperatura de aproximadamente 0° a 110°C.

El compuesto de la fórmula (III), en el que R¹ representa un grupo β-cianoetilo como se describe en esta memoria, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con acrilonitrilo en un disolvente inerte, preferiblemente alcohol inferior (tal como etanol o metanol).



V

El compuesto de la fórmula (III), en el que R^1 representa un grupo β -(alcoxi C_{1-4} -carbonil)etilo como se describe en esta memoria, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con acrilato de alquilo C_{1-4} en un disolvente inerte, preferiblemente alcohol inferior (tal como metanol).

El compuesto de la fórmula (III), en el que R^1 representa un grupo β -amidoetilo como se describe en esta memoria, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (III), en el que R^1 representa un grupo β -(alcoxi C_{1-4} -carbonil)etilo con amoníaco en un disolvente inerte, preferiblemente alcohol inferior (tal como etanol o metanol).

Otro medio adicional por el cual se puede preparar el compuesto de la fórmula (I), en el que R^1 representa un grupo β -amidoetilo y R representa hidrógeno como se describe en esta memoria, es por hidrólisis ácida suave de un compuesto de la fórmula (I), en el que R^1 representa un grupo β -(alcoxi C_{1-4} -carbonil)etilo y R representa un grupo cladinósilo de la fórmula (II), en ácido clorhídrico diluido.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, que también representan un objeto de la presente invención, se obtuvieron por reacción del compuesto de la fórmula (I) con al menos una cantidad equimolar del ácido inorgánico u orgánico correspondiente tal como ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido laurilsulfónico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido etilsuccínico, ácido lactobiónico, ácido oxálico, ácido salicílico y ácidos similares, en un disolvente inerte para la reacción. Las sales de adición se aíslan por evaporación del disolvente o, alternativamente, por filtración después de una precipitación espontánea o una precipitación mediante la adición de un codisolvente no polar.

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen una actividad antimalárica *in vitro*.

Ensayos biológicos

El efecto terapéutico de los compuestos de la presente invención se determinó en los experimentos proporcionados en los ejemplos.

Protocolos de selección *in vitro*

Las selecciones *in vitro* para actividad antimalárica intrínseca se basaron en modificaciones de los procedimientos descritos por Desjardins RE, Canfield CJ, Haynes JD, Chulay JD. (Quantitative assessment of antimalarial activity *in vitro* by a semiautomated microdilution technique. *Antimicrob Agents Chemoter.* 1979 Dec;16(6):710-8.), Chulay JD, Haynes JD, Diggs CL. (*Plasmodium falciparum*: Assessment of *in vitro* growth by [3H]hypoxanthine incorporation. *Exp. Parasitol.* 1983 55:138-146.), y Milhous WK, Weaterly NF, Bowdre JH, Desjardins RE. (*In vitro* activities of and mechanisms of resistance to antifol antimalarial drugs. *Antimicrob Agents Chemoter.* 1985 Apr;27(4):525-30.). El sistema estaba limitado a la evaluación de la actividad intrínseca contra el ciclo de vida asexual eritrocítico (esquizontocidas sanguíneos). Se utilizaron para todos los ensayos dos clones de *Plasmodium falciparum* de CDC/Indochina III (W-2) y CDC/Sierra Leone I (D-6) (Oduola AM, Weaterly NF, Bowdre JH, Desjardins RE. *Plasmodium falciparum*: cloning by single-erythrocyte micromanipulation and heterogeneity *in vitro*. *Exp Parasitol.* 1988 66(1):86-95.). Se utilizó TM91C235, un aislado de Thailand resistente a múltiples fármacos, para el ensayo de preselección. W-2 es resistente a las cloroquina, quinina y pirimetamina y es susceptible a la mefloquina. D-6 tiene tendencia a ser más resistente a la mefloquina y susceptible a las cloroquina, quinina, y pirimetamina.

Todos los parásitos se mantuvieron en cultivos a largo plazo continuos en medio RPMI-1640 suplementado con plasma humano A positivo (A+) lavado al 6% (eritrocitos, Hepes 25 mM, NaHCO_3 32 nM) y plasma humano A+

ES 2 344 518 T3

inactivado por calor al 10% o ALBUMAX® (albúmina de suero bovino rica en lípidos; Invitrogen, Carlsbad, CA). Todos los cultivos y ensayos se realizaron a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% y O₂ al 5%, con un equilibrio de N₂.

Ensayo de preselección

El ensayo de preselección usa TM91C235 diluido a una parasitemia de 0,4% en un hematocrito al 1% en medios RPMI-1640 y ALBUMAX® libres de ácido fólico y libres de ácido *p*-aminobenzoico. Típicamente se disuelve un mg del compuesto en 100 µl de dimetilsulfóxido (DMSO). El compuesto se diluye después en medio de cultivo FF (sin folato) con ALBUMAX® para la primera concentración de partida inicial. El resto de la solución madre del fármaco se mantuvo a -70°C. El aislado se preexpuso, por duplicado, a tres concentraciones (25.000 ng/ml, 2.500 ng/ml, y 25 ng/ml) del compuesto de ensayo durante 48 h en una placa de microtitulación (MTP) de 96 pocillos usando la estación de trabajo de laboratorio automatizada BIOMEK® 2000. Cada MTP contiene cloroquina como control para evaluar la actividad relativa del compuesto y para controlar la respuesta de TM91C235.

Después de la preincubación, se añadió [³H]-hipoxantina a cada pocillo de la MTP. (El ensayo se basa en la incorporación de hipoxantina radiomarcada por los parásitos, lo que indica reproducción, y la inhibición de la incorporación de isótopos se atribuyó a la actividad de fármacos antimaláricos conocidos o candidatos). Después de un tiempo de incubación total de 72 horas, la placa de microtitulación se congeló para lisar los eritrocitos y los parásitos. El ADN del parásito se recuperó recogiendo el lisado sobre placas de filtro de fibra de vidrio usando un Recolector de Células Packard FilterMate™. La radiactividad se contó en un contador de centelleo de microplacas Packard TopCount™. Los resultados se registraron como cuentas por minuto (CPM) por pocillo a cada concentración de fármaco dividido por la media aritmética de las CPM de los tres pocillos de control con parásitos de la infección no tratados.

Ensayo de dilución en serie

Si un compuesto no había afectado al crecimiento de los parásitos a 25.000 ng/ml, se clasificó como inactivo. Si un compuesto produjo una represión de más de dos desviaciones típicas de la media aritmética de los controles de infección no tratados a 25.000 ng/ml, pero menos de 50% a 2.500 ng/ml, el compuesto se consideró parcialmente activo. Sin embargo, si un compuesto produjo una represión mayor de 50% de la incorporación de [³H]-hipoxantina con respecto a los parásitos de control de infección no tratados a 2.500 ng/ml, el compuesto se clasificó como totalmente activo y se evaluó adicionalmente por diluciones seriadas a la mitad para determinar el valor de IC₅₀ (concentración inhibidora de 50%).

El ensayo de dilución en serie se realizó usando las mismas condiciones de ensayo y la misma solución madre del compuesto usado para la selección preliminar, como se ha descrito anteriormente. Se usaron tanto los clones D-6 como los clones W-2. Los compuestos se diluyeron a la mitad en 11 intervalos de concentración diferentes con una concentración de partida que se basó en la selección preliminar. Para cada fármaco se determinó el perfil de respuesta a la concentración y se determinaron las concentraciones inhibidoras del 50% (IC₅₀) usando un programa de análisis logístico de respuesta a la dosis no lineal. Si los resultados de este ensayo no coincidían con los intervalos de concentración de la selección preliminar, se repetía el ensayo. Para cada ensayo, se determinó el valor de IC₅₀ para cada clon frente a los antimaláricos conocidos cloroquina y mefloquina. Estos valores de control establecieron el perfil de susceptibilidad del parásito con respecto al compuesto en comparación con los antimaláricos conocidos.

Los valores de IC₅₀ se pueden determinar de manera similar para aislados/clones resistentes a los fármacos procedentes de una gran diversidad de localizaciones geográficas usando diferentes aislados/clones en los ensayos descritos en esta memoria. Los ensayos descritos anteriormente se pueden repetir usando tanto muestras de acuerdo con la fórmula I como aislados/clones de diferentes cepas de malaria para determinar la actividad antimalárica de los compuestos. Por ejemplo, los ensayos anteriores se pueden usar para determinar los valores de IC₅₀ para las cepas de malaria TM91C235 (que, según se ha informado, es resistente a la mefloquina, cloroquina y quinina), D6 (que, según se ha informado, es resistente a la mefloquina) y W2 (que, según se ha informado, es resistente a la cloroquina).

Ensayo profiláctico de una supuesta causa

El ensayo profiláctico de una supuesta causa determina si los compuestos de ensayo tienen actividad contra las fases de esporozoito o exoeritrocítica (EE) de *Plasmodium yoelii* en ratones. Si se destruyen todas las fases de esporozoitos o EE, entonces no aparecerán parásitos en el torrente sanguíneo. Si se destruyen algunas cantidades de estas fases tisulares asexuales entonces habrá una reducción en la parasitemia. Finalmente, los ratones se curan por sí mismos y la mayoría de los ratones sobreviven. Los compuestos se presentarán como activos o inactivos en base a las parasitemias observadas.

El ensayo profiláctico de una supuesta causa puede producir falsos resultados positivos debido a la fase preeritrocítica relativamente corta del parásito (dos días) y a la semivida biológica desconocida del compuesto de ensayo. Se considera, por lo tanto, que es un ensayo para la actividad supuesta y un resultado positivo se debe confirmar en otro sistema tal como *Plasmodium cynomolgi* en monos rhesus.

El ensayo profiláctico de una supuesta causa se realiza de la siguiente manera: Se colocan 5 ratones CD-1 machos de cuatro a cinco semanas de edad con un peso de 16-17 g, adquiridos de Charles River, por jaula y se les deja aclimatarse durante 4-7 días antes de tratarlos e infectarlos. Los animales se mantienen a 75°C con un ciclo de 12

ES 2 344 518 T3

horas de luz y 12 horas de oscuridad. Los ratones se alimentan con pienso de ratón Ralston Purina™ convencional y se les da agua *ad-libidum*. Las jaulas, el lecho de mazorca de maíz y los frascos de agua se cambian dos veces por semana.

- 5 Cada compuesto de ensayo se tritura con un mortero y mano de mortero. Los compuestos a administrar por vía oral (PO) se suspenden en hidroxietilcelulosa al 0,5% -Tween 80 al 0,1%. Los que se administran por vía subcutánea (SC) se suspenden en aceite de cacahuete. Cada compuesto se prepara a 3 niveles de dosis diferentes.

- 10 La cepa 17XNL de *Plasmodium yoelii*, se usa para infectar ratones que se usarán para infectar los mosquitos a partir de los cuales se aíslan los esporozoitos. Se usa un inóculo de $2,5 \times 10^5$ esporozoitos por 0,1 ml para inocular los ratones de ensayo descritos anteriormente, 4 horas después de la administración del compuesto de ensayo. La fase EE en el hígado existe solamente durante dos días y la fase del hipnozoíto no existe. Los ratones a menudo se curan por sí mismos de las infecciones en la fase sanguínea.

- 15 Se realizan controles infectados, no tratados con fármaco, en cada experimento para validar la viabilidad de los esporozoitos. Aunque estos esporozoitos producen normalmente infecciones evidentes, algunos ratones pueden seguir siendo negativos en sangre. Se deben tomar precauciones cuando se considera un compuesto como profiláctico cuando la tasa de permeabilidad en los controles negativos es inferior al 100%. La tasa de permeabilidad debe ser >80% para considerar el ensayo satisfactorio. Ocasionalmente se incluyen grupos de control positivo. Se tratan ratones de control adicionales con primaquina o tafenoquina, que son profilácticamente eficaces contra las fases de esporozoito y exoeritrocítica (EE) de *Plasmodium yoelii*.

Ensayo profiláctico de una supuesta causa de malaria en monos Rhesus in vivo

- 25 Nota: El ensayo profiláctico de una causa en monos Rhesus, CP, no se puso en práctica hasta 2001. Ni Sweeney (1991) ni Davidson *et al.* (1981) lo mencionan.

- 30 El ensayo profiláctico de una supuesta causa en monos Rhesus se usa para determinar si los compuestos de ensayo tienen actividad contra las fases de esporozoito y/o exoeritrocítica (EE) de *Plasmodium cynomolgi* en monos Rhesus.

- 35 En resumen, se usan monos Rhesus de la India sanos, *Macaca mulatta*, que pesan 2-4 kg, de cualquier sexo. Se han hecho esfuerzos para obtener una distribución de sexos equitativa y para mantener los animales en cada ensayo lo más homogéneos posible. Antes del uso, cada animal sufre una cuarentena durante al menos cinco semanas, tiempo durante el cual se les realiza el ensayo de la tuberculina y se tratan con tiabendazol. Se usan solamente monos libres de malaria. Normalmente, se usan dos monos para cada dosis.

- 40 Los monos se usan a menudo en múltiples experimentos. Si un mono recae, su infección se elimina con un tratamiento radical de primaquina y cloroquina antes de su inclusión en un experimento posterior.

Antes de la administración, los compuestos se disuelven en agua destilada. Si un compuesto es insoluble en agua destilada se solubiliza en metilcelulosa, DMSO o HEC Tween. Las concentraciones de fármaco se basan en el peso corporal de cada mono que se determina el día antes del primer tratamiento.

- 45 Se usan para la infección esporozoitos de *Plasmodium cynomolgi bastianelli* aislados a partir de mosquitos infectados en el laboratorio (véase el siguiente método). Los monos se infectan con $0,5-1,5 \times 10^6$ esporozoitos por vía intravenosa en el día 0. Los monos experimentales se tratan con el compuesto en los días -1, 0, y 1 en relación con el día de la infección. A los monos de control negativo se les da vehículo en los mismos días. Para determinar la parasitemia, se preparan películas finas de sangre periférica y se tiñen con Giemsa. Se determina el número de RBC (eritrocitos) infectados por 500 RBC y se convierte en porcentaje. Si no se encuentran parásitos en 500 RBC, entonces se cuentan 1.000 RBC.

- 55 En monos no tratados, se desarrolla una parasitemia que aumenta rápidamente después de un periodo preevidente de 7-9 días. El ensayo se considera válido cuando los controles desarrollan parasitemia. A todos los monos que se vuelven parasitémicos se les da un tratamiento radical con primaquina junto con cloroquina. Se toman diariamente frotis sanguíneos para determinar la parasitemia durante 20 días después de la infección, y cada 2-3 días después de ésta.

- 60 Los criterios para la actividad y la toxicidad del compuesto son como sigue. Un compuesto se marca como profiláctico si los monos presentan películas sanguíneas negativas durante 30 días después de esplenectomía, o durante 100 días en los monos intactos. La dosis total más baja, mg/kg de peso corporal, que produce películas sanguíneas negativas se registra como MCD, Dosis Mínima Curativa. Si la MCD es igual a la dosis total más baja ensayada, entonces se presenta como “≤” al valor de la dosis más baja. Si la dosis más alta ensayada no es profiláctica, entonces la MCD se presenta como “>” al valor de la dosis total más alta.

- 65 Un compuesto no se considera profiláctico si aparece parasitemia antes de 30 días después de la infección en los monos esplenectomizados, o antes de 100 días después de la infección en los monos intactos.

Un compuesto es tóxico si el investigador registra una muerte, signo o síntoma de toxicidad del compuesto en lugar de malaria o un accidente. La dosis total más baja que causa toxicidad es la MTD, Dosis Mínima Tolerada. Si la MTD es igual a la dosis total más baja ensayada, entonces se presenta como “<=” al valor de la dosis más baja. Si la dosis más alta ensayada no es tóxica, entonces la MTD se presenta como “>” al valor de la dosis más alta.

Cría e infección de los mosquitos

Se mantienen jaulas de *Anopheles dirus* no infectados en una habitación mantenida a 26,7°C (80°F). Se les permite alimentarse sobre ratones no infectados para obtener la suficiente sangre necesaria para producir huevos. Se colocan frascos con algodón húmedo y toallas de papel humedecidas en las jaulas de los mosquitos. Las hembras de los mosquitos ponen sus huevos en las toallas de papel humedecidas. Se recogen los huevos y se colocan en bandejas de esmalte que contienen agua. Los huevos eclosionan y se desarrollan las larvas. Las larvas se alimentan con una suspensión de polvo de hígado (polvo de hígado al 2,5% en agua). Cuando se han desarrollado completamente las pupas, se colocan en frascos vacíos, que se colocan después en jaulas de mosquitos vacías. Después de que los mosquitos adultos hayan salido de la fase pupal se retiran los frascos. Las jaulas de mosquitos que contienen mosquitos a ser infectados se transfieren a una habitación mantenida a 21,1°C (70°F). Se deja que las hembras de mosquito se alimenten sobre un mono Rhesus, anestesiado, con gametocitos circulantes de *P. cynomolgi*.

Los mosquitos se mantienen en esta habitación fría durante 17 días y entonces se cogen para el aislamiento de esporozoitos. Durante los últimos 4 días se administra a los mosquitos una solución de PenStrep para eliminar la mayor cantidad posible de bacterias en sus intestinos. Estos mosquitos se aspiran en una bolsa de plástico que se precinta por calor. Esta bolsa se coloca en una mesa de congelación para inmovilizar a los mosquitos. Se abre la bolsa y se recogen los mosquitos hembra mientras que los machos se desechan.

Las hembras infectadas se trituran con un mortero y mano de mortero, en una mezcla de suero de mono-solución salina 1:1. Se añaden veinte ml más de solución salina al mortero y la suspensión se filtra para separar los trozos grandes de mosquitos. Después se cuentan los esporozoitos de la suspensión salina y se diluyen para conseguir un inóculo de $2,5 \times 10^5$ esporozoitos por 0,1 ml. Este se inocula después por vía intravenosa a los monos de ensayo el día 0.

