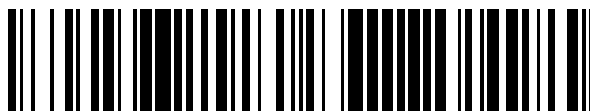


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 697**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7048** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 25/02** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**C07H 17/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2009 E 09707590 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2247294**

54 Título: **Macrólidos para tratar enfermedades mediadas por la inhibición de PDE**

30 Prioridad:

**08.02.2008 EP 08101444**

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

**09.07.2014**

73 Titular/es:

**BASILEA PHARMACEUTICA AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 487  
4005 Basel, CH**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 474 697 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

Macrólidos para tratar enfermedades mediadas por la inhibición de PDE

5 La invención se refiere al tratamiento y/o prevención del cáncer en animales o seres humanos mediante el uso de determinados compuestos macrólidos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. La invención se refiere adicionalmente a compuestos macrólidos con actividad antiinflamatoria, antialérgica y anticancerosa en el sentido anteriormente mencionado mediado por la inhibición de las fosfodiesterasas, en particular, la fosfodiesterasa 4 (PDE4), lo que convierte estos compuestos en útiles para el tratamiento y/o  
10 prevención de enfermedad tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, artritis reumatoide, dermatitis atópica o enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades cancerosas y otras enfermedades.

15 El monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) es un segundo mensajero clave en células. Se sabe que unos niveles aumentados de AMP cíclico suprimen las respuestas celulares en varios tipos de células inflamatorias e inmunes incluyendo linfocitos, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células epiteliales pulmonares. Las concentraciones intracelulares de AMPc se regulan mediante la adenililo ciclasa y mediante fosfodiesterasas (PDE) de nucleótido cíclicas. Las PDE son una familia de enzimas que inactivan los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc mediante la hidrólisis de AMP y GMP. La enzima PDE4 específica de AMPc es la enzima predominante en células proinflamatorias. Se ha demostrado que PDE4 está implicada en procesos inflamatorios (por ejemplo, Lipworth B. J., Lancet (2005) 365, p. 167 o Giembycz M. A., Curr. Opin. Pharmacol. (2005), 5, p. 238). Por lo tanto, los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y alérgicas tales como asma, bronquitis crónica, enfisema, dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome de estrés respiratorio en el adulto y esclerosis múltiple. Los inhibidores de PDE4 son también potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades cancerosas, como se indica por ejemplo en D. G. McEwan y col. en "Chemoresistant KM12C Colon Cancer Cells Are Addicted to Low Cyclic AMP Levels in a Phosphodiesterase 4-Regulated Compartment via Effects on Phosphoinositide 3-Kinase", Cancer Res. 2007; 67(11); June 1,2007.  
25

30 Se han descrito en la bibliografía numerosos inhibidores de PDE4. (véase por ejemplo J. O. Odingo, Expert. Opin. Ther. Patents, 2005,15(7), 773; M. Hendrix, C. Kallus, Methods and Principles in Medicinal Chemistry (2004), Vol. 22 (Chemogenomics in Drug Discovery), 243-288 (Wiley-VCH)). Muchos de los inhibidores conocidos de PDE4 muestran efectos secundarios limitantes de la dosis tales como emesis y dolor de cabeza. Entre los inhibidores más avanzados de PDE4 son roflumilast y cilomilast.  
35

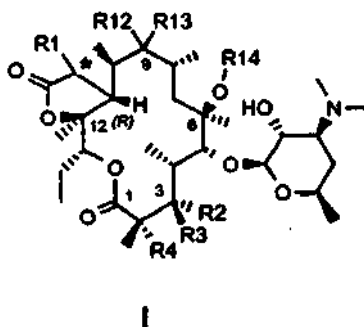
40 Los derivados de eritromicina que tienen un anillo de lactona de cinco miembros tiosustituido condensado a las posiciones 11,12 del anillo macrólido se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO 02/16380, WO 03/072588, WO2006/084410, US0038915 y US6720308. Los documentos WO 02/16380, WO 03/072588 y US0038915 describen los denominados cetólidos, que tienen un grupo carbonilo en posición 3 de la estructura de la eritromicina. EL documento US6720308 describe los denominados anhidrólidos. El documento WO2006/084410 describe compuestos con un resto cladinosa unidos en la posición 3 del macrólido. Compuestos con un grupo hidroxilo en la posición 3 de la estructura de la eritromicina aparecen como intermedios en la síntesis de los compuestos finales. La formación de los 3-acilderivados se describe por ejemplo en J. Med. Chem. 2003,46,2706.  
45

50 Todos los compuestos macrólidos descritos en los documentos anteriormente mencionados se han descrito como útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas. Por ejemplo, D. Hunziker y col describen en "Novel ketolide antibiotics with a fused five-membered lactone ring - synthesis, physicochemical and antimicrobial properties", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, Vol 12 (1 de julio de 2004), páginas 3503-3519 un gran número de derivados 3-cetólidos de eritromicina que tienen un anillo de lactona de cinco miembros tiosustituido condensado a las posiciones 11,12 del anillo macrólido, así como sus propiedades citotóxicas. También se ha notificado que los macrólidos derivados de eritromicina poseen actividad antiinflamatoria (por ejemplo, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1998,41, Supl. B, 37-46; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006,16, p5801). Adicionalmente, se sabe que los macrólidos derivados de eritromicina se acumulan en células inflamatorias.  
55

El documento 1439186 A2 describe macrólidos derivados de eritromicina para el tratamiento del cáncer.

60 Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que determinados compuestos macrólidos que tienen un anillo de lactona de cinco miembros condensado a la estructura de la eritromicina y que están sustituidos con cadenas secundarias específicas inhiben selectivamente PDE4, una actividad nueva descubierta no disponible para el público hasta el momento para este tipo de moléculas. Por tanto, estos macrólidos son útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, la prevención y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas o para la prevención y/o el tratamiento del cáncer en animales o especialmente en seres humanos. Las moléculas descritas en el presente documento son estructuralmente diferentes de los inhibidores de PDE4 actualmente conocidos y por tanto tienen, en particular, el potencial de superar los efectos secundarios anteriormente citados de los inhibidores de PDE4 conocidos.  
65

Algunos de los macrólidos encontrados son novedosos. En un aspecto, por tanto, la presente invención de acuerdo con ello se refiere a compuestos macrólidos de fórmula (I)