Ensayo de inhibición *in vitro* del desarrollo de la fase hepática

El ensayo de inhibición *in vitro* del desarrollo de la fase hepática (ILSDA) es un modelo *in vitro* para evaluar la eficacia de los fármacos contra las fases exoeritrocíticas de *Plasmodium* sp. en el hígado. Se está utilizando una modificación del método descrito por Sacci JB, 2002, Methods in Molecular Medicine, Vol 72, Malaria Methods and Protocols, p. 517-520. Para potenciar la visualización de los parásitos en fase exoeritrocítica hepática, se usa una línea clonal de *P. berghei* (PbFluspo) que se transformó de forma estable con proteína verde fluorescente (GFP), un marcador fluorescente autónomo [Natarajan *et al.*, Cellular Microbiology, 3 (6) 2001, 371-379]. Los esporozoitos obtenidos de los mosquitos infectados con el *P. berghei*-GFP se utilizaron para infectar una línea de células de carcinoma hepatocelular humano, HepG2, a una relación 1:1 en portas de una cámara LabTek de 8 pocillos. Después de tres horas de incubación para permitir la invasión, se lavan las células HepG2 para separar los esporozoitos que no han invadido. Se tratan entonces los cultivos con los compuestos de ensayo a 3 dosis (diluciones seriadas a 10 veces) durante 48 horas, y se cuentan los parásitos de la fase hepática por microscopía de fluorescencia. El porcentaje de inhibición de los parásitos se determina como sigue: (recuento del GFP control - recuento del GFP experimental/recuento del GFP control) x 100. Se usa simultáneamente como control positivo, primaquina, un fármaco profiláctico causal conocido.

Ejemplos

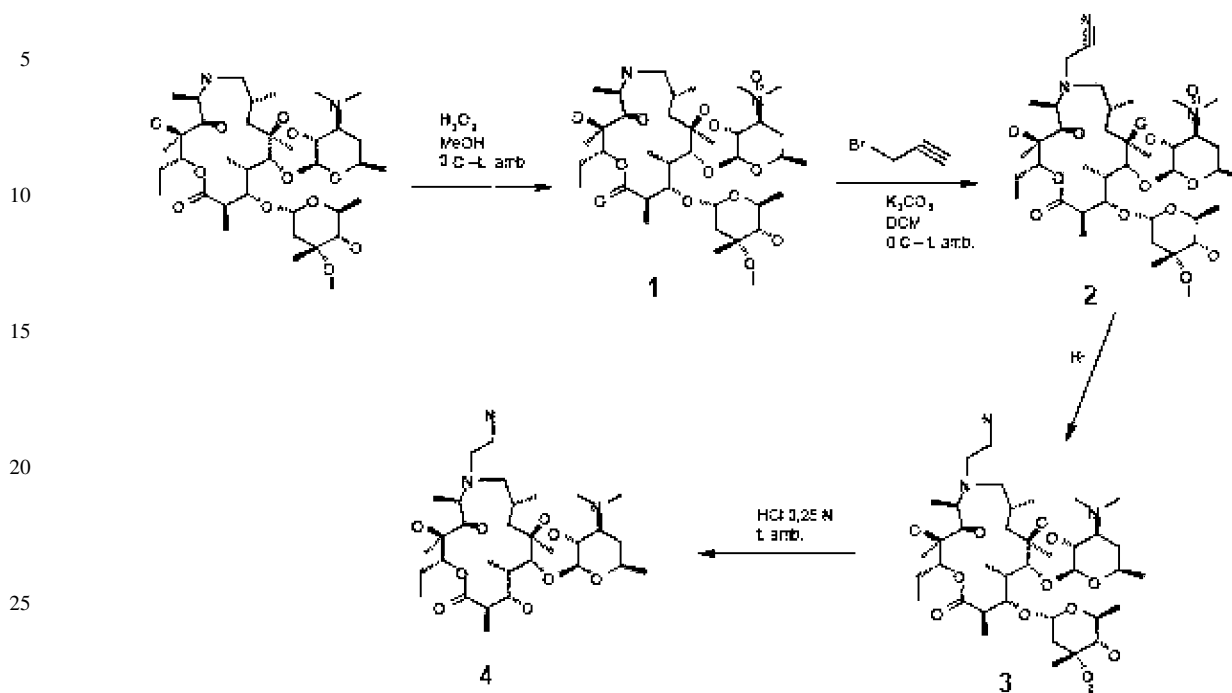
En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: DCM para diclorometano, DMSO para dimetilsulfóxido, EtOAc para acetato de etilo, MeOH para metanol, EtOH para etanol y THF para tetrahidrofurano.

Los compuestos y el procedimiento de la presente invención se entenderán mejor en conexión con los siguientes ejemplos. Para los especialistas en la técnica serán evidentes diversos cambios y modificaciones en las realizaciones descritas y estos cambios y modificaciones incluyendo, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención se pueden realizar sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

La 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A se puede preparar por el procedimiento descrito en *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1986) páginas 1881-1890. La 9a-(γ -aminopropil)-9a-aza-9-desoxo-9-dihidro-9a-homoeritromicina A y la 9a-(γ -aminopropil)-9a-aza-9-desoxo-9-dihidro-3-O-decladinosil-9a-homoeritromicina A se pueden preparar por el procedimiento que se describe en la solicitud de patente internacional WO 02/055531 A1.

Intermedios



Intermedio 1

9-Desoxo-9-dihidro-3'-N-óxido-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución de 9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (20 g, 27,21 mmol) en MeOH (80 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución al 30% en agua de H_2O_2 (30 ml) durante 30 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas más a temperatura ambiente. Después de que se detectara la transformación completa, se vertió la mezcla de reacción sobre agua enfriada con hielo (400 ml) y DCM (200 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (150 ml) para eliminar el exceso de H_2O_2 . Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se evaporaron a presión reducida y el residuo se precipitó en DCM-éter diisopropílico, produciendo el intermedio 1 (21,5 g, rendimiento de 94,3%).

MS m/z (ES): $\text{MH}^+ = 751,6$.

^{13}C RMN (125 MHz, piridina)/ δ : 177,3, 101,9, 96,2, 82,8, 77,6, 77,4, 76,9, 75,8, 73,2, 73,0, 72,8, 72,2, 71,9, 65,5, 65,0, 56,2, 55,8, 50,8, 48,6, 44,7, 42,3, 41,9, 34,2, 33,8, 29,1, 27,2, 21,3, 20,8, 20,5, 20,4, 18,3, 16,6, 14,1, 13,5, 10,4, 8,8.

Intermedio 2

9-Desoxo-9-dihidro-3'-N-óxido-9a-cianometil-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución en DCM (200 ml) del Intermedio 1, (20 g, 26,63 mmol) se añadió K_2CO_3 (7,35 g, 53,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió bromoacetnitrilo (3,71 ml, 53,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, produciendo después de la evaporación 20 g del producto bruto. La precipitación en agua produjo el intermedio 2 (7,1 g, 31,31% de rendimiento).

MS m/z (ES): $\text{MH}^+ = 790,6$.

^{13}C RMN (125 MHz, piridina)/ δ : 176,7, 116,9, 101,7, 94,5, 83,3, 77,5, 77,3, 76,7, 75,6, 74,9, 73,8, 73,0, 72,6, 71,4, 65,8, 65,0, 63,2, 60,8, 50,9, 48,6, 44,0, 41,7, 41,5, 36,8, 34,2, 33,7, 30,8, 25,6, 21,2, 20,7, 20,5, 20,4, 20,4, 18,1, 17,1, 13,7, 10,4, 9,1.

Intermedio 3

9-Desoxo-9-dihidro-9a-(β-aminoetil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

5 A la solución del Intermedio 2 (3 g, 3,80 mmol) en THF (25 ml), se añadió gota a gota LiB(OEt)₃H (10 ml, solución 1 M en THF) a lo largo de 20 minutos a -20°C. La reacción se agitó durante 10 minutos a -20°C para completar la conversión. A la mezcla de reacción se añadieron agua (50 ml) y DCM (50 ml) y la extracción por gradiente se realizó a un valor de pH de 4,5 y 10. La evaporación de los extractos orgánicos reunidos a un valor de pH de 10 produjo 1,6 g del producto bruto. Por cromatografía en columna utilizando como sistema de elución DCM/MeOH/NH₄OH=90:9:0,5, se obtuvo el intermedio 3 (0,87 g, 29,5% de rendimiento).

MS m/z (ES): MH⁺ = 778,5.

15 ¹³C RMN (125 MHz, piridina)/δ: 177,8, 103,8, 96,9, 84,6, 80,2, 79,2, 78,4, 75,5, 75,4, 75,1, 74,1, 72,3, 70,4, 68,7, 66,6, 66,2, 62,9, 55,0, 50,1, 46,1, 41,9, 41,8, 41,0, 30,9, 30,4, 36,1, 27,6, 23,2, 22,3, 22,1, 20,1, 20,0, 17,7, 16,5, 11,8, 10,9, 9,0.

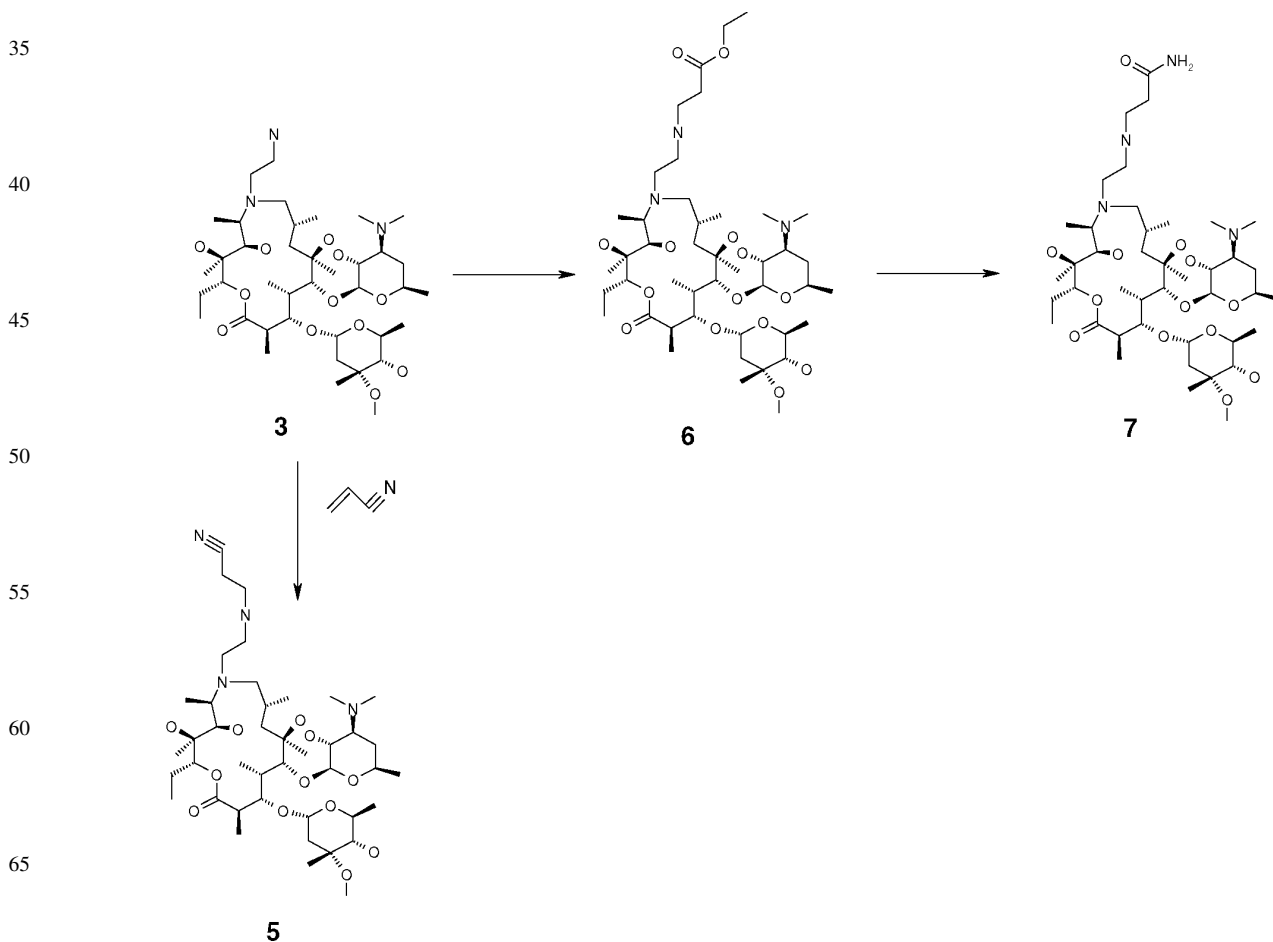
Intermedio 4

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-(β-aminoetil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

20 Una solución del Intermedio 3 (1,5 g, 1,93 mmol) en HCl 0,25 N (50 ml) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió DCM (50 ml) y la extracción por gradiente se realizó a un valor de pH de 1,1 y 9,5. La evaporación de los extractos orgánicos reunidos a un valor de pH de 9,5 produjo 0,98 g de producto bruto. Por cromatografía en columna utilizando como sistema de elución DCM/MeOH/NH₄OH=90:9:1,5, se obtuvo el intermedio 4 (0,76 g, 62,71% de rendimiento).

MS m/z (ES): MH⁺ = 620,6.

30 ¹³C RMN (75 MHz, DMSO)/δ: 174,61, 102,24, 83,30, 76,15, 75,86, 75,20, 73,66, 73,30, 70,16, 67,82, 64,36, 43,63, 40,14, 37,39, 35,84, 30,31, 29,38, 25,67, 21,03, 20,87, 20,66, 16,53, 15,87, 10,27, 8,16.



Intermedio 5

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A la solución en MeOH (15 ml) del Intermedio 3 (0,916 g, 1,177 mmol) se añadió gota a gota solución de acrilonitrilo (0,08 ml, 1,221 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 22 horas. Después de completar la reacción se evaporó el disolvente y se extrajo el residuo con DCM (3 x 30 ml). El producto crudo se purificó por técnica de extracción en fase sólida (SPE 10 g) dando el compuesto del título (0,632 g).

MS m/z (ES): MH⁺ = 831,4.

Intermedio 6

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-(etoxicarbonil)etil)-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A la solución en EtOH (10 ml) del Intermedio 3 (1,221 g, 1,569 mmol) se añadió acrilato de etilo (0,08 ml, 1,221 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 19 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción se evaporó el disolvente y se extrajo el residuo con DCM (3 x 30 ml). El producto crudo se purificó por técnica de extracción en fase sólida (SPE 10 g) dando el compuesto del título (0,685 g).

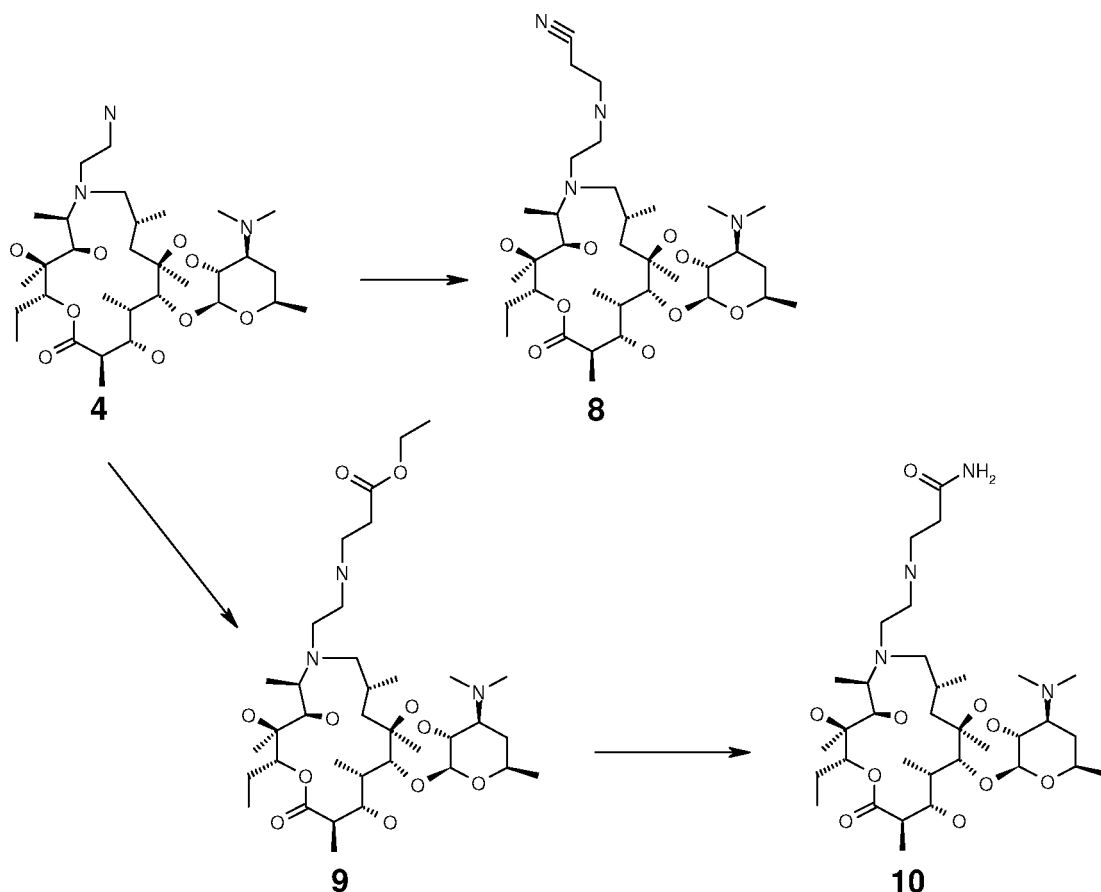
MS m/z (ES): MH⁺ = 878,5.

Intermedio 7

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-amidoetil)-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A la solución en EtOH (10 ml) del Intermedio 6 (440 mg, 0,5 mmol) se añadió solución de amoníaco al 25% (8 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante tres días. Después de evaporación del disolvente se disolvió el residuo crudo en DCM (30 ml), se añadió agua (30 ml) y se ajustó el pH a 9,6. Después de extracción con DCM (2 x 30 ml) las capas orgánicas reunidas se secaron sobre K₂CO₃, y se evaporó el disolvente dando el compuesto del título (300 mg).

MS m/z (ES): MH⁺ = 850,6.



Intermedio 8

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Partiendo del Intermedio 4 y acrilonitrilo y utilizando los métodos descritos para el intermedio 5, se prepara el compuesto del título.

Intermedio 9

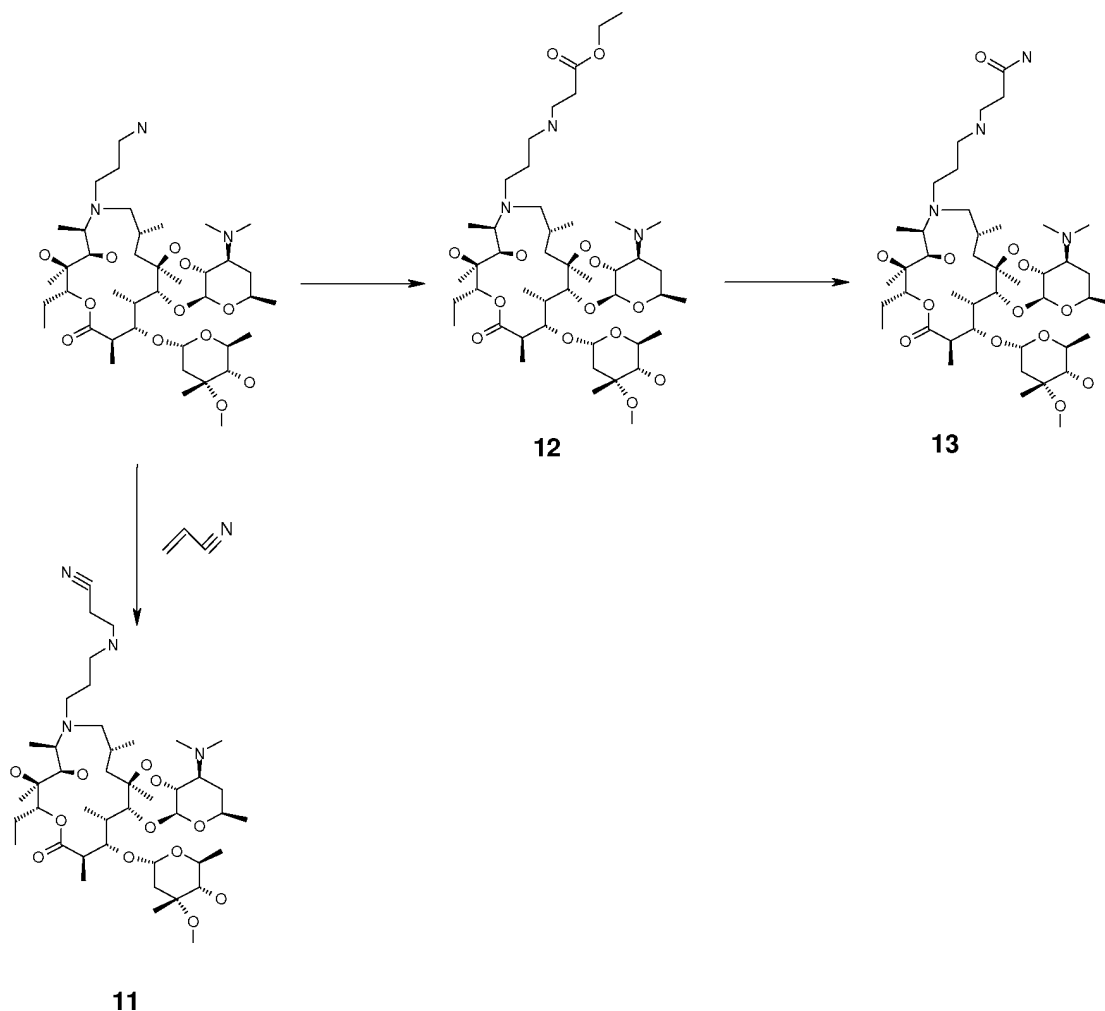
3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-{N'-[β-(etoxicarbonil)etil]-β-aminoetil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Partiendo del Intermedio 4 y acrilato de etilo y utilizando los métodos descritos para el intermedio 6, se prepara el compuesto del título.

Intermedio 10

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-amidoetil)-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Partiendo del Intermedio 9 y solución de amoníaco al 25% y utilizando los métodos descritos para el intermedio 7, se prepara el compuesto del título.



Intermedio 11

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Se disolvió 9-desoxo-9-dihidro-9a-γ-aminopropil-9a-aza-9a-homoeritromicina A (6,98 g; 8,8 mmol) en MeOH (200 ml) y se añadió acrilonitrilo (581 μl; 8,8 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 68°C durante 6 horas. A

ES 2 344 518 T3

continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice en el sistema disolvente DCM:MeOH:NH₄OH = 90:9:1,5. para dar 4,4 g del compuesto del título

MS m/z (ES): MH⁺ = 845,3.

Intermedio 12

9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-[β-(etoxicarbonil)etil]-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Una solución de 9a-(γ-aminopropil)-9a-aza-9-desoxo-9-dihidro-9a-homoeritromicina A (5,0 g; 6,3 mmol) y acrilato de etilo (0,68 ml, 6,3 mmol) en MeOH (20 ml) se mantuvo a reflujo durante 17 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad, y se añadieron al residuo agua (50 ml) y DCM (50 ml). Se realizó una extracción por gradiente a pH 7,2 y 11,2 dando después de evaporación de los extractos orgánicos reunidos a pH 11,2 el producto del título (3,29 g).

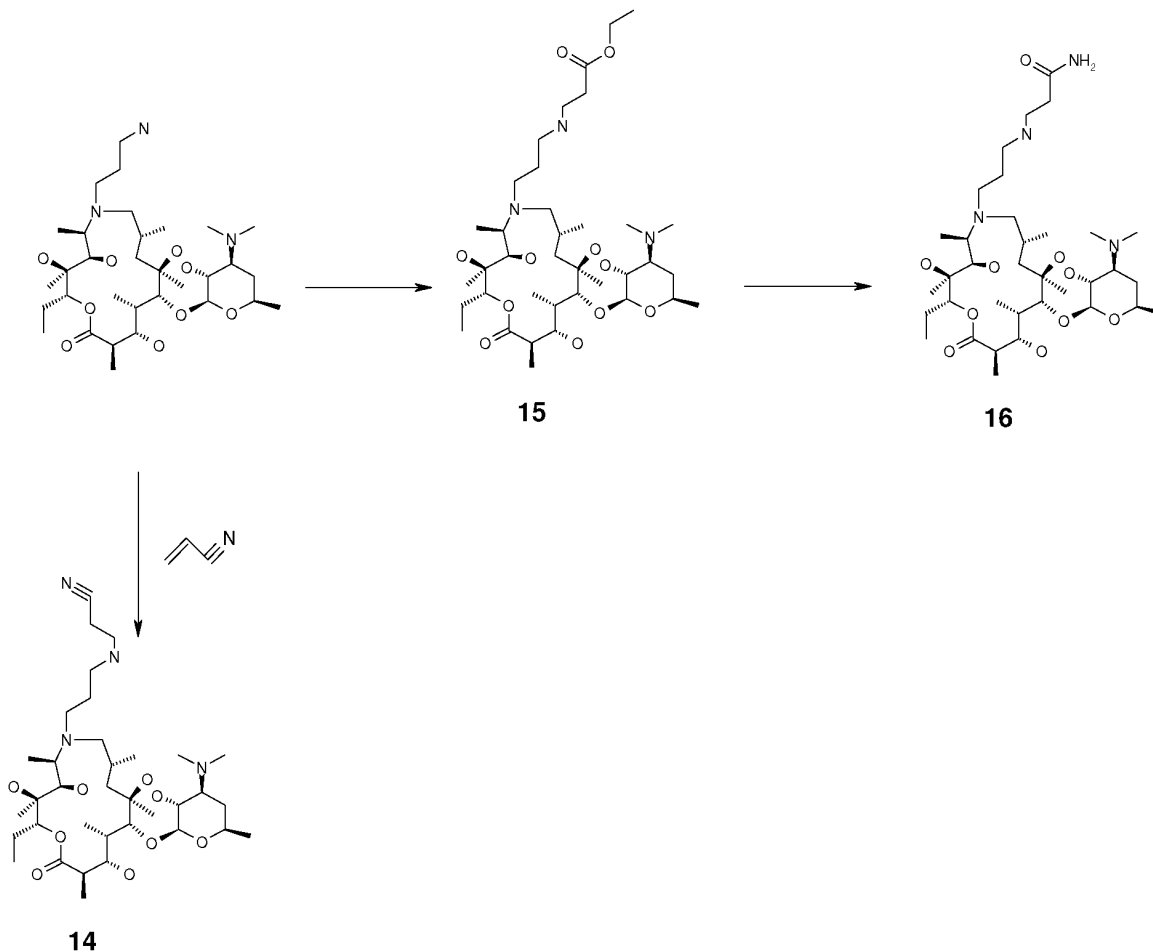
MS m/z (ES): MH⁺ = 892,4.

Intermedio 13

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-amidoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

A una solución del Intermedio 12 (3,6 g, 4 mmol) en etanol (4 ml), se añadió una solución de amoníaco al 25% (4 ml). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente hasta conversión completa. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna en el sistema disolvente DCM:MeOH:NH₄OH = 90:9:1,5 para dar el producto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 863,3.



ES 2 344 518 T3

Intermedio 14

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

- 5 Partiendo de la 3-O-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-γ-aminopropil-9a-aza-9a-homoeritromicina según el procedimiento del Intermedio 11 se preparó el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 687,2.

10

Intermedio 15

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-{N'-[β-(etoxicarbonil)etil]-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

- 15 Partiendo de la 3-O-decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-γ-aminopropil-9a-aza-9a-homoeritromicina según el procedimiento del Intermedio 12 se preparó el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 734,3.

20

Intermedio 16

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-amidoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

- 25 Partiendo del Intermedio 15 según el procedimiento del Intermedio 13 se preparó el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 705,2.

30

Ejemplo 1

9-Desoxo-9-dihidro-9a-(N'-isopropilcarbamoil-β-aminoetil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

- 35 Una mezcla de Intermedio 3 (1,0 g, 1,3 mmol) y de isopropilisocianato (0,1 g, 1,3 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el sistema disolvente DCM: MeOH: NH₄OH = 90: 9:1,5, para dar el compuesto del título

MS m/z (ES): MH⁺ = 863,15.

40

¹³C RMN (125 MHz, piridina)/δ: 177,5, 45,7, 80,3, 41,0, 83,9, 75,3, 40,4, 30,0, 66,0, 61,7, 76,4, 75,2, 78,5, 22,1, 11,4, 103,4, 71,5, 65,9, 40,4, 30,8, 68,1, 96,7, 35,8, 73,7, 49,7, 78,8, 66,3, 16,2, 10,5, 27,7, 22,4, 9,3, 18,2, 21,9, 19,5, 21,6, 53,1; 39,6, 158,8, 42,2, 23,6.

45

Ejemplo 2

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(1-naftil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

- 50 Una mezcla de Intermedio 3 (1,0 g, 1,3 mmol) y 1-naftflisocianato (0,22 g, 1,3 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el sistema disolvente DCM: MeOH: NH₄OH = 90: 9:1,5, para dar 596 mg del compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 947,23.

55

¹³C RMN (125 MHz, piridina)/δ: 178,1, 46,2, 80,6, 41,6, 84,4, 75,8, 41,1, 30,4, 66,6, 61,9, 77,2, 75,8, 79,2, 22,7, 11,9, 104,0, 72,2, 66,2, 41,0, 30,7, 68,8, 97,0, 36,2, 74,1, 50,1, 79,2, 66,8, 16,5, 11,1, 28,1, 22,8, 9,9, 18,9, 22,4, 20,0, 22,0, 53,2; 40,4, 157,6, 136,7, 135,2, 129,2, 128,6, 126,9, 126,5, 126,2, 124,1, 123,3, 120,4.

60

Ejemplo 3

9-Desoxo-9-dihidro-9a-(N'-bencilcarbamoil-β-aminoetil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

- 65 Una mezcla de Intermedio 3 (1,0 g, 1,3 mmol) y bencilisocianato (0,17 g, 1,3 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el sistema disolvente DCM-cloruro: MeOH: NH₄OH = 90: 9:1,5, para dar el compuesto del título.

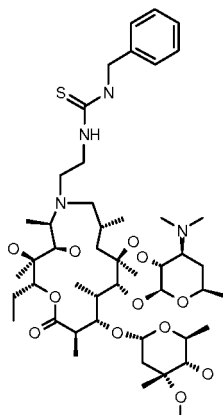
ES 2 344 518 T3

MS m/z (ES): MH⁺ = 911,2.

¹³C RMN (125 MHz, piridina)/δ: 178,0, 46,0, 80,6, 41,4, 84,3, 75,6, 40,1, 30,2, 66,3, 61,8, 76,9, 75,6, 78,9, 22,5, 11,8, 103,8, 71,8, 66,3, 40,8, 31,2, 68,5, 97,0, 36,1, 74,0, 50,1, 79,1, 66,6, 16,4, 10,8, 28,2, 22,8, 9,6, 18,6, 22,2, 19,8, 21,9, 53; 40,1, 159,9, 142,0, 127,3, 128,2, 129,0.

Ejemplo 4

9-Desoxo-9-dihidro-9a-(N'-benciltiocarbamoil-β-aminoetil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A



Una mezcla de Intermedio 3 (1,0 g, 1,3 mmol) y bencilisotiocianato (0,17 g, 1,3 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron, y después por cromatografía sobre columna de gel de sílice utilizando el sistema disolvente cloruro de metileno: metanol: amoníaco = 90: 9:1,5, se obtuvo el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 927,3.

¹³C RMN (75 MHz, DMSO)/δ: 176,23, 139,27, 128,09, 127,12, 126,64, 101,91, 94,91, 82,58, 77,89, 77,26, 76,49, 75,33, 74,16, 73,52, 72,64, 70,56, 67,02, 64,81, 64,51, 63,00, 59,37, 49,87, 48,71, 46,76, 44,11, 41,93, 40,35, 40,26, 40,23, 34,73, 29,94, 27,99, 26,93, 22,15, 21,34, 21,24, 20,89, 18,38, 18,13, 14,86, 10,90, 9,52, 9,38.

Ejemplo 5

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(1-naftil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Una mezcla de Intermedio 3 (1,0 g, 1,3 mmol) y 1-naftilisotiocianato (0,17 g (1,3 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el sistema disolvente DCM: MeOH: NH₄OH = 90: 9:1,5, para dar 625 mg del producto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 962,29.

¹³C RMN (75 Mhz, piridina)/δ: 183,91, 178,15, 131,46, 128,98, 128,03, 127,21, 127,05, 126,24, 126,11, 124,35, 103,73, 96,42, 84,53, 79,62, 79,14, 78,44, 76,08, 75,66, 75,26, 74,08, 71,79, 68,41, 66,57, 66,32, 50,79, 50,06, 46,01, 43,94, 42,60, 40,87, 35,94, 31,37, 29,18, 28,38, 23,08, 22,85, 22,20, 21,99, 19,74, 18,91, 15,86, 12,00, 10,72.

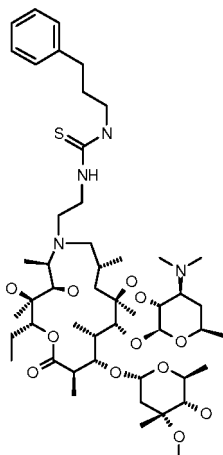
Ejemplo 6

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(2-trifluorometil)fenilcarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, se prepara el compuesto del título partiendo del Intermedio 3 y 2-(trifluorometil)fenilisocianato.

Ejemplo 7

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(3-fenilpropil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



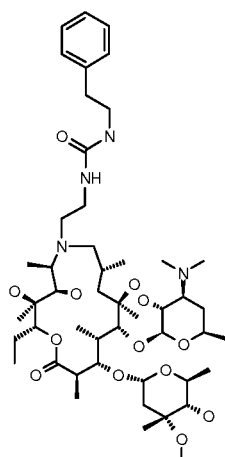
Una mezcla de Intermedio 3 (1,0 g, 1,3 mmol) y 3-fenilpropilisotiocianato (0,22 g, 1,3 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron, y después por cromatografía sobre columna de gel de sílice utilizando el sistema disolvente cloruro de metileno: metanol: amoníaco = 90: 9:1,5, se obtuvo el compuesto del título.

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO)/δ: 176,25, 139,29, 128,54, 128,22, 125,98, 101,89, 94,91, 82,58, 77,87, 77,27, 76,48, 75,29, 74,16, 73,51, 72,64, 70,52, 67,00, 64,82, 64,53, 63,00, 59,47, 49,87, 48,71, 45,00, 44,12, 41,74, 40,35, 40,26, 40,22, 34,73, 29,91, 27,98, 26,93, 22,17, 21,33, 21,24, 20,89, 18,39, 18,12, 14,88, 10,90, 9,56, 9,37.

MS m/z (ES): MH^+ = 955,4.

Ejemplo 8

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-feniletil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



Una mezcla de Intermedio 3 (1,0 g, 1,3 mmol) y β-feniletilisocianato (0,21 g, 1,3 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron, y después por cromatografía sobre columna de gel de sílice utilizando el sistema disolvente cloruro de metileno: metanol: amoníaco = 90: 9:1,5, se obtuvo el compuesto del título.

ES 2 344 518 T3

MS m/z (ES): MH⁺ = 925,4.

¹³C RMN (75 MHz, DMSO)/δ: 176,43, 158,08, 139,91, 128,76, 128,41, 126,07, 102,17, 95,19, 82,76, 78,19, 77,51, 76,76, 75,46, 74,41, 73,69, 72,87, 70,81, 67,24, 65,03, 64,75, 63,00, 60,00, 51,50, 48,95, 44,36, 40,15, 40,51, 40,48, 38,19, 36,34, 34,99, 30,21, 28,33, 27,18, 22,35, 21,58, 21,45, 21,12, 18,63, 18,31, 15,18, 11,11, 9,61, 9,46.

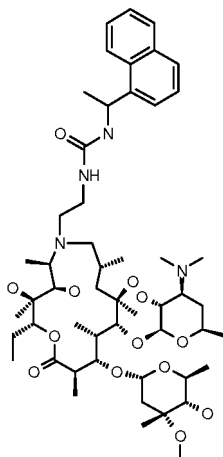
Ejemplo 9

9-Desoxo-9-dihidro-9a-(N'-etoxicarbonilmetilcarbamoil-β-aminoetil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 3 y etoxicarbonilmetilisocianato.

Ejemplo 10

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-[1-(1-naftil)etilcarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



Una mezcla de Intermedio 3 (1,0 g, 1,3 mmol) y 1-(1-naftil)etilisocianato (0,25 g, 1,3 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron, y después por cromatografía sobre columna de gel de sílice utilizando el sistema disolvente cloruro de metileno: metanol: amoníaco = 90: 9:1,5, se obtuvo el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 975,5.