I

5 donde

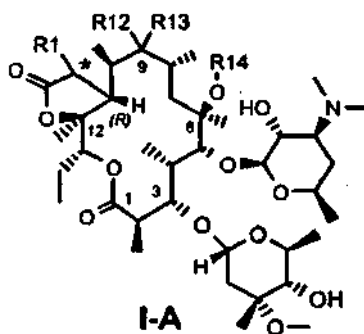
- R1 es un resto -Y-X-Q;  
 Y es S, SO o SO<sub>2</sub>;  
 10 X es un enlace o un grupo lineal que consiste en átomos de hidrógeno y de 1 a 9 átomos seleccionados entre C, N, O y/o S, de los que hasta 2 átomos pueden ser N y un átomo puede ser O o S, un átomo de carbono puede aparecer como un grupo CO y el átomo de azufre puede aparecer como un grupo SO<sub>2</sub> y dos átomos de C adyacentes pueden estar presentes como -CH=CH- o -C≡C- y cuyo grupo X está no sustituido o sustituido por -COO-W o -CONH-W;  
 15 Q es un resto -V-A1-L-A2-W o, si X no representa un enlace, también puede ser -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;  
 V es un grupo divalente aromático o heterocíclico opcionalmente sustituido;  
 W es un arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; o en un grupo -V-A1-L-A2-W, donde al menos uno de los grupos A1, L o A2 está presente, también puede ser un  
 20 A1 y A2 son, independientemente entre sí, estar ausentes o ser un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 L es, -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -CO-, -(CO)O-, -O(OC)-, -(CO)NH-, -NH(CO)-, -(SO<sub>2</sub>)NH-, -HN(SO<sub>2</sub>)-, -HN(CO)NH-, -O(CO)NH-, -HN(CO)O-, o también puede estar ausente si A1 y/o A2 están presente;  
 R2 es OR<sub>2a</sub> y  
 R3 es hidrógeno o  
 25 R2 y R3 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, representan un grupo C=O;  
 R<sub>2a</sub> es hidrógeno, acetilo, -(C=O)CH<sub>2</sub>NR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, o -(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;  
 R<sub>2b</sub> y R<sub>2c</sub> son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido o no sustituido, y en el que hasta dos átomos de carbono pueden ser N, O o S y un átomo de carbono puede aparecer como C=O o junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forman un anillo de 4-7 miembros de los que hasta dos átomos pueden ser N, O o S y un átomo de carbono puede ser C=O;  
 30 R4 es hidrógeno o  
 R2 y R4 junto con el enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, forman un enlace doble;  
 R6 y R7 se seleccionan independientemente entre sí entre arilo opcionalmente sustituido; aralquilo; heterociclilo y heterocicililalquilo; y uno de R6 y R7 también puede ser un grupo -L-A2-W;  
 35 R12 es hidrógeno y  
 R13 es OR<sub>14</sub> o  
 R12 y R13 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, representan un grupo C=O;  
 R14 es, independientemente en cada caso en la fórmula I, hidrógeno o un grupo alifático saturado o insaturado con de 1 a 6 átomos de carbono; y  
 40 \* indica un centro quiral que está en forma (R) o (S).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a macrólidos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos en animales o seres humanos que se pueden mejorar o aliviar mediante inhibición de fosfodiesterasas, en particular la fosfodiesterasa 4 (PDE4).

Adicionalmente, la presente invención se refiere a compuestos de dicha fórmula (I) para su uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer en animales o seres humanos.

Los compuestos de fórmula (I) son especialmente preferidos para su uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer en animales o seres humanos. Se prefiere el uso para el tratamiento del cáncer.

La invención adicionalmente se refiere a compuestos macrólidos de fórmula (I-A)



donde

- 5 R1 es un resto -Y-X-Q;  
 Y es S, SO o SO<sub>2</sub>;  
 X es un enlace o un grupo lineal que consiste en átomos de hidrógeno y hasta 9 átomos seleccionados entre C, N, O y/o S, de los que hasta 2 átomos pueden ser N y un átomo puede ser O o S, un átomo de carbono puede aparecer como un grupo CO y el átomo de azufre puede aparecer como un grupo SO<sub>2</sub> y dos átomos de C adyacentes pueden estar presentes como -CH=CH- o -C≡C- y cuyo grupo X está no sustituido o sustituido por -COO-W o -CONH-W;
- 10 Q es un resto -V-A1-L-A2-W o, si X no representa un enlace, también puede ser -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;  
 V es un grupo divalente aromático o heterocíclico opcionalmente sustituido;  
 W es un arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; o en un grupo -V-A1-L-A2-W, donde al menos uno de los grupos A1; L o A2 está presente, también puede ser un grupo lineal monovalente sustituido o no sustituido saturado o no saturado con hasta 5 átomos compuesto de C, N, O y/o S de los que un átomo de carbono puede aparecer como un grupo CO un átomo de azufre puede aparecer como un grupo SO<sub>2</sub>,
- 15 A1 y A2 independientemente entre sí, pueden estar bien ausente, o ser un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 L es un enlace simple, -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -CO-, -(CO)O-, -O(OC)-, (CO)NH-, -NH(CO)-, -(SO<sub>2</sub>)NH-, -HN(SO<sub>2</sub>)-, -HN(CO)NH-, -O(CO)NH-, -NH(CO)O-, o también puede estar ausente si A1 y/o A2 están presente;
- 20 R<sub>6</sub> y, R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre sí entre arilo; aralquilo; heterociclilo y heterociclilalquilo; y uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> también pueden ser también un grupo -L-W
- 25 R<sub>12</sub> es hidrógeno y  
 R<sub>13</sub> es OR<sub>14</sub> o  
 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo C=O;  
 R<sub>14</sub> es, independientemente en cada caso en la fórmula (I-A), hidrógeno o un grupo alifático saturado o insaturado con de 1 a 6 átomos de carbono; y
- 30 \* indica un centro quiral que está en forma (R) o (S);

especialmente para su uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer en animales o seres humanos. Se prefiere el tratamiento del cáncer.

- 35 Los compuestos de fórmula (I-A) y su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos en seres humanos que se pueden mejorar o aliviar mediante la inhibición, en particular de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), y, basándose en su actividad, su utilidad en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias así como para el tratamiento y/o prevención de enfermedades alérgicas, pero no para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con el crecimiento incontrolado, proliferación y/o supervivencia celular, por ejemplo, el cáncer, en animales o seres humanos, ya se había descrito en la solicitud internacional n° PCT/EP2007/058247 presenta por el presente solicitante en fecha 08.08.2007 y publicada como WO2008/017696.

45 Para los fines de la presente invención, se entiende que el término "compuesto macrólido" incluye las formas estereoméricas independientes de los compuestos, así como sus mezclas diastereoméricas.

Adicionalmente, para los fines de la presente invención, se entiende que el término "compuesto macrólido" incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los N-óxidos de los compuestos de fórmula (I) o (I-A).

50 Los compuestos de la invención muestran una actividad inhibidora sustancial relativa a las fosfodiesterasas (PDE), en particular respecto a PDE4, que se ha demostrado que está implicada en procesos inflamatorios (véase por ejemplo Lipworth B. J., Lancet (2005) 365, p. 167 o Giembycz M. A., Curr. Opin. Pharmacol. (2005), 5, p. 238). Esto se muestra en los ejemplos. El uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para el tratamiento de enfermedades y trastornos en animales y especialmente en seres humanos que se pueden mejorar o aliviar por inhibición de las fosfodiesterasas, en particular la fosfodiesterasa 4 (PDE4) es por tanto uno de los aspectos de la

presente invención. Basándose en esta actividad, los presentes compuestos son especialmente útiles en sujetos seleccionados entre animales, en particular mamíferos, y aún más preferidos los seres humanos, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias así como para el tratamiento y/o prevención de enfermedades alérgicas y para el tratamiento del cáncer.