¹³C RMN (75 MHz, DMSO)/δ: 176,21, 157,08, 141,26, 133,31, 130,27, 128,49, 126,91, 125,94, 125,37, 123,18, 121,87, 101,91, 94,98, 82,58, 77,99, 77,28, 76,55, 75,23, 74,18, 73,47, 72,65, 70,54, 67,00, 64,82, 64,53, 48,73, 44,58, 44,14, 40,35, 40,28, 40,23, 34,75, 29,95, 26,92, 22,37, 22,31, 21,34, 21,22, 21,05, 20,90, 18,41, 18,08, 14,97, 10,88, 9,38.

Ejemplo 11

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(3,4,5-trimetoxifenil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 3 y 3,4,5-trimetoxifenilisocianato.

Ejemplo 12

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(2-naftil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Una mezcla de Intermedio 3 (1,0, 1,3 mmol) y 2-naftilisocianato (0,23 g, 1,3 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se

ES 2 344 518 T3

filtraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando el sistema disolvente DCM: MeOH: NH₄OH = 90: 9:1,5, para dar el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 947,23.

¹³C RMN (125 Mhz, piridina)δ:178,2, 46,5, 81,4, 40,9, 84,2, 76,1, 40,0, 31,2, 66,8, 62,1, 77,9, 75,7, 79,8, 22,6, 11,7, 104,0, 72,3, 66,2, 40,9, 30,6, 68,7, 97,6, 36,4, 74,1, 50,2, 79,2, 66,8, 17,1, 11,1, 28,0, 22,4, 9,7, 18,8, 22,4, 20,0, 22,0, 53,2; 39,9, 156,7, 140,0, 135,4, 130,2, 128,8, 128,4, 127,8, 126,9, 123,9, 121,1, 114,4.

Ejemplo 13

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 3 y 2,4-diclorofenilisocianato.

Ejemplo 14

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-(N'-isopropilcarbamoil-β-aminoetil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 e isopropilisocianato.

Ejemplo 15

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(1-naftil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 y 1-naftilisocianato.

Ejemplo 16

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-(N'-bencilcarbamoil-β-aminoetil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 y bencilisocianato.

Ejemplo 17

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-(N'-benciltiocarbamoil-β-aminoetil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 y bencilisotiocianato.

Ejemplo 18

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(1-naftil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 y 1-naftilisotiocianato.

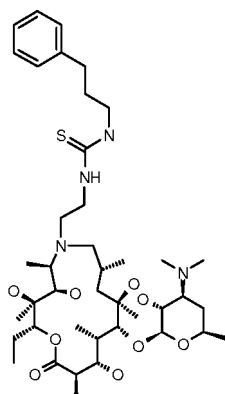
Ejemplo 19

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(2-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 y 2-(trifluorometil)fenilisocianato.

Ejemplo 20

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(3-fenilpropil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



Una mezcla de Intermedio 4 (1,0 g, 1,6 mmol) y 3-fenilpropilisotiocianato (0,28 g, 1,6 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron, y después por cromatografía sobre columna de gel de sílice utilizando el sistema disolvente cloruro de metileno: metanol: amoníaco = 90: 20: 1,5, se obtuvo el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 797,3.

¹³C RMN (75 MHz, DMSO)/δ: 175,51, 141,83, 128,39, 128,38, 125,85, 103,53, 76,78, 76,39, 74,52, 73,81, 70,44, 68,54, 64,69, 43,94, 40,56, 40,49, 32,67, 30,61, 30,49, 26,76, 21,22, 16,12, 10,83, 8,52.

Ejemplo 21

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-feniletil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 y β-feniletilisotiocianato.

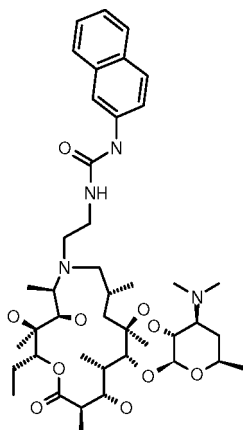
Ejemplo 22

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-(N'-etoxicarbonilmetil-carbamoil-β-aminoetil)-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 y etoxicarbonilmetilisocianato.

Ejemplo 23

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(2-naftil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



ES 2 344 518 T3

Una mezcla de Intermedio 4 (1,0 g, 1,6 mmol) y 2-naftilisocianato (0,27 g, 1,6 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron, y después por cromatografía sobre columna de gel de sílice utilizando el sistema disolvente cloruro de metileno: metanol: amoníaco = 90: 20: 1,5, se obtuvo el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 789,7.

¹³C RMN (75 MHz, DMSO)/δ: 175,11, 154,86, 137,94, 133,48, 128,32, 127,77, 127,03, 126,38, 125,82, 123,11, 119,18, 112,14, 103,05, 76,27, 75,86, 74,05, 73,29, 69,96, 68,05, 64,19, 43,50, 40,08, 30,00, 26,27, 21,03, 20,75, 17,50, 15,66, 10,35, 8,03.

Ejemplo 24

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(1-(1-naftil)etil]carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 y 1-(1-naftil)etilisocianato.

Ejemplo 25

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(3,4,5-trimetoxifenil)-carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 y 3,4,5-trimetoxifenilisocianato.

Ejemplo 26

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 4 y 2,4-diclorofenilisocianato.

Ejemplo 27

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-isopropilcarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 e isopropilisocianato.

Ejemplo 28

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(1-naftil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 y 1-naftilisocianato.

Ejemplo 29

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-bencilcarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 y bencilisocianato.

Ejemplo 30

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-benciltiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 y bencilisotiocianato.

Ejemplo 31

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(1-naftil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 y 1-naftilisotiocianato.

Ejemplo 32

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(2-(trifluorometil)fenil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 y 2-(trifluorometil)fenilisocianato.

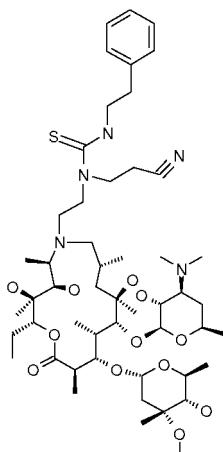
Ejemplo 33

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(3-fenilpropil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 y 3-fenililisocianato.

Ejemplo 34

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(β-feniletil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



Una mezcla de Intermedio 5 (0,5 g, 0,6 mmol) y β-feniletilisotiocianato (0,10 g, 0,6 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron, y después por cromatografía sobre columna de gel de sílice utilizando el sistema disolvente cloruro de metileno: metanol: amoníaco = 90: 9:1,5, se obtuvo el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 994,5.

Ejemplo 35

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-etoxicarbonilmetil-carbamoil]-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 y etoxicarbonilmetilisocianato.

Ejemplo 36

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-[1-(1-naftil)etil]carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 y 1-(1-naftil)etilisocianato.

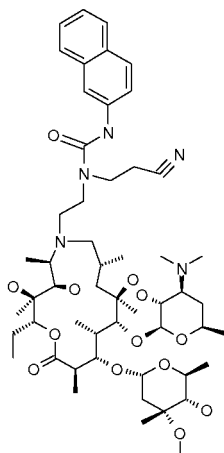
Ejemplo 37

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 y 3,4,5-trimetoxifenilisocianato.

Ejemplo 38

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(2-naftil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



Una mezcla de Intermedio 5 (0,5 g, 0,6 mmol) y 2-naftilisocianato (0,11 g, 0,6 mmol) en tolueno seco (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para completar la reacción. Los cristales del producto crudo se filtraron, y después por cromatografía sobre columna de gel de sílice utilizando el sistema disolvente cloruro de metileno: metanol: amoníaco = 90: 9:1,5, se obtuvo el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 1000,5.

Ejemplo 39

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 5 y 2,4-diclorofenilisocianato.

ES 2 344 518 T3

Ejemplo 40

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-isopropilcarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 e isopropilisocianato.

Ejemplo 41

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(1-naftil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y 1-naftilisocianato.

Ejemplo 42

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-bencilcarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y bencilisocianato.

Ejemplo 43

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-benciltiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y bencilisotiocianato.

Ejemplo 44

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(1-naftil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y 1-naftilisotiocianato.

Ejemplo 45

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(2-(trifluorometil)fenil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y 2-(trifluorometil)fenilisocianato.

Ejemplo 46

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(3-fenilpropil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y 3-feniletilisotiocianato.

ES 2 344 518 T3

Ejemplo 47

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(β-feniletil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y β-feniletilisotiocianato.

Ejemplo 48

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-etoxi-carbonilmetilcarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y β-feniletilisocianato.

Ejemplo 49

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(2-naftil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y 2-naftilisocianato.

Ejemplo 50

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-[1-(1-naftil)etilcarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y 1-(1-naftil)etilisocianato.

Ejemplo 51

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

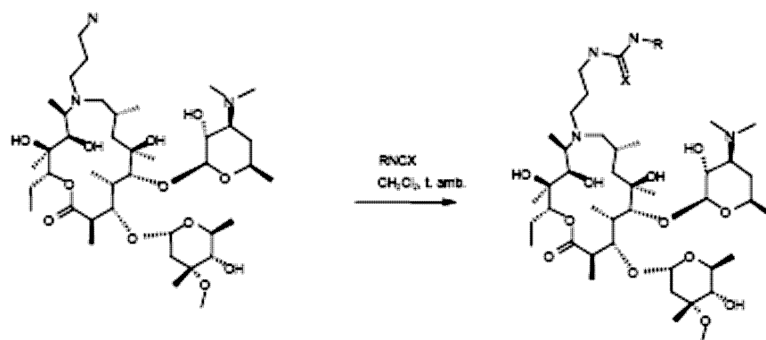
Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y 3,4,5-trimetoxifenilisocianato.

Ejemplo 52

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se prepara partiendo del Intermedio 8 y 2,4-diclorofenilisocianato.

Ejemplos 53 a 151

Procedimiento general

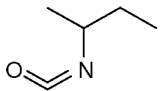
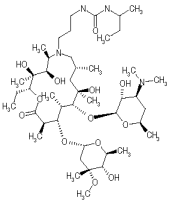
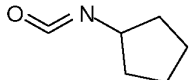
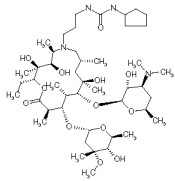
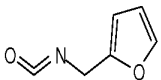
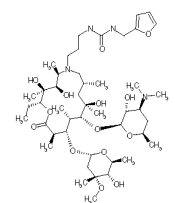
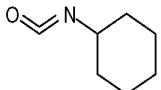
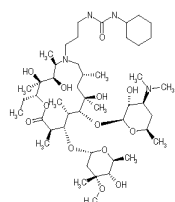
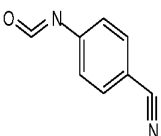
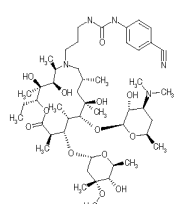
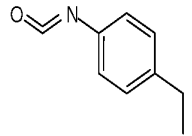
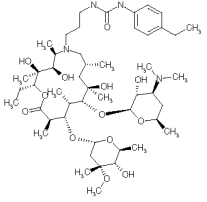
A una solución de 9a-(γ-aminopropil)-9a-aza-9-desoxo-9-dihidro-9a-homoeritromicina A (30 mg) en DCM (1 mL) se añadieron 1,3 equivalentes de los correspondientes reactivos isocianato o tioisocianato. Se agitó la mezcla durante 1-48 horas, y después se añadió la resina eliminadora (polímero unido a trisamina, 3 equivalentes). Después de un día se separó por filtración la resina y se lavó con DCM (1 ml). Se evaporó el disolvente dando el producto deseado.

La Tabla 1 que sigue da las estructuras de reactivo isocianato o tioisocianato (RNCX), así como de los productos de la fórmula (I).

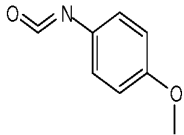
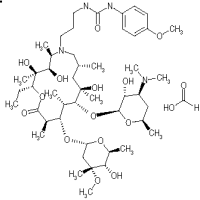
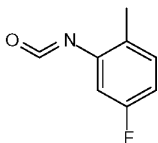
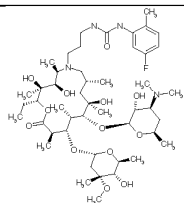
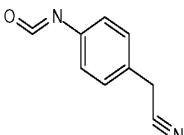
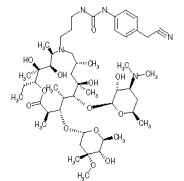
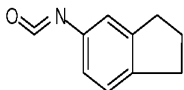
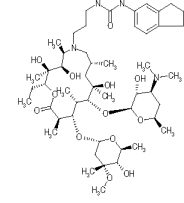
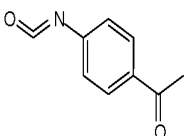
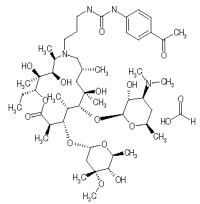
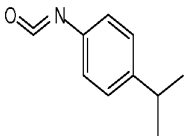
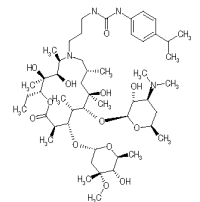
TABLA 1

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/mg	% de pureza
Ejemplo comparativo 53			891,3	16,8	90,3
Ejemplo comparativo 54			891,2	16,1	95,4

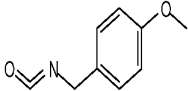
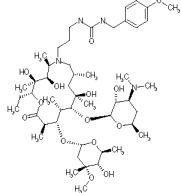
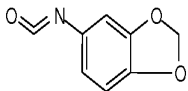
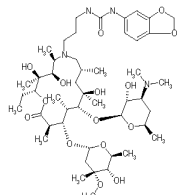
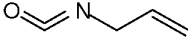
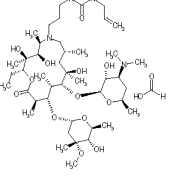
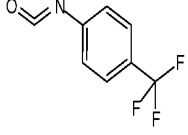
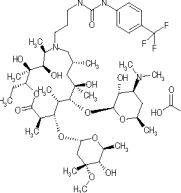
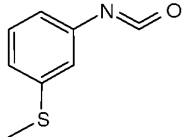
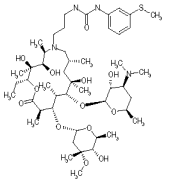
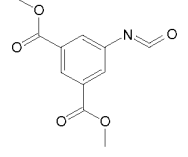
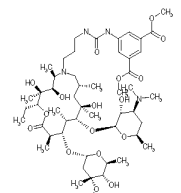
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo comparativo 55			891,2	16,8	91
Ejemplo 56			903,2	16	91,6
Ejemplo 57			915,2	13,7	90,9
Ejemplo 58			917,2	17,5	92,3
Ejemplo 59			936,3	12,6	93,4
Ejemplo comparativo 60			939,3	12,6	90,1

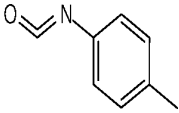
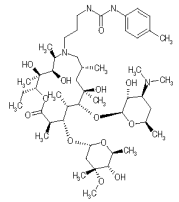
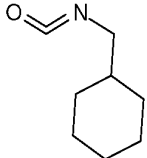
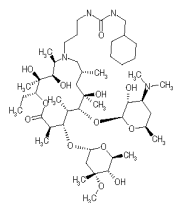
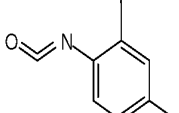
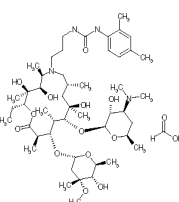
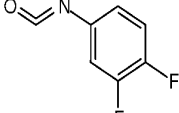
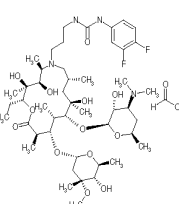
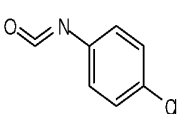
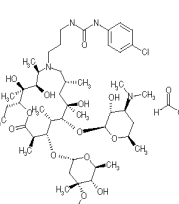
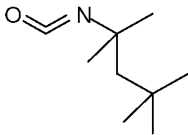
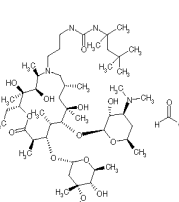
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo comparativo 61			941,2	3,8	90
Ejemplo comparativo 62			943,3	15,2	93,3
Ejemplo 63			950,3	15,2	92
Ejemplo 64			951,3	14,1	93,7
Ejemplo 65			953,2	4	97,1
Ejemplo comparativo 66			953,3	16,2	92,1

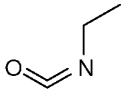
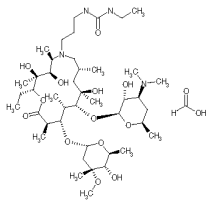
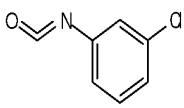
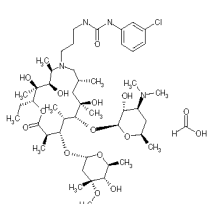
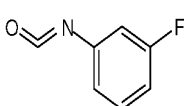
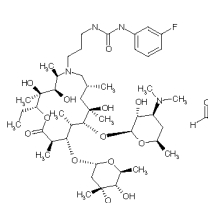
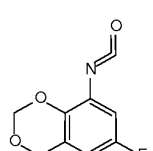
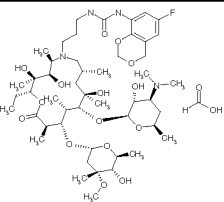
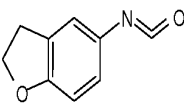
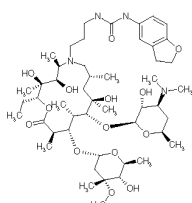
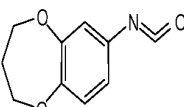
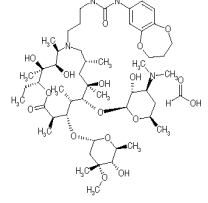
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo comparativo 67			955,2	14,9	93,2
Ejemplo 68			955,2	16,5	94,6
Ejemplo 69			875,2	3,2	93,6
Ejemplo comparativo 70			979,2	2,2	89,2
Ejemplo 71			957,3	19,9	91,2
Ejemplo 72			1027,3	16,2	94

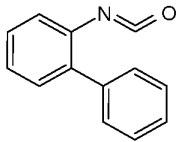
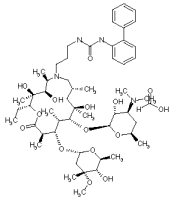
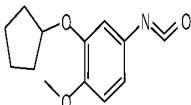
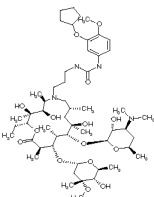
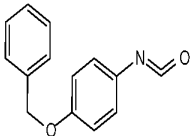
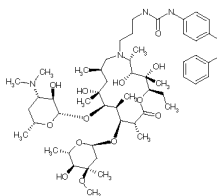
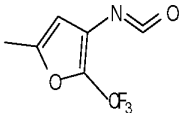
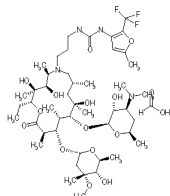
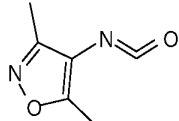
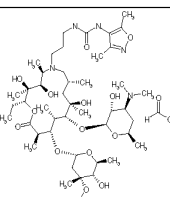
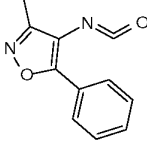
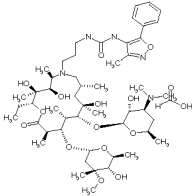
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo comparativo 73			925,2	16,6	90
Ejemplo 74			931,3	11	91,3
Ejemplo comparativo 75			939,3	18	96,5
Ejemplo comparativo 76			947,2	10,8	99,1
Ejemplo comparativo 77			945,6	13	96,9
Ejemplo 78			947,3	21	97,5

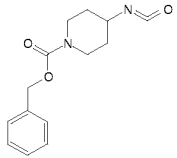
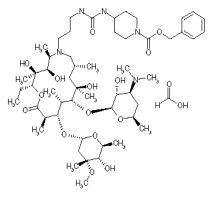
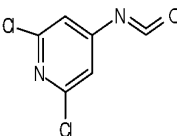
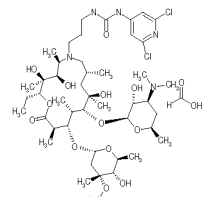
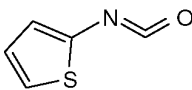
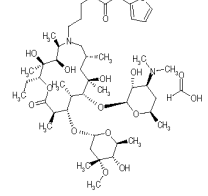
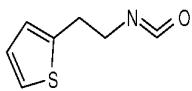
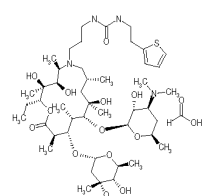
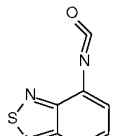
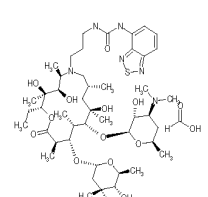
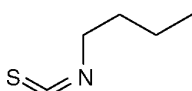
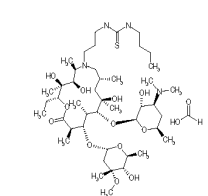
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo comparativo 79			863,1	5,6	96,3
Ejemplo comparativo 80			945,6	2,6	95,5
Ejemplo comparativo 81			929,2	8,3	95,7
Ejemplo 82			987,2	10,9	94,3
Ejemplo 83			953,2	29,2	88,4
Ejemplo 84			983,3	7,9	91,9

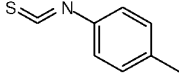
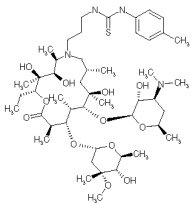
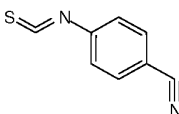
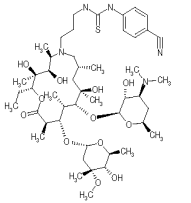
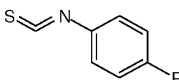
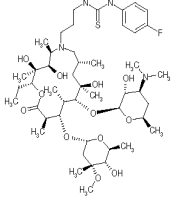
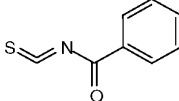
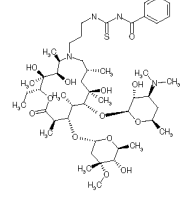
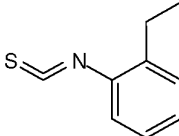
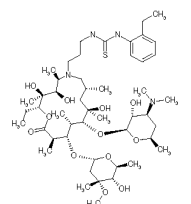
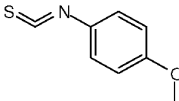
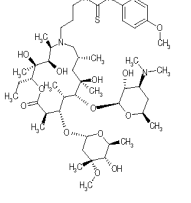
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo 85			987,3	16,2	94,8
Ejemplo 86			1025,3	31,6	91,4
Ejemplo 87			1017,3	31,2	92,1
Ejemplo 88			983,2	12,3	96,1
Ejemplo 89			930,2	16,3	95
Ejemplo 90			992,3	13,1	97,5

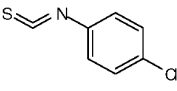
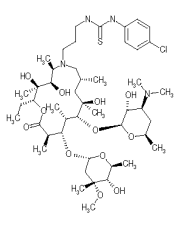
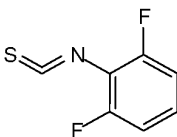
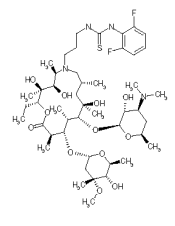
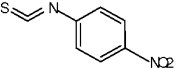
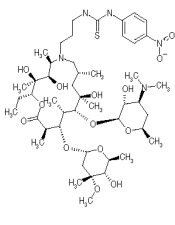
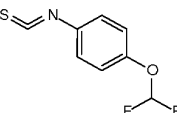
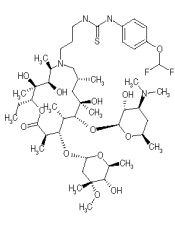
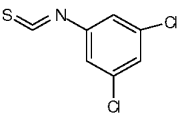
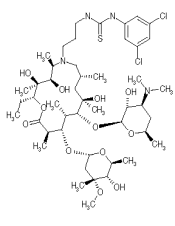
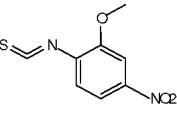
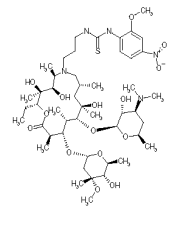
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo 91			1052,4	16,6	99,4
Ejemplo 92			981,1	1,2	99,6
Ejemplo 93			917,2	13,4	91,7
Ejemplo 94			945,3	9,5	94,9
Ejemplo 95			969,3	11,6	92,2
Ejemplo comparativo 96			907,3	10,7	89,4

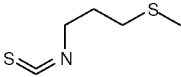
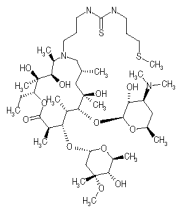
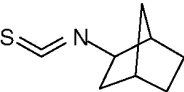
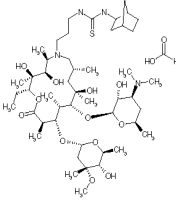
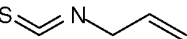
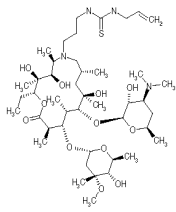
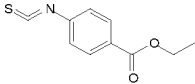
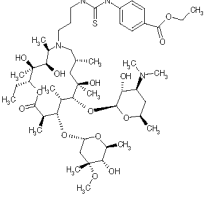
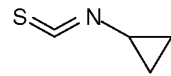
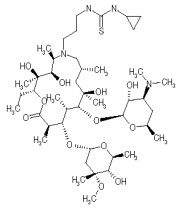
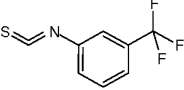
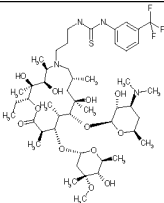
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo comparativo 97			941,3	18,5	88,2
Ejemplo 98			952,3	15,8	91,4
Ejemplo comparativo 99			945,2	17,1	94,6
Ejemplo 100			955,3	17,4	92,2
Ejemplo comparativo 101			955,3	11,3	91,6
Ejemplo comparativo 102			957,3	17,6	93,6

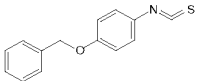
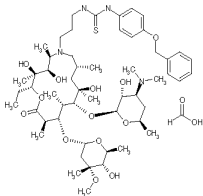
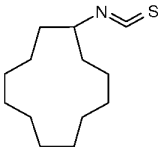
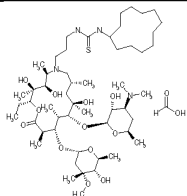
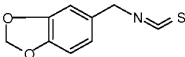
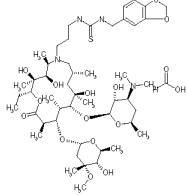
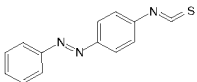
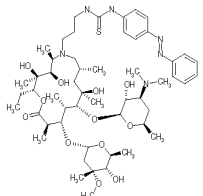
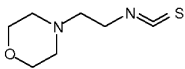
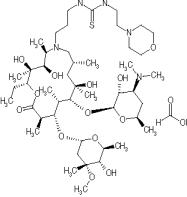
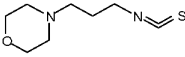
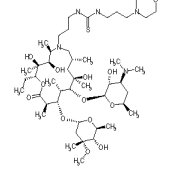
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo comparativo 103			961,7	18,6	94,2
Ejemplo comparativo 104			963,2	17,5	92,1
Ejemplo 105			972,2	13,8	94,1
Ejemplo 106			993,3	17,4	92,2
Ejemplo comparativo 107			996,1	15,7	93,4
Ejemplo 108			1002,3	18,8	96,2

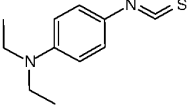
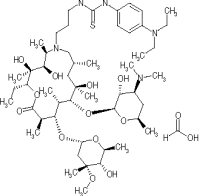
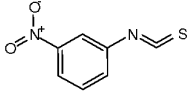
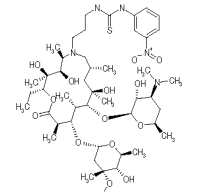
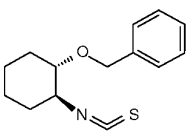
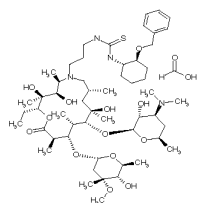
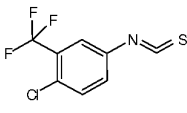
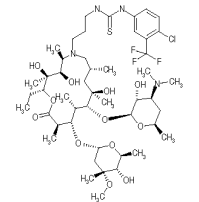
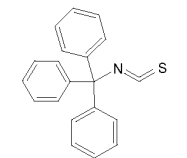
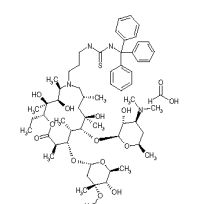
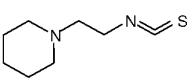
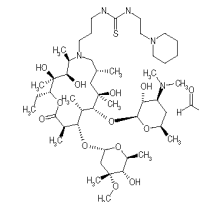
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo 109			939,3	7	95,4
Ejemplo 110			945,3	3	95,7
Ejemplo 111			891,2	15,3	89,3
Ejemplo 112			999,3	17,3	95,5
Ejemplo 113			891,2	18,2	92,3
Ejemplo comparativo 114			995,3	16,7	95,8

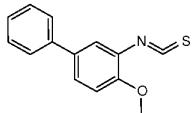
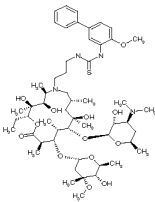
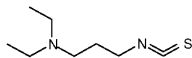
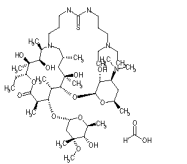
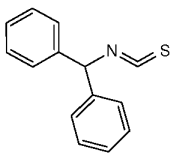
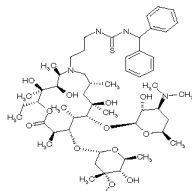
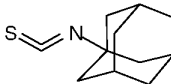
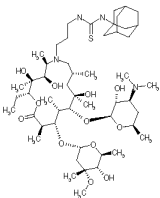
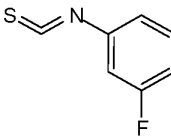
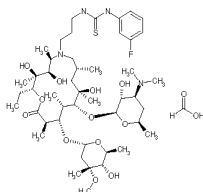
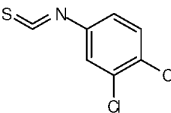
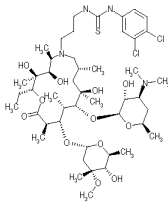
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo 115			1033,4	6,6	97,5
Ejemplo 116			1017,5	23,3	91,4
Ejemplo 117			985,3	14,8	94,9
Ejemplo 118			1031,4	24,5	90,5
Ejemplo 119			964,3	5	98,5
Ejemplo 120			978,3	22,2	90,4

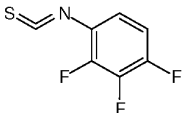
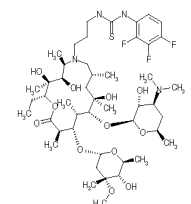
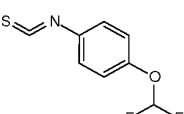
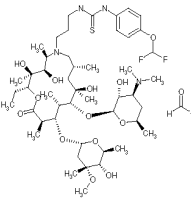
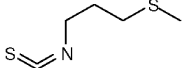
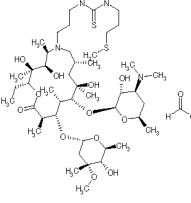
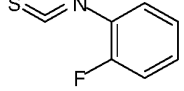
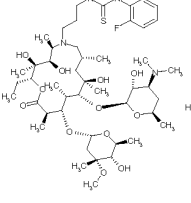
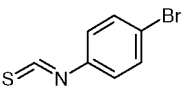
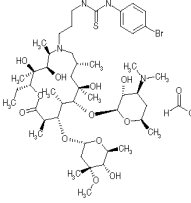
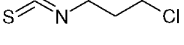
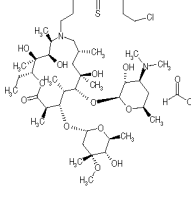
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo 121			998,4	15,6	93,5
Ejemplo 122			972,2	23,2	89,4
Ejemplo 123			1039,4	13,3	94,4
Ejemplo comparativo 124			1029,7	24,4	90,2
Ejemplo 125			1093,5	2,8	98,9
Ejemplo 126			962,3	1,6	91,7

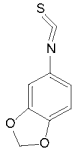
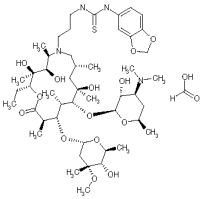
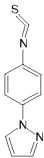
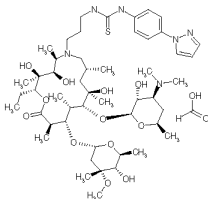
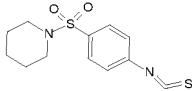
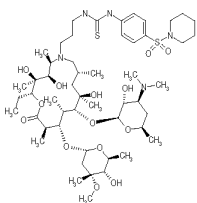
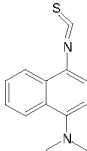
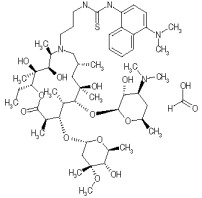
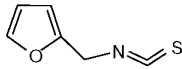
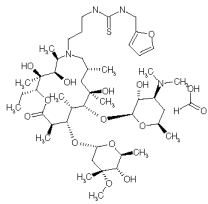
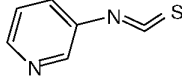
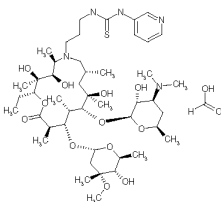
ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo 127			1033,4	21,5	92,8
Ejemplo 128			964,4	3,9	91,2
Ejemplo 129			1017,4	26	92,1
Ejemplo 130			985,4	21,9	89,4
Ejemplo comparativo 131			945,2	2,3	96,7
Ejemplo comparativo 132			996,1	21,4	90,7

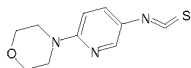
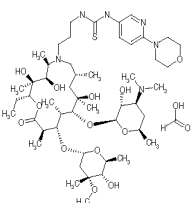
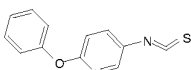
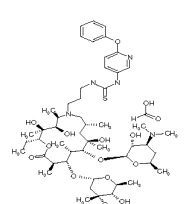
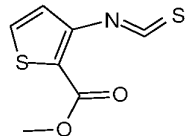
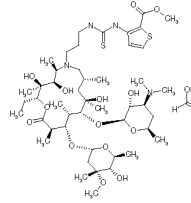
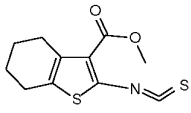
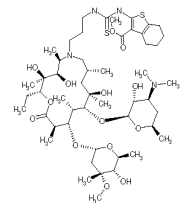
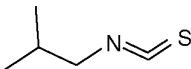
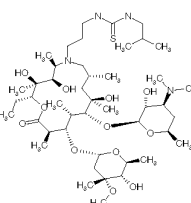
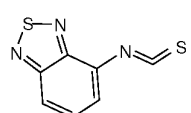
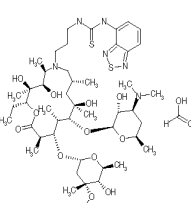
ES 2 344 518 T3

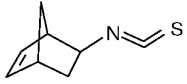
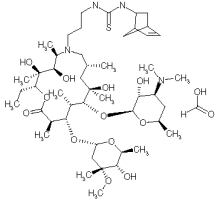
Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo comparativo 133			981,2	18,4	89,8
Ejemplo 134			993,3	15	97,2
Ejemplo 135			939,3	7,2	96,7
Ejemplo comparativo 136			945,2	8,4	93,2
Ejemplo comparativo 137			1006,2	19	92,2
Ejemplo 138			911,7	24,1	99,6

ES 2 344 518 T3

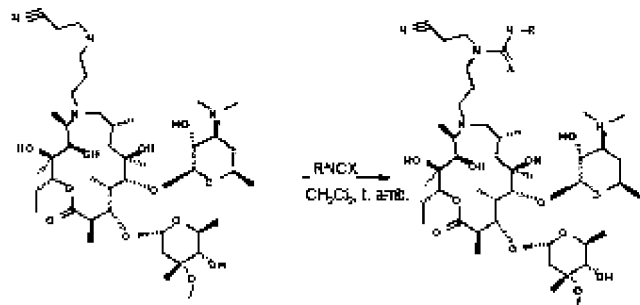
Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo 139			971,3	18,6	95,8
Ejemplo 140			993,3	19,5	94,6
Ejemplo 141			1074,5	38,2	91,8
Ejemplo 142			1020,4	15	89,1
Ejemplo 143			931,2	10,1	97,3
Ejemplo 144			928,2	22,6	97,7

ES 2 344 518 T3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo 145			1013,4	18,1	99,6
Ejemplo 146			1020,3	17,9	97,1
Ejemplo 147			991,3	7,3	98,4
Ejemplo 148			1045,4	39,5	89,7
Ejemplo comparativo 149			907,3	15,3	96,5
Ejemplo 150			985,3	8,9	94,3

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	masa/ mg	% de pureza
Ejemplo 151			943,3	14,7	98,3

Ejemplos 152 a 153

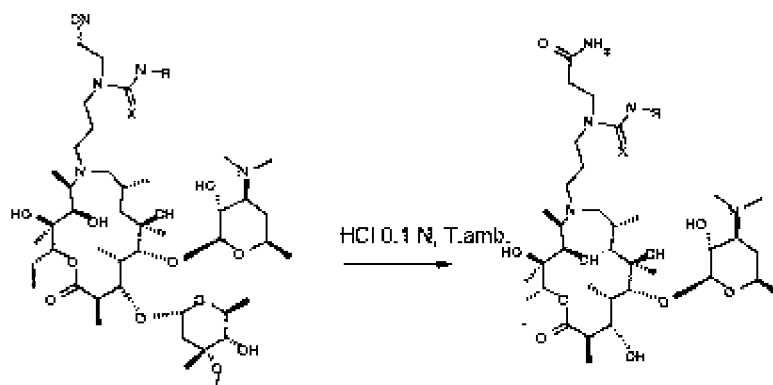
Procedimiento general

Intermedio 11

Ejemplo 152 : X = S, R = Ejemplo 153 : X = S, R = 

El Intermedio 11 (700 mg; 0,88 mmol) se disolvió en DCM seco (10 ml) bajo argón, y se añadió el 3-fenilpropilisotiocianato (Ejemplo 152) o el 2-feniletilisotiocianato (Ejemplo 153) (1,1 equivalente). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que la conversión fue completa (1-24 horas). Se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó sobre columna de gel de sílice en el sistema disolvente DCM: MeOH: NH₄OH = 90:9:1,5, para dar el producto deseado.