Para los fines de la presente invención, los términos "grupo aromático" y "arilo" se refieren a grupos aromáticos con uno o más, preferentemente núcleos de 6 miembros y que tienen de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos son en particular fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo. Estos grupos se pueden sustituir adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre, por ejemplo, alquilo tal como se define a partir de ahora en el presente documento, alcoxi inferior tal como alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como ciclopentiloxi, ciclopropilmetiloxi, halógeno tal como se define a partir de ahora en el presente documento, grupos alquilo sustituidos con halógeno tal como difluorometilo o trifluorometilo, tricloroetilo, grupos alcoxi sustituidos con halógeno tal como difluorometoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, un grupo carboxilo. En el caso en que más de un sustituyente esté unido al grupo arilo, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. También se abarcan en el alcance de la presente invención son posibles regioisómeros diferentes (isómeros de constitución) de un grupo específico, por ejemplo "dimetoxifenilo" significa que ambos sustituyentes metoxi pueden estar unidos al anillo fenilo en la posición 2,3, la posición 2,4, la posición 2,5, la posición 2,6, la posición 3,4, la posición 3,5 y la posición 3,6.

Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo heterocíclico" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico insaturado o saturado sustituido o no sustituido de 5 a 10 miembros (monocíclico o bicíclico) que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste de azufre, oxígeno, y, preferentemente, nitrógeno. Los sustituyentes heterocíclicos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, los siguientes grupos: piperidinilo, morfolinilo, 2, 3- o 4-piridilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazolilo, triazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, por ejemplo, 1H-[1,2, 4]-triazol-1-ilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo; tienilo, furilo (2-furanilo o 3-furanilo), 1H-azepinilo, tetrahidrotiofenilo, 3H-1,2, 3-oxatiazolilo, 1,2, 3-oxadiazolilo, 1,2, 5-oxaditolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 4H-1,2, 4-oxadiazinilo, 1,2, 5-oxatiazinilo, 1,2, 3,5-oxatiadiazinilo, 1,3, 4-tiadiazepinilo, 1,2, 5,6-oxatriazepinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, y similares, o sistemas de anillos heterocíclicos condensados tales como quinolinilo, por ejemplo quinoin-8-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolinilo (6-isoquinolinilo), quinazolinilo, 1H-benzotriazolilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 5H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1,2, 3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2, 3,4-tetrahydroisoquinolinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo (por ejemplo 2-benzotiazolilo), 1H-benzoimidazolilo, 1H-indolilo, 1,2, 3,4-tetrahydroquinolinilo, purinilo, por ejemplo, 9H-purin-9-ilo, 6-amino-9H-purin-9-ilo, 2,6-diamino-9H-purin-9-ilo, 1H-purin-6-ilo, 1*H*-2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,1, 3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1, 3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,3-benzoxazolinilo, 1,2-dihidro-oxazol[5,4-c]piridinilo, 6-quinoxalinilo, 2-benzo[b]tien-3-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-2-oxo-quinolin-6-ilo.

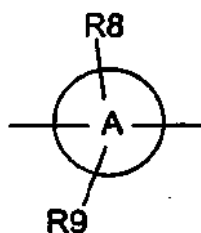
Los grupos heterocíclicos pueden estar adicionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo, grupos alquilo tal como se definen a partir de ahora en el presente documento, alcoxi inferior tal como alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como ciclopentiloxi, ciclopropilmetiloxi, halógeno tal como se define a partir de ahora en el presente documento, grupos alquilo sustituidos con halógeno tal como trifluorometilo, tricloroetilo, grupos alcoxi sustituidos con halógeno tal como difluorometoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, carboxilo, un grupo oxo. En el caso en que más de un sustituyente esté unido al grupo heterocíclico, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. También están incluidos en el ámbito de la presente definición varios regioisómeros, por ejemplo "dimetilpiridilo" significa que ambos sustituyentes metilo pueden estar unidos al piridilo en todas las posiciones químicamente posibles. Por ejemplo, ambos sustituyentes metilo pueden estar unidos al 2-piridilo en la posición 3,4, la posición 4,5, la posición 5,6, la posición 3,5, la posición 3,6, y la posición 4,6. Ambos sustituyentes metilo pueden estar unidos al 3-piridilo en la posición 2,4, la posición 2,5, la posición 2,6, la posición 4,5, la posición 4,6, y la posición 5,6. Ambos sustituyentes metilo pueden estar unidos al 4-piridilo en la posición 2,3, la posición 2,5, la posición 2,6, y la posición 3,5.

Los sustituyentes especialmente preferidos para los grupos heterocíclicos son alquilo, alcoxi, oxo, halógeno, amino, alquilamino o dialquilamino, donde alquilo y alcoxi son como se han definido anteriormente en el presente documento.

Los ejemplos de los anillos heterocíclicos sustituidos preferidos son 1H-pirimidin-2,4-diona, 1H, 3H-pirimidin-2,4-diona-5-metilo, 1H-pirimidin-4-amino-2-on, 6-amino-9H-purina, 6-dimetilamino-9H-purina, 2,6-diamino-9H-purina, 6-amino-8-[(3-piridinilmetil)amino]-9H-purina, 4-amino-imidazo[4,5-c]piridina, 4-metoxi-imidazo[4,5-c]piridina, 1-etilpirazolo[3,4-b]piridina, 4-fenil-1H-pirazol, 3-(piridin-3-il)-1H-pirazol, 3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-ilo, 3-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-ilo, 3-(piridin-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, 3-(piridin-3-il)-1H-[1,2, 4]triazol, 3-(piridin-4-il)-1H-[1,2, 4]triazol and 2-oxo-1,2, 3,4-tetrahydro-quinolina.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Dichos grupos son por ejemplo

- metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, y similares. Dichos grupos alquilo pueden estar adicionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre, por ejemplo, alcoxi inferior tal como alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como ciclopentiloxi, ciclopropilmetiloxi, halógeno tal como se define más adelante, grupos alquilo sustituidos con halógeno tal como difluorometilo o trifluorometilo, tricloroetilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, carboxilo, u oxo. Si está presente más de un sustituyente, entonces estos sustituyentes pueden ser bien iguales o bien diferentes entre sí.
- El término grupo alifático se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena ramificada o preferentemente lineal que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, que pueden estar saturados o insaturados. Los ejemplos incluyen los mencionados para alquilo, vinilo, n-propenilo, n-propinilo, grupos butenilo, butadienilo, grupos pentenilo, y similares.
- El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor y cloro.
- En las combinaciones "heterocicloalquilo" y "aralquilo", las partes individuales "heterociclilo", "ar" (= arilo), y "alquilo" tienen los mismos significados que se ha indicado anteriormente.
- El término grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se refiere por ejemplo, a metileno, etileno, n-propileno, isopropileno o n-butileno.
- R1 es un resto de fórmula -Y-X-Q.
- En esta fórmula, Y puede ser generalmente S, SO o SO<sub>2</sub>; preferentemente es S y SO<sub>2</sub>, en particular S.
- X es bien un enlace; es decir, está "ausente", o bien es un grupo lineal que consiste en átomos de hidrógeno y hasta 9 átomos seleccionados entre C, N, O y/o S, de los que hasta 2 átomos pueden ser N y un átomo puede ser O o S, un átomo de carbono puede aparecer como un grupo CO y el átomo de azufre puede aparecer como un grupo SO<sub>2</sub>. Dos átomos de carbono adyacentes también pueden estar presentes como -CH=CH-o -C≡C-. El grupo X puede estar no sustituido o está sustituido con un sustituyente de fórmula -COO-W o -CONH-W, donde W tienen el significado definido en el presente documento. Como ya se ha indicado, el grupo separador X con hasta 9 átomos puede llevar átomos de hidrógeno adicionales para saturar un átomo de C para formar, por ejemplo, un grupo metileno o saturar un átomo de N para formar un grupo amino. Preferentemente, el separador consiste en de 2 a 5 átomos seleccionados entre C, N, O y/o S.
- Los grupos X preferidos son:
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COO, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONH; O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> o HN(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, donde n y p son 1,2 o 3 y m es 0 o preferentemente 1, 2 o 3 y que están unidos con el grupo Y mediante un átomo de carbono.
- Los grupos X especialmente preferidos son 1,2-etileno, n-propileno o isopropileno y O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> o HN(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, donde p es 2 o 3, preferentemente 2.
- Las combinaciones adecuadas de Y y X son por ejemplo las siguientes:
- Para Y=S, X es 1,2-etileno, 1,2-propileno y 1,3-propileno, CH<sub>2</sub>CO, CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONR, CH<sub>2</sub>CONRCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONRCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONR, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONRCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NRCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NRSO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NRCOO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NRCH<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCONR, CH<sub>2</sub>CH=CH o CH<sub>2</sub>C≡C; donde R en las expresiones anteriores es hidrógeno o metilo y que están enlazados con el grupo Y mediante un átomo de carbono.
- Las combinaciones especialmente preferidas de Y y X son SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH y SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O.
- En la fórmula I, Q es un resto de fórmula bien -V-A1-L-A2-W. Alternativamente, si X no representa un enlace, Q en la fórmula I puede también ser -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>.
- V puede ser un grupo divalente aromático o heterocíclico, por ejemplo, uno de los grupos específicamente mencionados anteriormente.
- En otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) o (I-A), el grupo V es un grupo divalente de fórmula