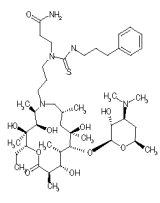
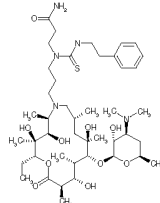
Ejemplos 154 a 155

Procedimiento general

ES 2 344 518 T3

Una solución de Ejemplo 152/Ejemplo 153 (10 mg) en HCl 0,1 N (2 ml) se agitó durante 24 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml) y se separaron las capas (3 veces.) La capa acuosa se ajustó a pH 9,5 con NaOH 0,1 N y se extrajo con acetato de etilo (4x 10 ml). Se lavaron estas capas orgánicas con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron a presión reducida para dar los productos deseados.

TABLA 2

Ejemplo	Producto	MS (ES, m/z)	masa/mg	% de pureza
Ejemplo 154		883,3	8,1	97,1
Ejemplo 155		868,1	7,8	96,0

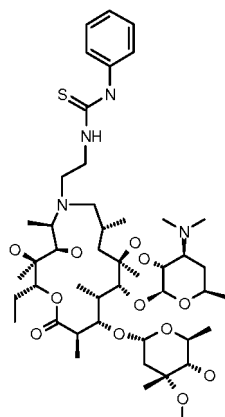
Ejemplos 156 a 158

Procedimiento general

A la solución en DCM (5 ml) del Intermedio 3 (1 mmol), se añadieron el apropiado isocianato o isotiocianato (1,1 mmol) de 0°C hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó de 15 minutos a 48 horas. Se aisló el producto por extracción con DCM y se purificó por precipitación en EtOAc/*n*-hexano o por cromatografía en columna utilizando el sistema de elución DCM/MeOH/NH₄OH = 90:9:0,5.

Ejemplo 156

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(fenil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



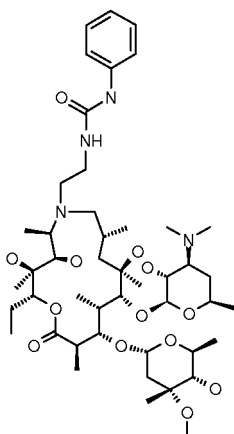
ES 2 344 518 T3

^{13}C RMN (125 Mhz, piridina)/ δ : 178,2, 46,2, 80,5, 41,9, 84,5, 75,8, 41,3, 30,1, 66,0, 61,9, 77,0, 75,7, 79,1, 22,8, 12,0, 103,8, 71,9, 66,4, 40,9, 31,2, 68,5, 97,0, 36,2, 74,1, 50,2, 79,2, 66,7, 16,4, 10,9, 28,3, 22,9, 10,4, 19,0, 22,3, 19,9, 22,1, 51,5, 44,1, 182,6, 140,8, 129,6, 125,3, 124,9.

MS m/z (ES): $MH^+ = 913,23$.

Ejemplo 157

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(fenil)carbamoil- β -aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

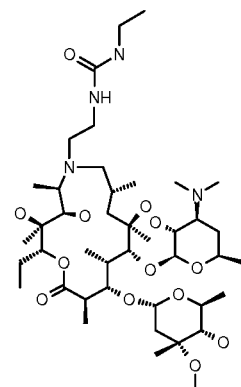


^{13}C RMN (125 Mhz, piridina)/ δ : 178,1, 46,3, 81,1, 41,1, 84,3, 76,0, 40,3, 30,9, 67,0, 62,0, 77,6, 75,7, 79,5, 22,6, 11,7, 104,0, 72,2, 66,3, 40,9, 30,7, 68,7, 97,4, 36,3, 74,1, 50,2, 79,2, 66,8, 16,8, 11,1, 28,0, 22,5, 9,7, 18,8, 22,4, 20,0, 22,0, 53,1; 44,0, 156,7, 142,3, 129,3, 121,9, 119,3,

MS m/z (ES): $MH^+ = 897,17$.

Ejemplo 158

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(etil)carbamoil- β -amino-etil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

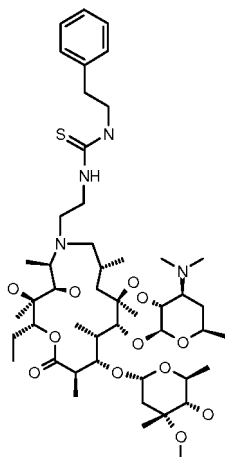


^{13}C RMN (125 Mhz, piridina)/ δ : 178,0, 46,2, 80,8, 41,4, 84,4, 75,7, 40,9, 30,4, 66,0, 62,1, 76,9, 75,7, 79,9, 22,6, 11,9, 103,8, 72,0, 66,4, 40,9, 31,2, 68,5, 97,2, 36,2, 74,1, 50,2, 79,2, 66,7, 16,6, 11,0, 28,2, 22,8, 9,7, 18,7, 22,3, 19,9, 22,0, 53,4; 40,1, 159,9, 35,9, 16,4.

MS m/z (ES): $MH^+ = 849,12$.

Ejemplo 159

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(feniletil)tiocarbamoil-β-aminoetil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



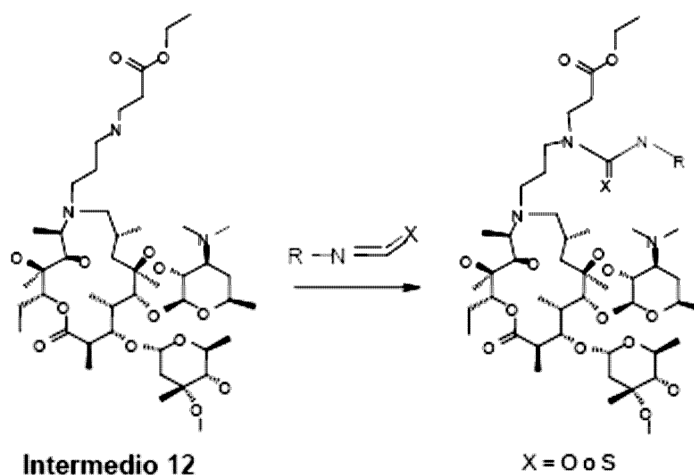
A una solución de Intermedio 3 (0,2 g, 0,257 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 2-feniletil-isotiocianato (0,045 ml, 0,302 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas y se extrajo la capa de agua con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre K_2CO_3 y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por precipitación en EtOAc/*n*-hexano dando el compuesto del título (0,134 g).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO)/ δ : 176,25, 139,29, 128,54, 128,22, 125,98, 101,89, 94,91, 82,58, 77,87, 77,27, 76,48, 75,29, 74,16, 73,51, 72,64, 70,52, 67,00, 64,82, 64,53, 63,00, 59,47, 49,87, 48,71, 45,00, 44,12, 41,74, 40,35, 40,26, 40,22, 34,73, 29,91, 27,98, 26,93, 22,17, 21,33, 21,24, 20,89, 18,39, 18,12, 14,88, 10,90, 9,53, 9,37.

MS m/z (ES): MH^+ = 941,4.

Ejemplos 160 a 165

Procedimiento general



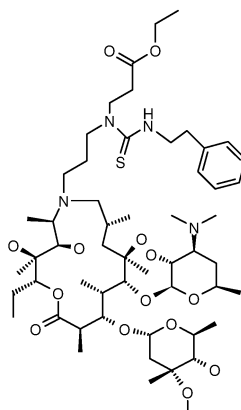
Una mezcla de Intermedio 12 (1,12 mmol) y el apropiado isocianato/isotiocianato (1,12 mol) en DCM seco (15 ml) se agitó durante 1-4 horas a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando el sistema de elución DCM/MeOH/ NH_4OH = 90:9:0,5.

ES 2 344 518 T3

Ejemplo 160

9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-[β-(etoxicarbonil)etil]-N'-[β-(feniletíl)tiocarbamoil]-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-ho-

moeritromicina A

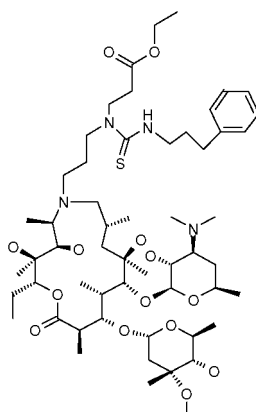


Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 12 y 2-feniletílisotiocianato, se obtuvo el compuesto del título (22 mg).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO)/δ: 180,1, 176,6, 171,3, 139,6, 128,5, 128,5, 128,3, 128,3, 126,0, 102,0, 95,0, 82,6, 77,9, 77,4, 76,5, 75,0, 74,4, 73,5, 72,7, 70,7, 67,2, 64,9, 64,7, 62,3, 60,0, 59,5, 48,8, 48,4, 47,6, 46,7, 46,5, 44,1, 40,6, 40,6, 40,3, 34,9, 34,7, 31,8, 29,9, 27,6, 27,1, 24,6, 22,4, 21,3, 21,3, 20,9, 18,4, 18,3, 14,7, 14,0, 10,9, 9,5, 9,4.

Ejemplo 161

9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-[β-(etoxicarbonil)etil]-N'-[γ-(fenilpropil)tiocarbamoil]-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A



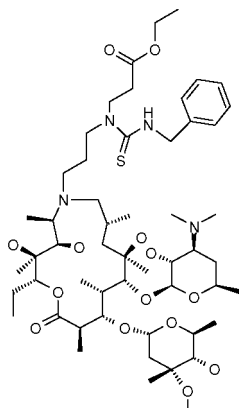
Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 12 y fenilpropilisotiocianato, se obtuvo el compuesto del título (379 mg).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO)/δ: 180,5, 176,6, 171,6, 141,9, 128,2, 128,2, 128,2, 128,2, 125,6, 102,0, 95,0, 82,7, 77,8, 77,4, 76,6, 75,0, 74,6, 73,6, 72,8, 70,8, 67,2, 65,0, 64,6, 62,4, 60,0, 59,4, 48,7, 48,2, 47,6, 46,6, 44,9, 44,1, 40,7, 40,7, 40,4, 34,8, 32,8, 32,0, 30,5, 30,0, 27,7, 27,7, 24,7, 22,4, 21,5, 21,4, 21,0, 18,5, 18,3, 14,8, 14,2, 11,0, 9,5, 9,3.

ES 2 344 518 T3

Ejemplo 162

9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-[β-(etoxicarbonil)etil]-N'-benciltiocarbamoil-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

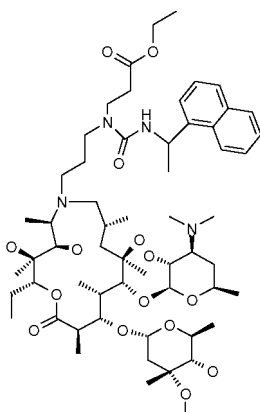


Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 12 y bencilisotiocianato, se obtuvo el compuesto del título (22 mg).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO)/ δ : 180,7, 176,3, 171,2, 139,9, 128,0, 128,0, 126,8, 126,8, 126,3, 120,1, 94,9, 82,7, 77,9, 77,4, 76,6, 75,0, 74,3, 73,5, 72,7, 70,7, 67,2, 65,0, 64,7, 62,5, 60,0, 59,6, 48,8, 48,4, 48,3, 47,8, 46,8, 40,6, 40,6, 40,2, 39,8, 34,8, 32,0, 30,0, 27,0, 27,8, 24,8, 22,4, 21,4, 21,3, 20,9, 18,4, 18,3, 14,7, 14,0, 10,9, 9,5, 9,3.

Ejemplo 163

9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-[β-(etoxicarbonil)etil]-N'-[1-(1-naftiletil)carbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

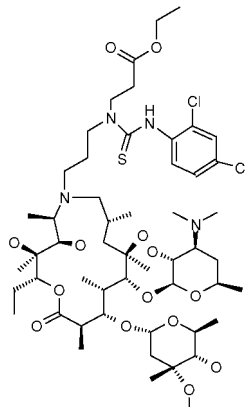


Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 12 y 1-naftiletilisocianato, se obtuvo el compuesto del título (68 mg).

MS m/z (ES): $MH^+ = 1089,8$.

Ejemplo 164

9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-[β-(etoxicarbonil)etil]-N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

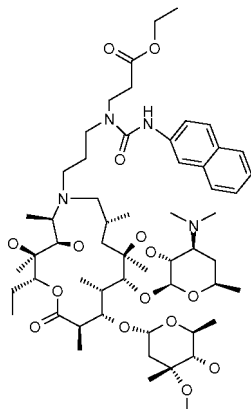


Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 12 y 2,4-diclorofenilisocianato, se obtuvo el compuesto del título.

MS m/z (ES): $MH^+ = 1112,5$.

Ejemplo 165

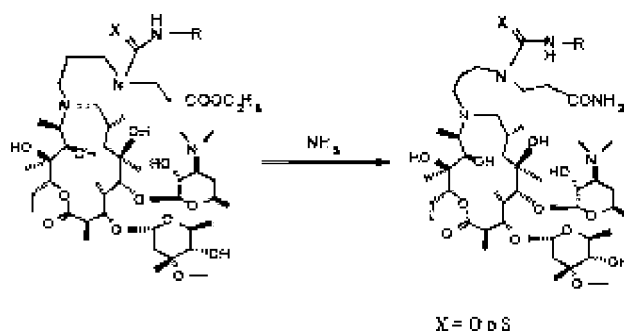
9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-[β-(etoxicarbonil)etil]-N'-(2-naftil)carbamoil-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A



Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 12 y 2-naftilisocianato, se obtuvo el compuesto del título.

MS m/z (ES): $MH^+ = 1068,6$.

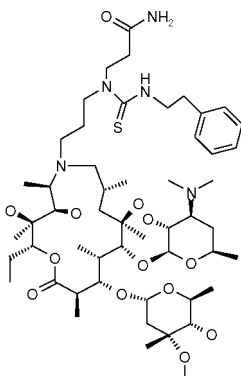
Ejemplos 166 a 170

Procedimiento general

A una solución de los correspondientes compuestos 9a-[N'-(β-(etoxicarbonil)etil)-N'-sustituido carbamoil- o tiocarbamoil-γ-aminopropil]-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicinas A en etanol (4 ml), se añadió una solución de amoníaco al 25% (4 ml). Se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta conversión completa y después se evaporó a sequedad. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna en el sistema disolvente DCM:MeOH:NH₄OH = 90:9:1,5 para dar los compuestos 9a-[N'-β-(amido)etil] correspondientes.

Ejemplo 166

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-amidoetil)-N'-[β-(feniletil)tiocarbamoil]-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

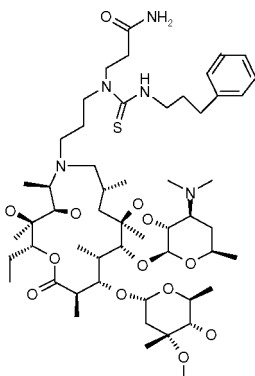


Según el procedimiento general partiendo del Ejemplo 160, se obtuvo el compuesto del título (94 mg).

MS m/z (ES): MH⁺ = 1026,4.

Ejemplo 167

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-amidoetil)-N'-[γ-(fenilpropil)tiocarbamoil]-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



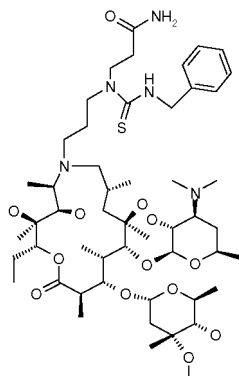
ES 2 344 518 T3

Según el procedimiento general partiendo del Ejemplo 161, se obtuvo el compuesto del título (122 mg).

MS m/z (ES): $MH^+ = 1041,4$.

Ejemplo 168

9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-(β-amidoetil)-N'-benciltiocarbamoil-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

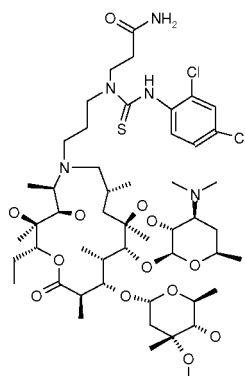


Según el procedimiento general partiendo del Ejemplo 162, se obtuvo el compuesto del título (102 mg).