donde




5

es un anillo de fenileno o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático divalente saturado o insaturado de x miembros que contiene de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x de 5 a 8, preferentemente 5 o 6, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre, y preferentemente oxígeno y nitrógeno, R8 y R9 se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos con halógeno, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo; o de arilo o heterociclilo, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriormente identificados diferentes de arilo o heterociclilo, o cuando

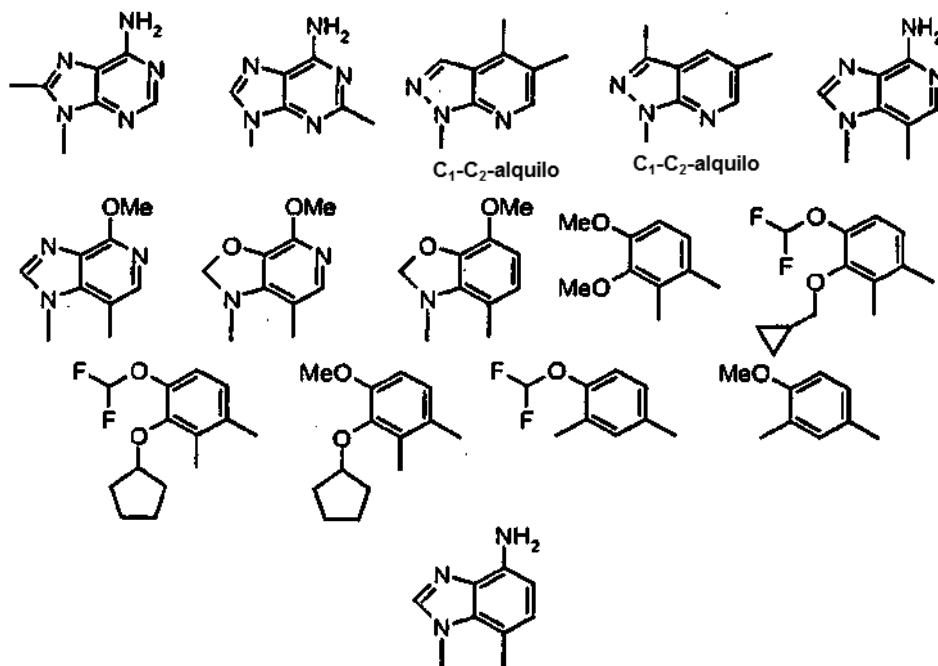
10

15

ambos sustituyentes R8 y R9 están ubicados en átomos de carbono adyacentes en el anillo , estos dos sustituyentes, tomados junto con dichos átomos de carbono adyacentes, también pueden formar un anillo aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x miembros que contiene de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x de 5 a 8, preferentemente 5 o 6, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre y preferentemente, oxígeno y nitrógeno, y donde V puede tener conjuntamente de uno a cuatro sustituyentes del tipo definido para R8 y R9 y las valencias libres se pueden localizar bien en uno o bien en ambos anillos del grupo V.

20

Los significados de V especialmente preferidos incluyen:

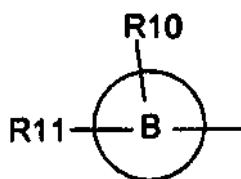


25

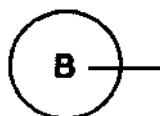
30

W en la fórmula (I) o (I-A) pueden ser bien arilo o bien, preferentemente, heterociclilo, ambos, como se ha explicado anteriormente.


En una realización preferida de la fórmula (I) o (I-A), el resto W representa un grupo fórmula



donde

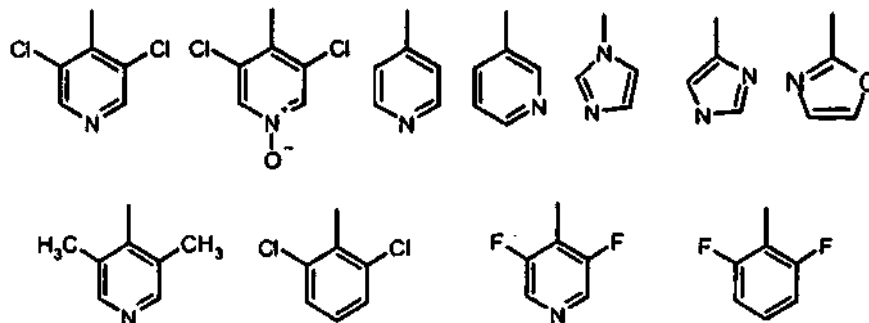


5 es un anillo de fenilo o un anillo heteroalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x miembros que contiene de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x de 5 a 8, preferentemente 5 o 6, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre, y preferentemente oxígeno y nitrógeno, R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos con halógeno, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, mercapto, hidroxilo, carbamilo, un grupo carboxilo, y un grupo oxo; o cuando ambos sustituyentes R10 y R11 están ubicados en átomos

de carbono adyacentes en el anillo , estos dos sustituyentes, tomados junto con dichos átomos de carbono

15 adyacentes, también pueden formar un anillo aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heteroalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x miembros que contiene de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x de 5 a 8, preferentemente 5 o 6, y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre y preferentemente, oxígeno y nitrógeno, donde W puede tener también de uno a cuatro sustituyentes del tipo definido para R10 y R11 y las valencias libres se pueden localizar bien en cualquiera de los anillos del grupo W.

20 Los ejemplos especialmente preferidos de W son los siguientes grupos:

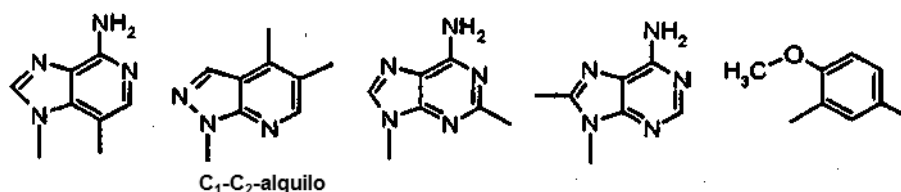


25 En un grupo -V-A1-L-A2-W los grupos A1 y A2 son, por lo general, independientemente entre sí pueden estar bien ausente, o ser un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. L se selecciona generalmente entre un enlace sencillo, -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -CO-, -(CO)O-, -O(OC)-, -(CO)NH-, -NH(CO)-, -(SO<sub>2</sub>)NH-, -HN(SO<sub>2</sub>)-, -HN(CO)NH-, -O(CO)NH- y -NH(CO)O-, preferiblemente de -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -CO-, -(CO)O-, -O(OC)-, -(CO)NH-, -NH(CO)-, -(SO<sub>2</sub>)NH-, -HN(SO<sub>2</sub>)-, -HN(CO)NH-, -O(CO)NH- y -NH(CO)O-, en dicho grupo, pero también puede estar ausente si A1 y/o A2 están presentes.

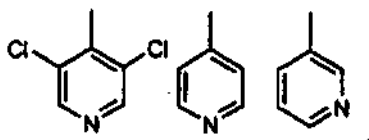
30 En ejemplos preferidos de los compuestos macrólidos de acuerdo con la invención, A1 y A2 independientemente entre sí, pueden estar bien ausente, o representar un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y L se selecciona entre -NH-, -(CO)NH- y -NH(CO)-; o está ausente.

35 Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) y (I-A) donde A1, A2 independientemente entre sí, pueden estar bien ausente, o ser un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; L es -NH-, -(CO)NH- o -NH(CO)-; V es un grupo divalente de fórmula





5 y  
W es un grupo de fórmula



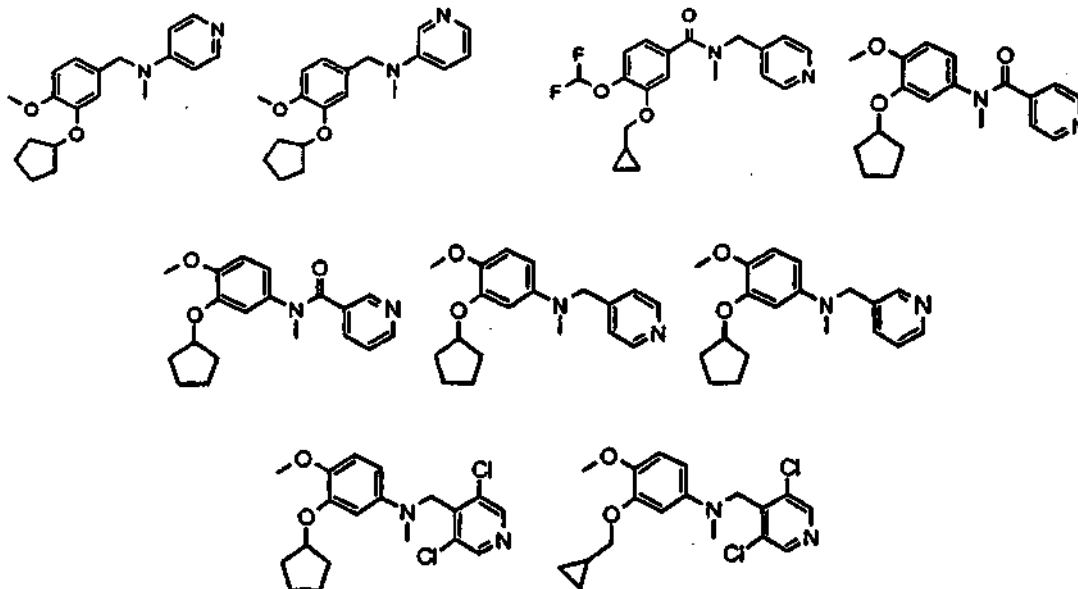
10 También se prefieren los compuestos de fórmula (I) o (I-A), por ejemplo, los que se mencionan en el párrafo anterior, donde

Y es -S- y

X es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o, preferentemente, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- unido al resto Q mediante el grupo NH o el átomo de O, respectivamente, o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, lo más preferiblemente -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

15 Si X no representa un enlace en la fórmula (I) o (I-A), entonces Q también puede ser NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>. En ese caso, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se pueden seleccionar independientemente entre arilo, aralquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, por ejemplo, como se ha explicado anteriormente, y uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> también puede ser un grupo -L-A<sub>2</sub>-W; preferentemente -L-W, donde A<sub>2</sub>, L y W tienen uno de los significados mencionados anteriormente.

20 Los ejemplos preferidos de los correspondientes compuestos macrólidos de acuerdo con la invención son compuesto de fórmula I donde Q es un grupo -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y tiene una de las siguientes fórmulas



25 donde



significa un resto metoxi.

30 Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I), donde R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, representan un grupo C=O y R<sub>14</sub> es un grupo metilo.

Adicionalmente, se aplican las siguientes preferencias, también combinadas con otras preferencias descritas en el presente documento:

5 Cuando un grupo R2a está presente en los compuestos de fórmula (I), este es preferentemente hidrógeno.

También se prefieren los compuestos de fórmula (I), donde R2 y R3, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, representan un grupo C=O.

10 También se prefieren los compuestos de fórmula (I), donde R2 y R4, tomados junto con el enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, forman un enlace doble y los compuestos de fórmula (I), donde R4 es hidrógeno.

Otras realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (I-A) para su uso en la presente invención incluyen:

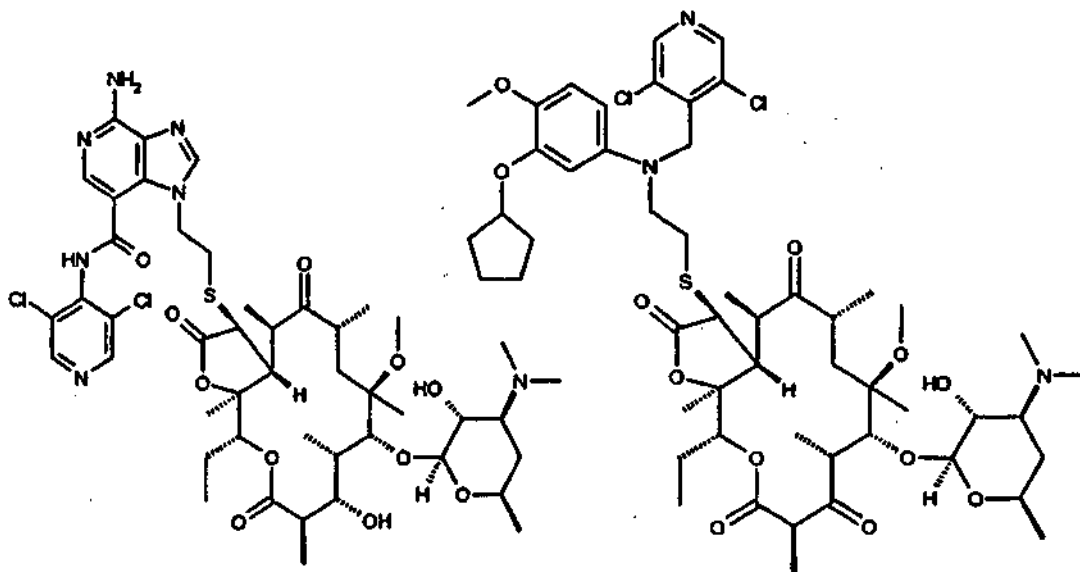
15 aquellos compuestos donde R13 es hidroxilo o aliloxilo;