MS m/z (ES): $MH^+ = 1012,6$.

Ejemplo 169

9-Desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-amidoetil)-N'-(2,4-diclorofenil)carbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

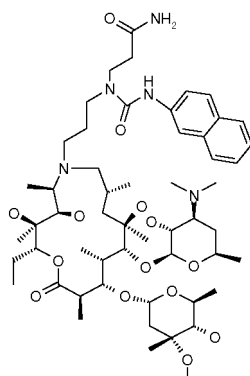


Según el procedimiento general partiendo del Ejemplo 164, se obtuvo el compuesto del título (112 mg).

MS m/z (ES): $MH^+ = 1050,6$.

Ejemplo 170

9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-(β-amidoetil)-N'-(2-naftilcarbamoil)-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

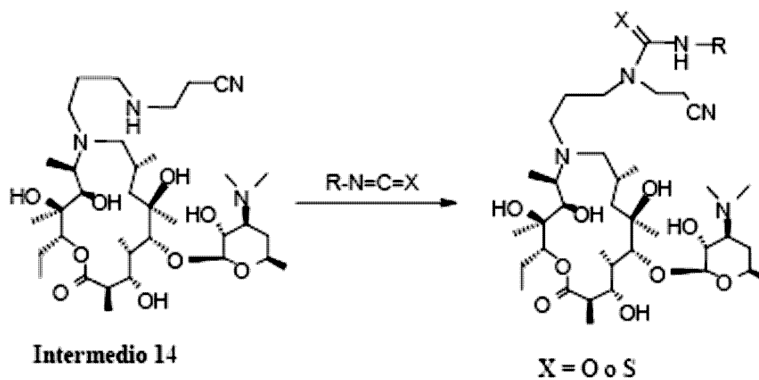


Según el procedimiento general partiendo del Ejemplo 165, se obtuvo el compuesto del título (90 mg).

MS m/z (ES): $MH^+ = 1032,3$.

Ejemplos 171 a 176

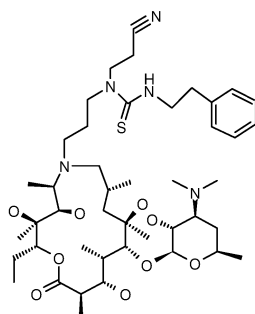
Procedimiento general



Una mezcla de Intermedio 14 (1,45 mmol) y el correspondiente isocianato o isotiocianato (1,45 mmol) en DCM seco (15 ml) se agitó de 1 a 4 horas a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna en el sistema disolvente DCM:MeOH = 90:1 para dar el correspondiente compuesto 3-O-decladinosil-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-sustituido carbamoil- o tiocarbamoil-γ-aminopropil]-9-desoxo-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A.

Ejemplo 171

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-{N'-(β-cianoetil)-N'-[β-(feniletil)tiocarbamoil]-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

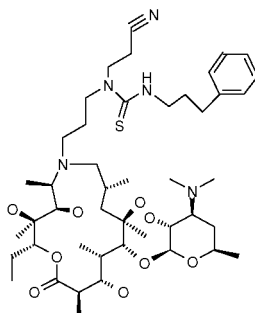


Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 14 y etilfenilisotiocianato, se obtuvo el compuesto del título (133,5 mg).

MS m/z (ES): MH⁺ = 850,5.

Ejemplo comparativo 172

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-{N'-(β-cianoetil)-N'-[3-(fenilpropil)tiocarbamoil]-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

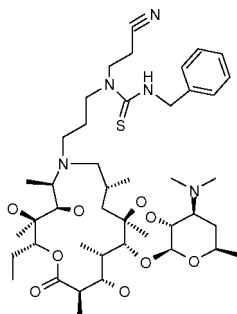


Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 14 y propilfenilisotiocianato, se obtuvo el compuesto del título (227,6 mg).

MS m/z (ES): MH⁺ = 864,5.

Ejemplo comparativo 173

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-benciltiocarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

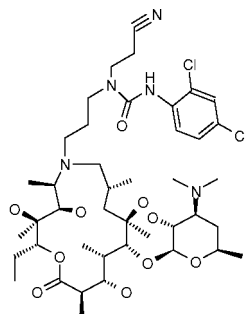


Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 14 y bencilisotiocianato, se obtuvo el compuesto del título (177 mg).

MS m/z (ES): $MH^+ = 836,5$.

Ejemplo comparativo 174

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-[(2,4-diclorofenil)carbamoil]-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A

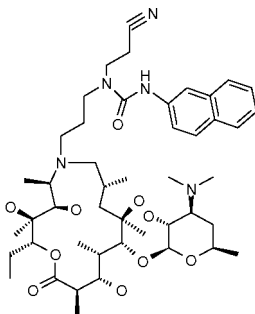


Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 14 y 2,4-diclorofenilisocianato, se obtuvo el compuesto del título (140 mg).

MS m/z (ES): $MH^+ = 874,4$.

Ejemplo comparativo 175

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-[N'-(β-cianoetil)-N'-(2-naftil)carbamoil]-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A



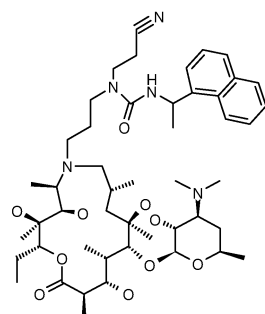
Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 14 y 2-naftilisocianato, se obtuvo el compuesto del título (111 mg).

MS m/z (ES): $MH^+ = 856,4$.

ES 2 344 518 T3

Ejemplo comparativo 176

3-O-Decladinosil-9-desoxo-9-dihidro-9a-{N'-(β-cianoetil)-N'-[1-(1-naftiletil)carbamoil]-γ-aminopropil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

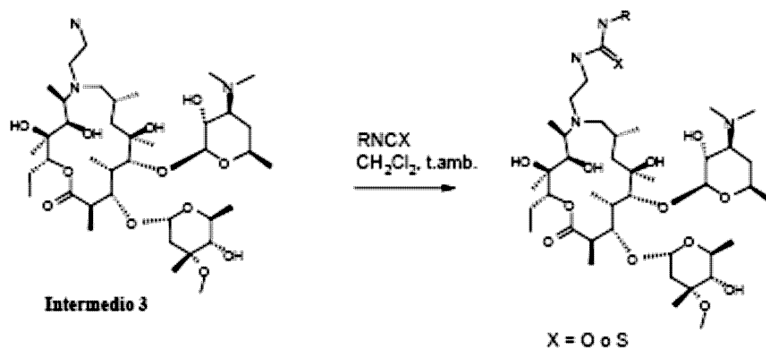


Según el procedimiento general partiendo del Intermedio 14 y 1-(1-naftil)etilisocianato, se obtuvo el compuesto del título (148 mg).

MS m/z (ES): $MH^+ = 884,5$.

Ejemplos 177 a 201

Procedimiento general

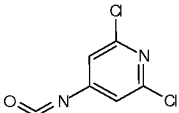
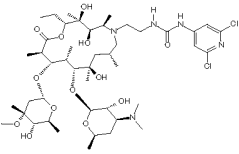
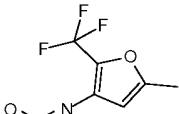
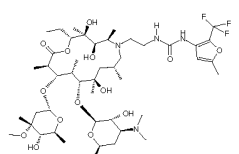
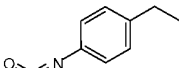
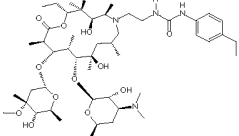
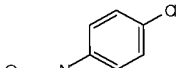
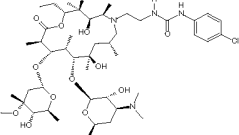
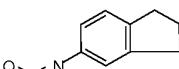
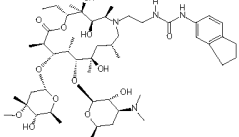
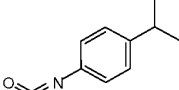
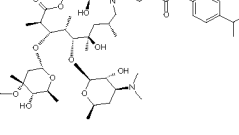


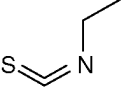
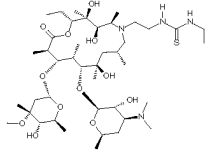
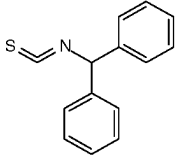
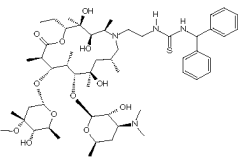
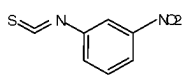
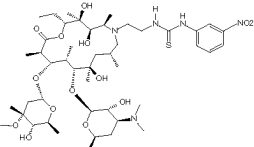
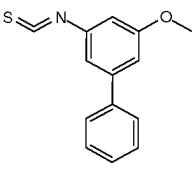
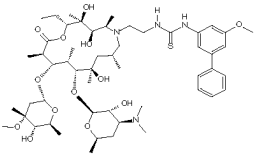
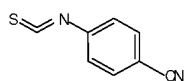
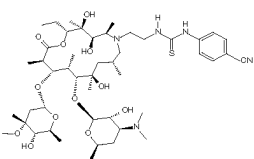
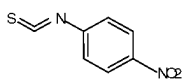
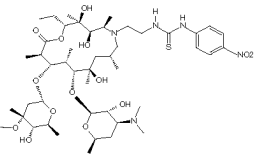
A una solución de Intermedio 3 (30 mg, 0,04 mmol) en DCM (1 ml) se añadieron 1,3 equivalentes del reactivo iso-/isotiocianato. Se agitó la mezcla de 1 a 48 horas, y se añadió una resina eliminadora (polímero unido a trisamina, 3 equivalentes). Después de un día, se separó por filtración la resina y se lavó con DCM (1 ml). Se evaporó el disolvente dando el producto deseado. Se purifican los productos, si es necesario, utilizando LC/MS preparativa.

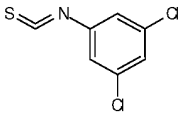
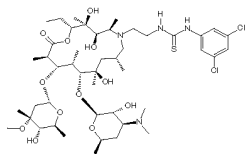
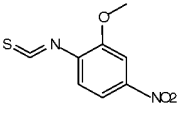
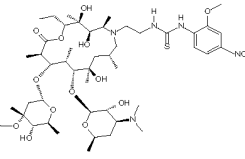
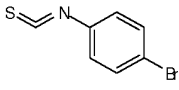
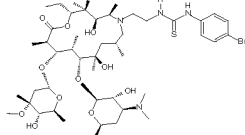
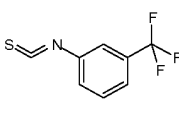
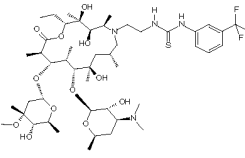
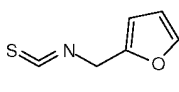
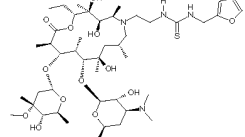
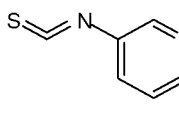
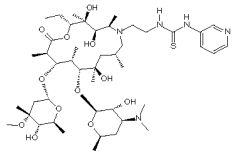
La tabla que sigue da las estructuras del reactivo iso-/isotiocianato, así como de los productos de la fórmula (I).

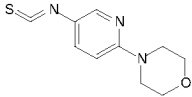
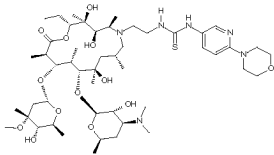
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	% de pureza
Ejemplo 183			967,3	49,2
Ejemplo 184			970,4	90,7
Ejemplo 185			925,5	97,2
Ejemplo 186			931,4	93,1
Ejemplo 187			937,5	95,3
Ejemplo 188			939,6	95

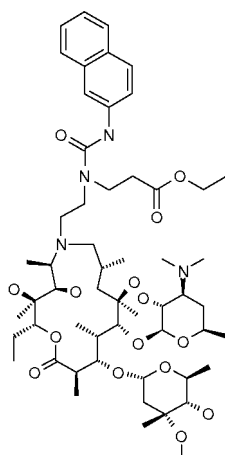
Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	% de pureza
Ejemplo 189			865,4	90,2
Ejemplo 190			1003,6	91,5
Ejemplo 191			958,4	96
Ejemplo 192			1019,4	91,6
Ejemplo 193			938,5	97,5
Ejemplo 194			958,3	96,5

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	% de pureza
Ejemplo 195			981,4	98,1
Ejemplo 196			988,4	94,8
Ejemplo 197			992,6	96,7
Ejemplo 198			981,6	96,1
Ejemplo 199			917,4	94,7
Ejemplo 200			914,5	97,4

Ejemplo	RNCX	Producto	MS (ES, m/z)	% de pureza
Ejemplo 201			999,6	97,2

Ejemplo 202

9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-[β-(etoxicarbonil)etil]-N'-(2-naftil)carbamoil-β-aminoetil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A

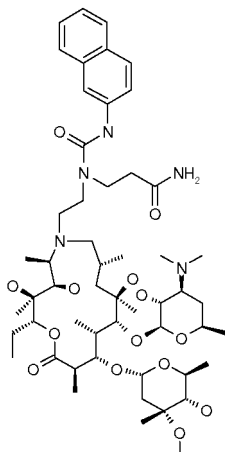


Según el procedimiento del Ejemplo 159 partiendo del Intermedio 6 y 2-naftil-isocianato, se obtuvo el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 1047,7.

Ejemplo 203

9-Desoxo-9-dihidro-9a-{N'-(β-amidoetil)-N'-(2-naftil)carbamoil-β-aminoetil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A



Según el procedimiento del Ejemplo 159 partiendo del Intermedio 7 y 2-naftil-isocianato, se obtuvo el compuesto del título.

MS m/z (ES): MH⁺ = 1018,6.

Ejemplo 204

Ensayo in vitro

La potencia *in vitro* de los compuestos ha sido comparada con la de la azitromicina para evaluar mejor los compuestos adecuados para ensayos posteriores. Como se ha descrito antes, los parásitos fueron expuestos durante 72 horas. Se ha calculado la media de los datos de los ensayos de potencia *in vitro* de la azitromicina frente a las tres cepas de parásitos, y se han usado estas cifras para la identificación de los compuestos macrólidos “activos”. Estas IC₅₀ medias frente a las cepas TM91C235, D6, y W2 fueron 1621,2 ng/mL, 96,9 ng/mL, y 1759,2 ng/mL, respectivamente.

Los ensayos preliminares de los compuestos de la presente invención demostraron que éstos presentan actividad antimalárica comparable a la de la azitromicina o mejor.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 344 518 T3

TABLA 3

Valores de IC_{50} de compuestos macrólidos, en comparación con la azitromicina, ensayados frente a las tres cepas de parásitos (TM91C235, D6, y W2) con diferentes pautas de resistencia

Compuesto	IC_{50} (ng/mL)		
	TM91C235	D6	W2
azitromicina	1621,2	796,9	1759,2
Ejemplo 1	619,1	NA	1777,0
Ejemplo 2	39,9	134,4	74,4
Ejemplo 3	154,7	292,0	261,7
Ejemplo 12	28,9	71,3	43,2
Ejemplo 53	712,7	NA	365,8
Ejemplo 55	1047,6	NA	435,4
Ejemplo 56	556,0	NA	250,5
Ejemplo 57	453,5	NA	262,7
Ejemplo 58	377,0	NA	169,4
Ejemplo 59	193,0	361,6	92,0
Ejemplo 60	93,3	212,4	69,3
Ejemplo 61	435,9	NA	252,5
Ejemplo 62	110,3	373,5	50,2
Ejemplo 63	542,5	NA	141,3
Ejemplo 64	91,5	252,6	70,0
Ejemplo 65	397,7	NA	708,4
Ejemplo 66	74,6	214,1	67,6
Ejemplo 67	462,2	NA	194,7
Ejemplo 68	253,5	797,8	105,9
Ejemplo 70	86,3	163,9	76,5
Ejemplo 71	131,2	318,2	ND
Ejemplo 72	422,0	665,3	ND
Ejemplo 73	128,4	305,4	ND
Ejemplo 74	132,6	567,6	ND
Ejemplo 75	228,9	478,6	ND
Ejemplo 76	126,4	297,6	ND
Ejemplo 77	89,6	186,5	ND
Ejemplo 78	181,8	266,8	ND
Ejemplo 80	116,7	451,1	185,6
Ejemplo 81	159,7	565,3	277,9
Ejemplo 82	227,1	293,3	316,3
Ejemplo 84	61,8	28,9	42,0
Ejemplo 85	141,7	262,0	208,8
Ejemplo 86	141,6	456,5	206,5
Ejemplo 87	148,5	303,8	178,0
Ejemplo 88	329,8	371,1	318,5
Ejemplo 90	510,5	972,1	762,4
Ejemplo 91	259,4	697,6	303,4
Ejemplo 96	363,7	624,6	179,0
Ejemplo 97	154,5	310,6	67,1
Ejemplo 98	74,5	125,9	47,6
Ejemplo 99	131,0	302,3	68,8
Ejemplo 100	275,3	284,2	102,2
Ejemplo 101	240,5	425,0	91,9

ES 2 344 518 T3

	Compuesto	IC ₅₀ (ng/mL)		
		TM91C235	D6	W2
5	Ejemplo 102	200,5	459,9	73,7
	Ejemplo 103	103,4	180,5	51,4
10	Ejemplo 104	181,5	490,0	83,1
	Ejemplo 105	23,7	18,4	20,1
	Ejemplo 106	120,3	214,9	62,6
	Ejemplo 109	332,3	843,3	190,0
15	Ejemplo 110	111,0	246,7	46,1
	Ejemplo 111	458,5	NA	246,1
	Ejemplo 112	106,6	121,2	70,9
20	Ejemplo 113	865,9	NA	605,2
	Ejemplo 115	172,2	269,1	ND
	Ejemplo 116	149,0	281,3	ND
	Ejemplo 117	223,3	329,0	ND
25	Ejemplo 118	99,3	110,8	ND
	Ejemplo 121	311,6	799,3	714,3
	Ejemplo 123	137,3	699,9	297,2
	Ejemplo 124	12,2	55,9	57,5
30	Ejemplo 125	36,4	142,2	42,2
	Ejemplo 127	57,1	60,0	117,3
	Ejemplo 129	56,0	222,1	ND
35	Ejemplo 130	150,0	544,7	206,9
	Ejemplo 131	114,6	506,7	198,1
	Ejemplo 132	83,9	295,1	228,5
	Ejemplo 133	72,3	440,8	161,6
40	Ejemplo 134	99,7	398,4	279,1
	Ejemplo 136	121,4	978,1	396,1
	Ejemplo 137	182,3	274,4	177,7
	Ejemplo 140	105,2	166,3	113,7
45	Ejemplo 141	73,1	187,5	57,0
	Ejemplo 142	191,8	347,6	186,5
	Ejemplo 143	234,4	321,9	438,7
50	Ejemplo 146	141,5	229,6	116,5
	Ejemplo 147	342,7	469,4	388,7
	Ejemplo 148	425,6	862,2	239,7
	Ejemplo 149	414,3	656,7	472,0
55	Ejemplo 150	104,6	181,4	91,0
	Ejemplo 151	180,9	298,9	170,8
	Ejemplo 154	325,9	NA	395,9
60	Ejemplo 158	102,8	167,4	404,6
	Ejemplo 160	68,3	153,4	ND
	Ejemplo 161	54,0	141,6	ND
	Ejemplo 162	69,3	104,2	ND
65	Ejemplo 163	67,9	134,7	ND
	Ejemplo 166	160,8	458,2	229,8