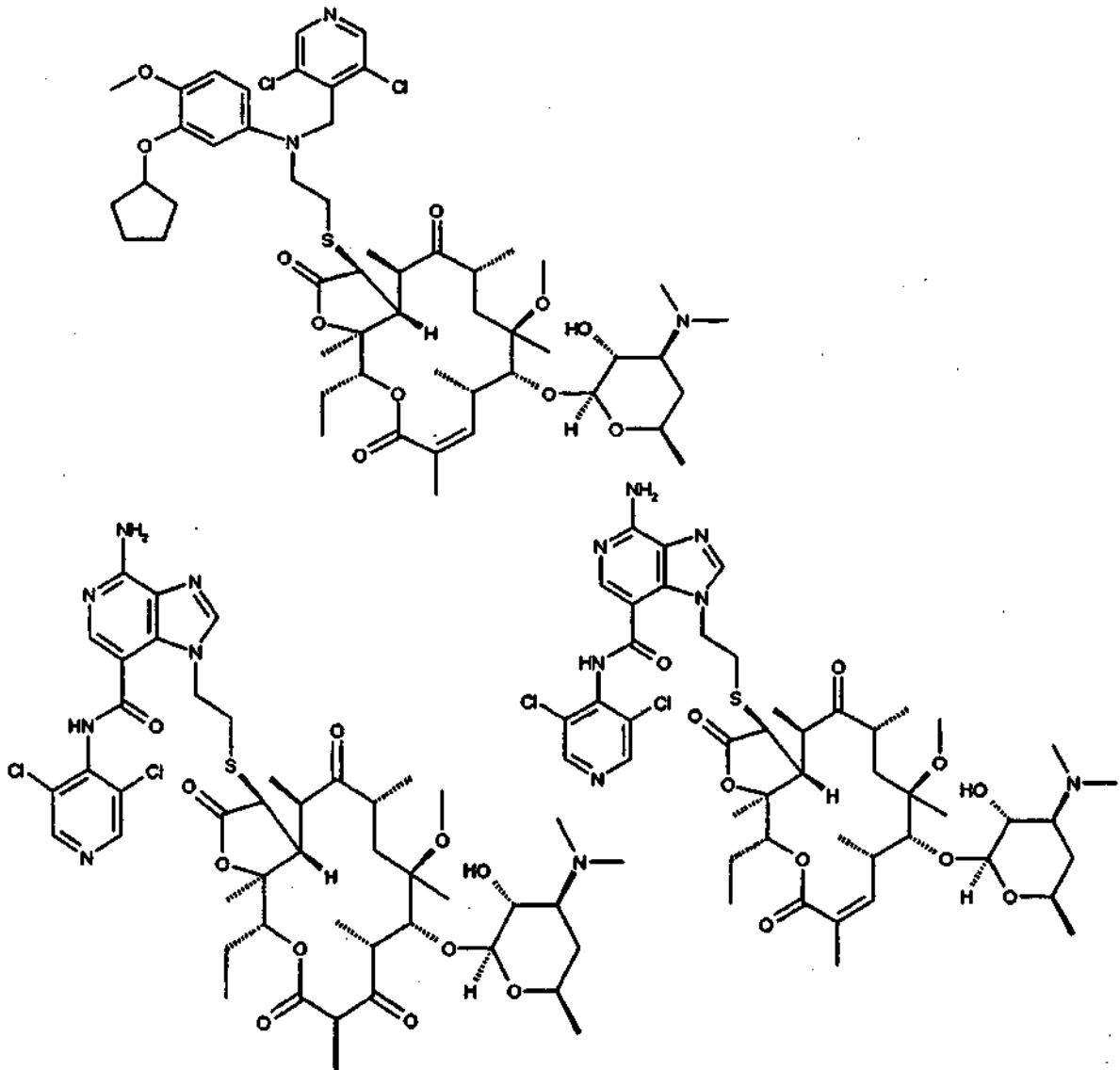
aquellos compuestos donde R12 y R13 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo C=O,

20 aquellos compuestos donde R14 representan hidrógeno o, preferentemente, metilo, en particular dichos compuestos donde OR14 en la posición 6 del anillo macrolídico representa metoxi.

De nuevo, dichas preferencias se pueden combinar con una o más de otras preferencias descritas en el presente documento.

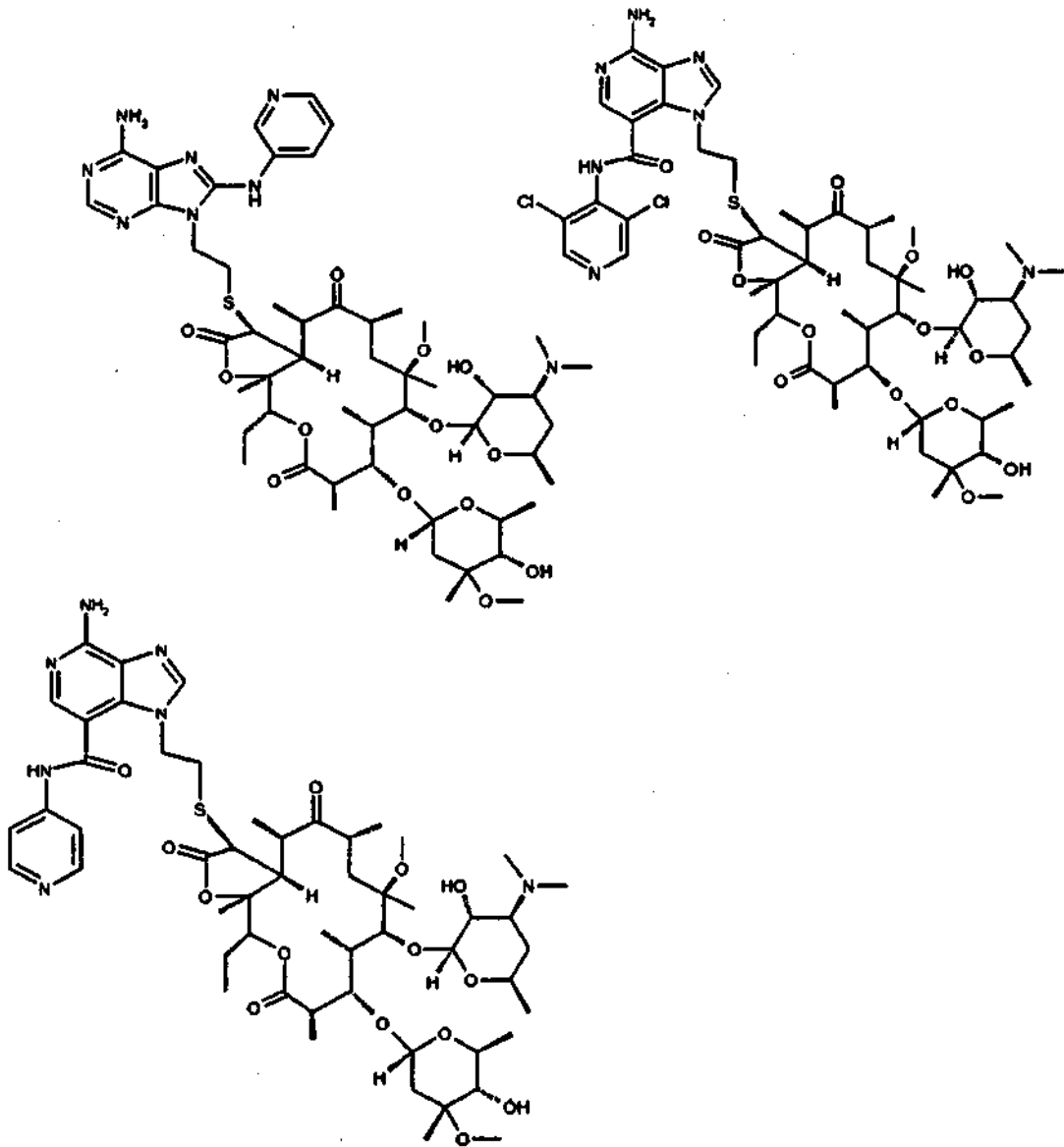
25 Los ejemplos específicos de los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, un compuesto que tiene una de las siguientes fórmulas:

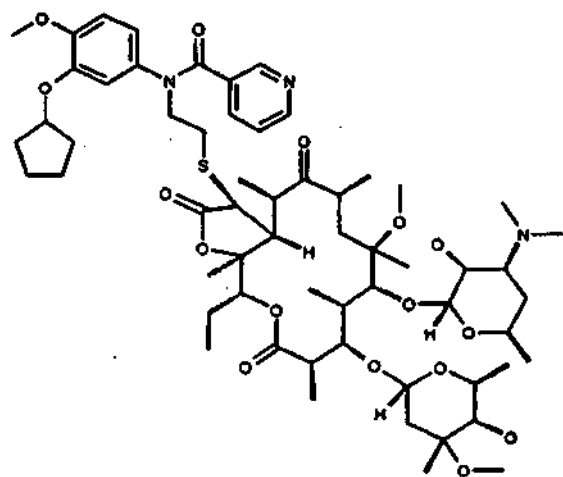
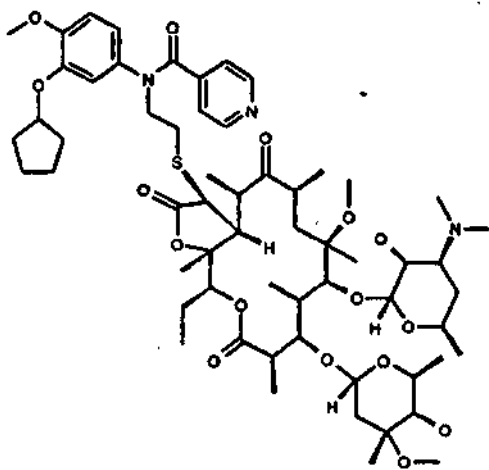
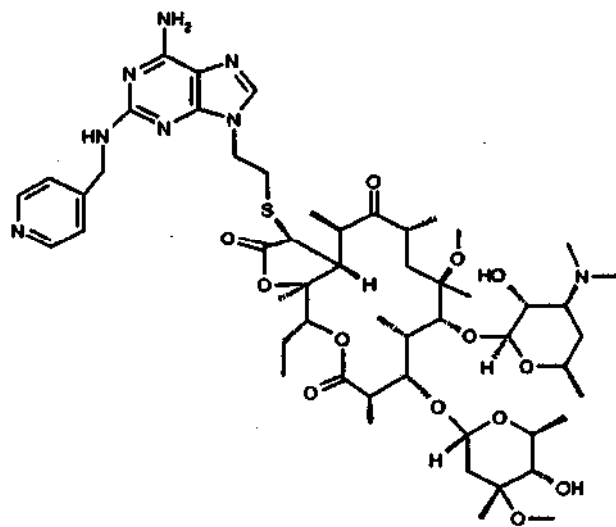
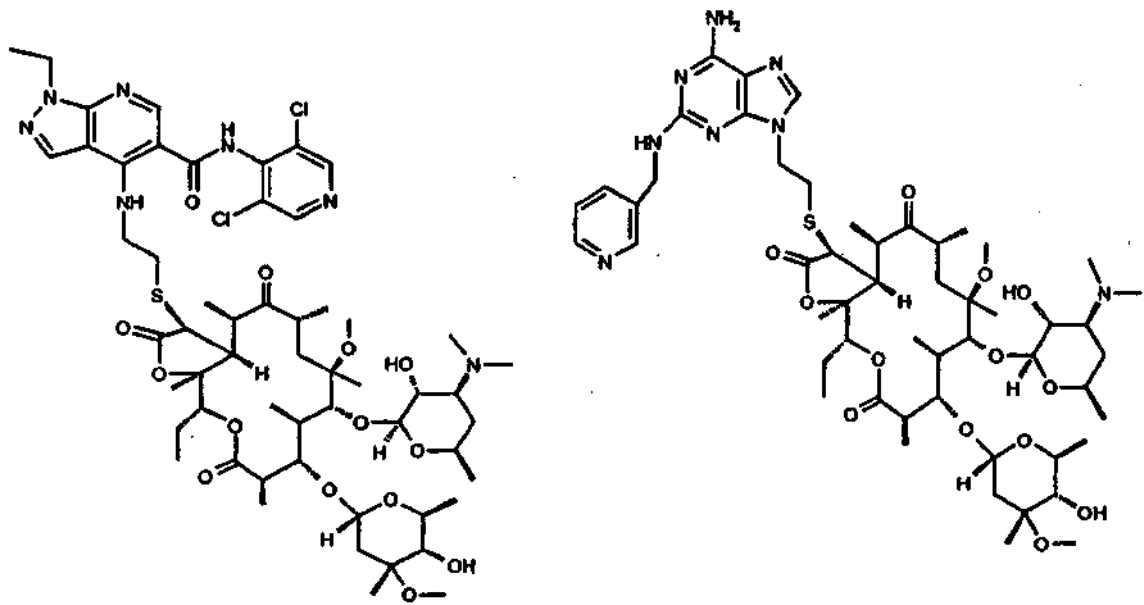