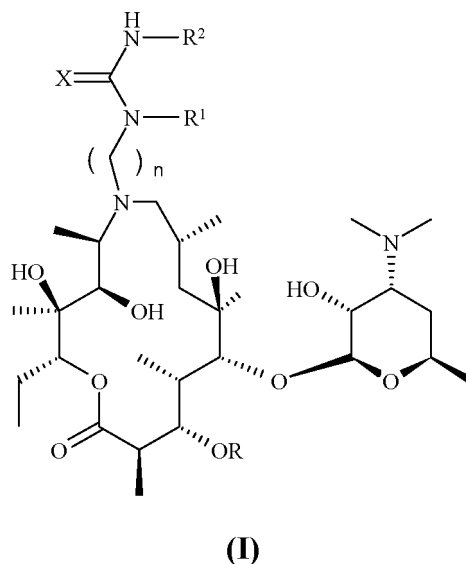
ES 2 344 518 T3

Compuesto	IC ₅₀ (ng/mL)		
	TM91C235	D6	W2
Ejemplo 167	57,2	126,9	ND
Ejemplo 168	310,3	510,8	357,0
Ejemplo 169	147,5	226,6	188,0
Ejemplo 170	128,0	543,3	ND

NA: menos activo que la azitromicina; ND: No determinado

REIVINDICACIONES

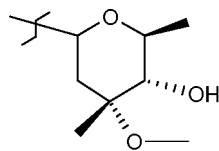
1. Un compuesto de la fórmula (I),



(I)

en la que

R representa H o un grupo cladinósilo de la fórmula (II);



(II)

R¹ representa H, β -cianoetilo, β -amidoetilo o β -(alcoxi C₁₋₄-carbonil)etilo;

R² representa

a) alquilo C₁₋₁₂, donde el alquilo C₁₋₁₂ está

ininterrumpido o interrumpido por 1-3 grupos radicales bivalentes seleccionados de -O-, -S- y -N(R³)-; y/o

es lineal o ramificado, y está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno, OH; NH₂; N-(alquil C₁₋₄)-amino; N,N-di(alquil C₁₋₄)-amino, CN, NO₂; C(O)O-alquil C₁₋₄-arilo, (alquil C₁₋₄)tio; un carbociclo de C₃₋₁₄ miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos, O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, S(alquilo C₁₋₄), O(cicloalquilo C₃₋₆), O(alquil C₁₋₄-arilo), alquil C₁₋₄-ciano, C(O)alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)alquil C₁₋₄-arilo, C(O)Oalquil C₁₋₄-arilo, NO₂, diazoarilo, anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros, alquil C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-C(O)-NR³; un heterociclo de C₃₋₁₄ miembros saturado, insaturado o aromático que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno, azufre, opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos, O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, S(alquilo C₁₋₄), O(cicloalquilo C₃₋₆), O(alquil C₁₋₄-arilo), alquil C₁₋₄-ciano, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquil C₁₋₄-arilo; alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)alquil C₁₋₄-arilo, NO₂, diazoarilo, anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros, alquil C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-C(O)-NR³; o

b) alqueno C_{2-6} que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; CN; NO_2 ; OH; NH_2 ; N-(alquil C_1-C_4)-amino; N,N-di(alquil C_1-C_4)-amino; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o

5 c) carbociclo de C_{3-14} miembros que está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; OH; CN; alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos o grupo CN; O(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; S(alquilo C_1-C_4); O(cicloalquilo C_{3-6}); O(alquil C_{1-4} -arilo); C(O)alquilo C_{1-4} ; C(O)O-alquil C_{1-4} -arilo; alquilo C_{1-4} -carbonilo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C(O)alquil C_{1-4} -arilo; NO_2 ; N-(alquil C_1-C_4)-amino; N,N-di(alquil C_1-C_4)-amino, diazoarilo; anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-
10 heterocíclico de 5 o 6 miembros; alquil C_{1-4} -C(O)-O-alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -O-C(O)-NR³; o

d) heterociclo saturado, insaturado o aromático de C_{3-14} miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno, azufre, opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; CN; alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos; O(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; S(alquilo C_1-C_4); O(cicloalquilo C_{3-6}); O(alquil C_{1-4} -arilo); alquil C_{1-4} -ciano; C(O)alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} -carbonilo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C(O)alquil C_{1-4} -arilo; C(O)O-alquil C_{1-4} -arilo; NO_2 ; diazoarilo; anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros; anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-
15 heterocíclico de 5 o 6 miembros; alquil C_{1-4} -C(O)-O-alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -O-C(O)-NR³;

20 e) C(O)arilo;

R³ representa H o alquilo C_{1-4} ;

25 X representa O o S;

n es 2 o 3;

30 donde carbociclo de C_{3-14} miembros significa cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado, o aromático, condensado o con puente, reconociendo que los anillos con cierto número de miembros no pueden ser bicíclicos ni tricíclicos, y que cuando el anillo tiene puente, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente;

con la condición de que cuando R¹ es H o β -cianoetilo y n es 3, R² no puede ser:

35 alquilo C_{1-4} lineal o ramificado ininterrumpido y sin sustituir;

40 $-(CH_2)_m$ -Ar donde m es 1-3 y donde Ar es un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico condensado de C_{3-10} miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, O(alquilo C_{1-4}) sin sustituir o alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos;

45 $-(CH_2)_m$ -Ar donde m es 0 y donde Ar es un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico condensado de C_{3-10} miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, O(alquilo C_{1-4}) sin sustituir o alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos; o

etoxicarbonilmetilo;

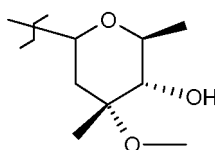
o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables.

50 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R representa H o un grupo cladinosilo de la fórmula (II)

55

60



(II)

65

R¹ representa H, β -cianoetilo, β -amidoetilo o β -(alcoxi C_{1-4} -carbonil)etilo;

R² representa

a) alquilo C₁₋₁₂, donde el alquilo C₁₋₁₂ es

5 lineal o ramificado, y está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno, N,N-di(alquilo C_{1-C4})-amino, C(O)Oalquilo C₁₋₄-arilo, (alquilo C_{1-C4})tio o; fenilo, naftilo, arilo, furilo, cicloalquilo, tiofenilo, 3,4-metilendio-xifenilo, morfolinilo, o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos, O(alquilo C₁₋₄), O(cicloalquilo C₃₋₆), O(alquilo C₁₋₄-arilo), C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)alquilo C₁₋₄-arilo, C(O)Oalquilo C₁₋₄-arilo;

b) un alqueno C₂₋₆ sin sustituir; o

15 c) cicloalquilo C₁₋₁₂, adamantilo, norbornilo, norbornenilo, fenilo, indanilo, o naftilo; cualquiera de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; CN; alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos o grupo CN; O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; S(alquilo C_{1-C4}); O(cicloalquilo C₃₋₆); O(alquilo C₁₋₄-arilo); C(O)alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄-carbonilo; arilo; heteroarilo; NO₂; N,N-di(alquilo C_{1-C4})-amino, diazoarilo; y piperidinilsulfonamido; o

20 d) dihidrobenzofuranilo, alquilo C₁₋₃-dioxifenilo, benzopirano, furilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiadiazolilo, tetrahidrobenzotiofenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos; alquilo C₁₋₄-carbonilo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C(O)O-alquilo C₁₋₄-arilo; o fenoxi;

25 e) C(O)arilo;

X representa O o S; y

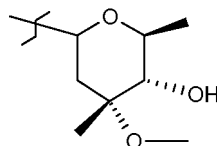
n es 2 o 3.

30

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que,

R representa H o un grupo cladinósilo de la fórmula (II)

35



40

(II)

45

R¹ representa H, β -cianoetilo, β -amidoetilo o β -(alcoxi C₁₋₄-carbonil)etilo;

50 R² representa

55 a) 3-fenilpropilo, b-feniletilo, etoxicarbonilmetilo, isopropilo, 1-(1-naftil)-etilo, *t*-butilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, bencilo, 2-furilmetilo, 4-metoxibencilo, ciclohexilmetilo, etilo, 2-(2-metil-5,5-dimetil)-pentilo, 2-(2-tiofenil)-etilo, 3-tiometilpropilo, 3,4-metilendioxfenilmetilo, N-morfoliniletilo, N-morfolinilpropilo, tritilo, N-piperidiniletilo, 3-dietilaminopropilo, difenilmetilo, 3-cloropropilo, isobutilo; o

b) 2-propenilo; o

60 c) ciclopentilo, ciclopropilo, ciclododecilo, norbornilo, norbornenilo, 2-benciloxiciclohexilo, adamantilo, fenilo, 1-naftilo, 4-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-naftilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cianofenilo, ciclohexilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-metil-5-fluorofenilo, 4-cianometilfenilo, indanilo, 4-acetilfenilo, 2-fenilfenilo, 3-tiometilfenilo, 3,5-dimetoxycarbonilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-ciclopentoxi-4-metoxifenilo, 4-benciloxifenilo, 2-etilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-nitrofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-metoxi-4-nitrofenilo, etoxicarbonilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-fenilazofenilo, 4-dietilaminofenilo, 3-nitrofenilo, 3-cloro-4-trifluorometilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-diazolilfenilo, 4-piperidilsulfonamidofenilo, 1-(4-dimetilamino)-naftilo, 4-isopropilfenilo, 4-difluorometoxifenilo, o 2-metoxi-5-fenilfenilo;

65

o

ES 2 344 518 T3

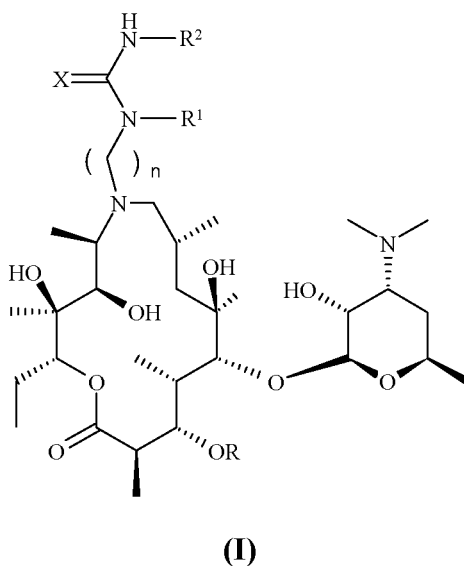
d) 3,4-metilendioxfenilo, 6-fluorobenzo-1,3-piraniilo, dihidrobenzofuranilo, 3,4-propilendioxfenilo, 3-(2-trifluorometil-5-metil)-furilo, 4-(3,5-dimetil)-isoxazol, 4-(3-fenil-5-metil)-isoxazol, benciloxycarbonilpiperidinilo, 4-(2,6-dicloro)-piridinilo, 2-tiofenilo, benzotiadiazolilo, 3-(2-metoxycarbonil)-tiofenilo, 2-(3-metoxycarbonil)-tetrahidrobenzo-tiofenilo, piridinilo, 5-(2-morfolinil)-piridinilo, 5-(2-fenoxi)-piridinilo; o

e) C(O)arilo;

X representa O o S; y

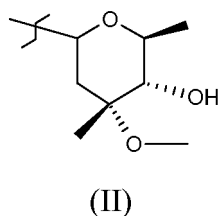
n es 2 o 3.

4. El procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I:



en la que

R representa H o un grupo cladinosilo de la fórmula (II);



R¹ representa H, β -cianoetilo, β -amidoetilo o β -(alcoxi C₁₋₄-carbonil)etilo;

R² representa

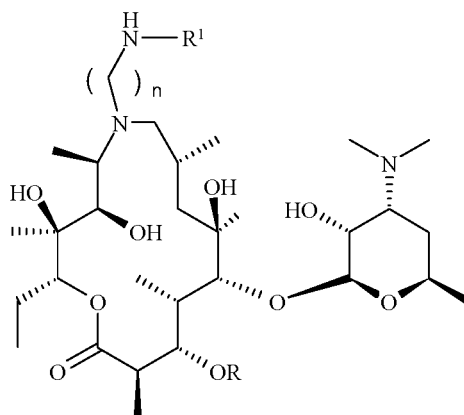
a) alquilo C₁₋₁₂, donde el alquilo C₁₋₁₂ está

ininterrumpido o interrumpido por 1-3 grupos radicales bivalentes seleccionados de -O-, -S- y -N(R³)-; y/o

ES 2 344 518 T3

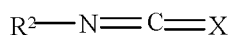
- está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; OH; NH₂; N-(alquil C₁-C₄)-amino; N,N-di(alquil C₁-C₄)-amino; CN, NO₂; C(O)O-alquil C₁₋₄-arilo; un carbociclo de C₃₋₁₄ miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos, O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, S(alquilo C₁-C₄), O(cicloalquilo C₃₋₆), O(alquil C₁₋₄-arilo), alquil C₁₋₄-ciano, C(O)alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)alquil C₁₋₄-arilo, C(O)Oalquil C₁₋₄-arilo, NO₂, diazoarilo, anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros, alquil C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-C(O)-NR³; un heterociclo de C₃₋₁₄ miembros saturado, insaturado o aromático que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno, azufre, opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos, O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, S(alquilo C₁-C₄), O(cicloalquilo C₃₋₆), O(alquil C₁₋₄-arilo), alquil C₁₋₄-ciano, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)O alquil C₁₋₄-arilo; alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)alquil C₁₋₄-arilo, NO₂, diazoarilo, anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros, alquil C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-C(O)-NR³; o
- b) alqueno C₂₋₆ que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; CN; NO₂; OH; NH₂; N-(alquil C₁-C₄)-amino; N,N-di(alquil C₁-C₄)-amino; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; o
- c) carbociclo de C₃₋₁₄ miembros que está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; OH; CN; alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos o grupo CN; O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; S(alquilo C₁-C₄); O(cicloalquilo C₃₋₆); O(alquil C₁₋₄-arilo); C(O)alquilo C₁₋₄; C(O)O-alquil C₁₋₄-arilo; alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C(O)alquil C₁₋₄-arilo; NO₂; diazoarilo; anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros; alquil C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-C(O)-NR³; o
- d) heterociclo saturado, insaturado o aromático de C₃₋₁₄ miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno, azufre, opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno; CN; alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos; O(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; S(alquilo C₁-C₄); O(cicloalquilo C₃₋₆); O(alquil C₁₋₄-arilo); alquil C₁₋₄-ciano; C(O)alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; C(O)alquil C₁₋₄-arilo; C(O)O-alquil C₁₋₄-arilo; NO₂; diazoarilo; anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros; anillo sulfo-carbocíclico o sulfo-heterocíclico de 5 o 6 miembros; alquil C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-C(O)-NR³;
- e) C(O)arilo;
- R³ representa H o alquilo C₁₋₄;
- X representa O o S;
- n es 2 o 3;
- donde carbociclo de C₃₋₁₄ miembros significa cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado, o aromático, condensado o con puente, reconociendo que los anillos con cierto número de miembros no pueden ser bicíclicos ni tricíclicos, y que cuando el anillo tiene puente, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente;
- con la condición de que cuando R¹ es H o β-cianoetilo y n es 3, R² no puede ser:
- alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado ininterrumpido y sin sustituir;
- (CH₂)_m-Ar donde m es 1-3 y donde Ar es un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico condensado de C₃₋₁₀ miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, O(alquilo C₁₋₄) sin sustituir o alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos;
- (CH₂)_m-Ar donde m es 0 y donde Ar es un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico condensado de C₃₋₁₀ miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, O(alquilo C₁₋₄) sin sustituir o alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos; o
- etoxicarbonilmetilo,
- o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que

un compuesto de la fórmula (III)



(III)

se hace reaccionar con un isocianato o un tioisocianato de la fórmula (IV),



(IV)

en un disolvente aprótico seleccionado de tolueno, xileno y diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0° a 110°C.

5. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la malaria.

6. El uso como se reivindica en la reivindicación 5, en el que el sujeto ha sido infectado con *Plasmodium falciparum*.

7. El uso como se reivindica en la reivindicación 5, en el que el sujeto ha sido infectado con *P. vivax*.

8. El uso como se reivindica en la reivindicación 5, en el que el sujeto ha sido infectado con *P. ovale*.

9. El uso como se reivindica en la reivindicación 5, en el que el sujeto ha sido infectado con *P. malariae*.

10. El uso como se reivindica en la reivindicación 5, en el que el medicamento se administra después de que el sujeto ha sido expuesto al parásito de la malaria.

11. El uso como se reivindica en la reivindicación 5, en el que el medicamento se administra antes de que el sujeto viaje a un país en el que la malaria es endémica.

12. El uso como se reivindica en la reivindicación 11, en el que la malaria es causada por una cepa de malaria resistente a los fármacos.

13. El uso como se reivindica en la reivindicación 12, en el que la cepa de malaria resistente a los fármacos es resistente al menos a uno entre cloroquina, mefloquina, halofantrina, artemisinina, atovacuona/proguanil, doxiciclina o primaquina.

14. El uso como se reivindica en la reivindicación 5, en el que el tratamiento terapéutico y/o profiláctico se aplica a un ser humano.

ES 2 344 518 T3

15. Una preparación farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 16. La preparación farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la preparación es para el tratamiento de las infecciones de malaria.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65