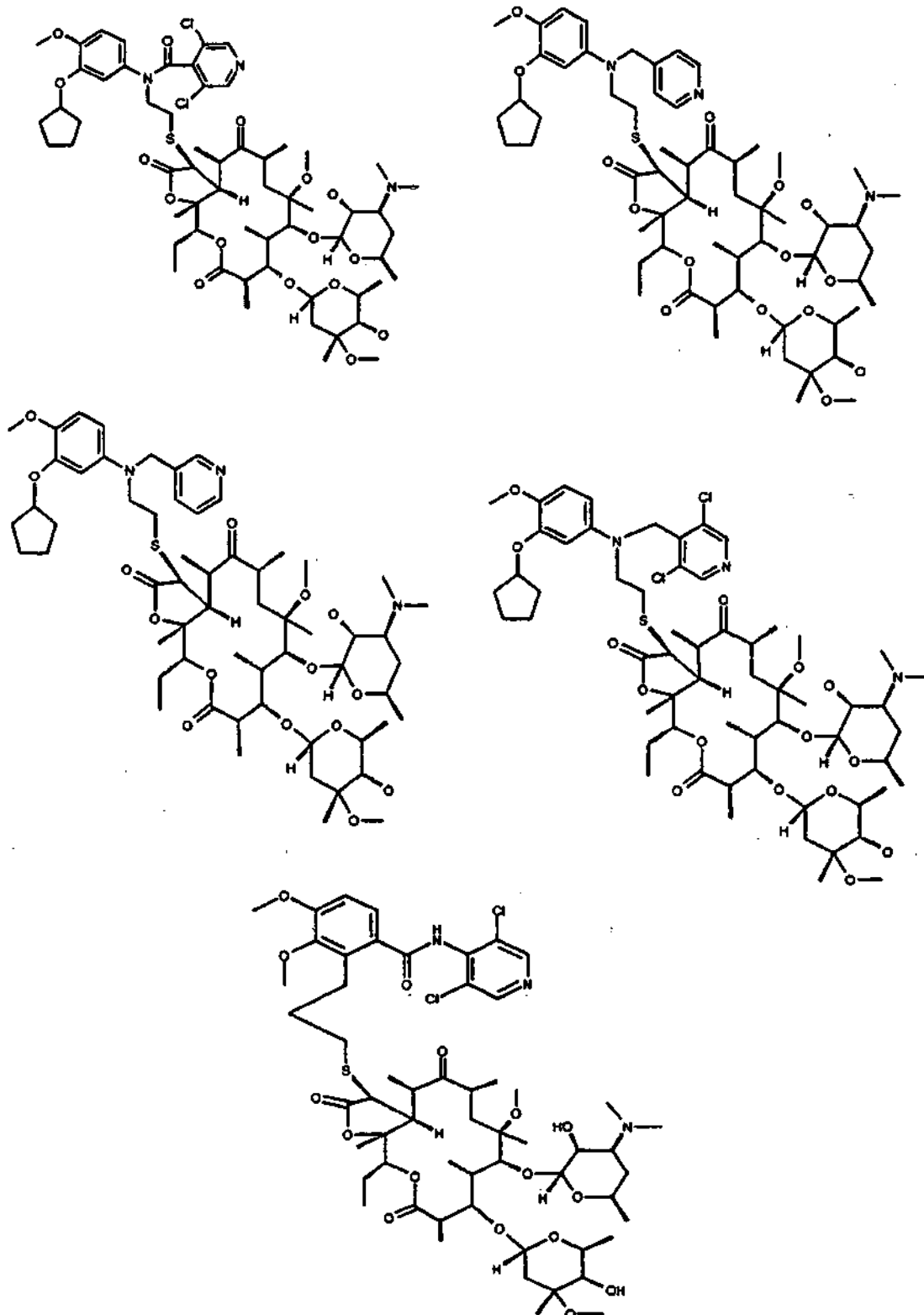


Los siguientes compuestos representan nuevos ejemplos de los compuestos de acuerdo con la presente invención para uso específicamente en la prevención y/o el tratamiento del cáncer en animales o seres humanos:

5







- 5 Tal como ya se ha indicado anteriormente, los compuestos macrólidos de fórmula (I) o fórmula (I-A) pueden, si se desea, estar también presentes y utilizarse como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. No se deben tener solo en cuenta las sales con ácidos inorgánicos, también aquellas con ácidos orgánicos. clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y similares son ejemplos de dichas sales.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o ésteres escindibles *in vivo* pueden, de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, utilizarse en la prevención y/o el tratamiento de

5 enfermedades tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, artritis reumatoide, dermatitis atópica o enfermedad inflamatoria del intestino, o en la prevención y/o tratamiento de enfermedades tales como bronquitis crónica, enfisema, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, psoriasis, choque séptico, síndrome de estrés respiratorio en el adulto y esclerosis múltiple.

10 Ambos, tanto los compuestos de fórmula (1) como los compuestos de fórmula (I-A) se pueden utilizar adicionalmente en la presente invención para la prevención y/o tratamiento del cáncer.

15 Los sujetos adecuados para su tratamiento de acuerdo con la invención son, en principio, animales, en particular mamíferos, y seres humanos. Es preferido el uso para seres humanos.

20 Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (I-A) pueden, de acuerdo con la invención, utilizarse también como medicamento en forma de una composición farmacéutica que comprende uno o más de dichos compuestos junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula (I) y (I-A) tienen buenas propiedades de absorción por vía oral.

25 Una realización adicional de la presente invención es, por tanto, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus realizaciones preferidas descritas anteriormente o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o uno de sus N-óxidos y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para la prevención y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades en un sujeto seleccionado entre un animal o un humano, donde dicho método está basado en una inhibición de las fosfodiesterasas, en particular de la fosfodiesterasa 4 en dicho sujeto;

- para su uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer, en seres humanos; especialmente
- para su uso en el tratamiento del cáncer.

30 Otra realización específica de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I-A) o una de sus realizaciones preferidas descrita anteriormente o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o uno de sus N-óxidos y un portador farmacéuticamente aceptable para la prevención y/o el tratamiento del cáncer.

35 Las composiciones farmacéuticas y los productos de acuerdo con la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía peroral, tal como en forma de comprimidos, comprimidos con revestimiento de película, comprimidos con revestimiento de azúcar, cápsulas duras y blandas, disoluciones, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, tal como en forma de supositorios, o por vía parenteral por ejemplo, mediante inyección, o por vía nasal, o mediante inhalación o por vía transdérmica, o de forma local, por ejemplo mediante administración tópica, preferentemente los compuestos se administran por vía tópica o por vía oral.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen estos productos se pueden preparar usando procedimientos convencionales familiares para los expertos en la materia, tales como combinar los ingredientes en una forma farmacéutica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

45 Aunque los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I-A) pueden, en principio, utilizarse como tales de acuerdo con la invención, se prefiere incorporar los compuestos a composiciones específicas adecuadas para la ruta de administración prevista, es decir, en formas farmacéuticas orales, parenterales o típicas adecuadas conocidos de los expertos en la materia o que se pueden desarrollar con las técnicas habituales. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener, como ingredientes opcionales, cualquiera de los diferentes adyuvantes utilizados habitualmente en la producción de preparaciones farmacéuticas.

50 De esta manera, por ejemplo, para formular las presentes composiciones como formas farmacéuticas orales, se pueden utilizar, como ingredientes opcionales, cargas, tales como celulosa microcristalina, fosfato de calcio o lactosa; agentes desintegrantes, tal como almidón, carboximetilcelulosa sódica reticulada o polivinilpirrolidona reticulada; y agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, y similares. Deberá entenderse en su totalidad, sin embargo, que los ingredientes opcionales citados en el presente documento se proporcionan solamente de forma ilustrativa, y la invención no se restringe al uso de los mismos. Otros de estos adyuvantes, que son bien conocidos en la materia, se pueden utilizar para llevar a cabo la presente invención.

55 Como materiales portadores no son adecuados solamente los materiales inorgánicos, también lo son los materiales orgánicos. De esta manera, para comprimidos, comprimidos con revestimiento de película, comprimidos con revestimiento de azúcar y cápsulas, se puede utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales. Los vehículos adecuados para cápsulas blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del principio activo). Los materiales portadores adecuados para la preparación de disoluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, sacarosa, invertasa y glucosa. Los materiales portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos.

Como adyuvantes farmacéuticos, se contemplan aquí los habituales conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes aromatizantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones, agentes de revestimiento y antioxidantes.

5 Los compuestos de fórmula (I) o (I-A) y sus sales de adición de ácido, o N-óxidos también se pueden utilizar para administración parenteral. Con dicho fin, en particular para su preparación para inyección, los compuestos se utilizan en forma de liofilizados o polvos secos para su dilución junto con los agentes habituales, tales como agua o suero salino isotónico normal.

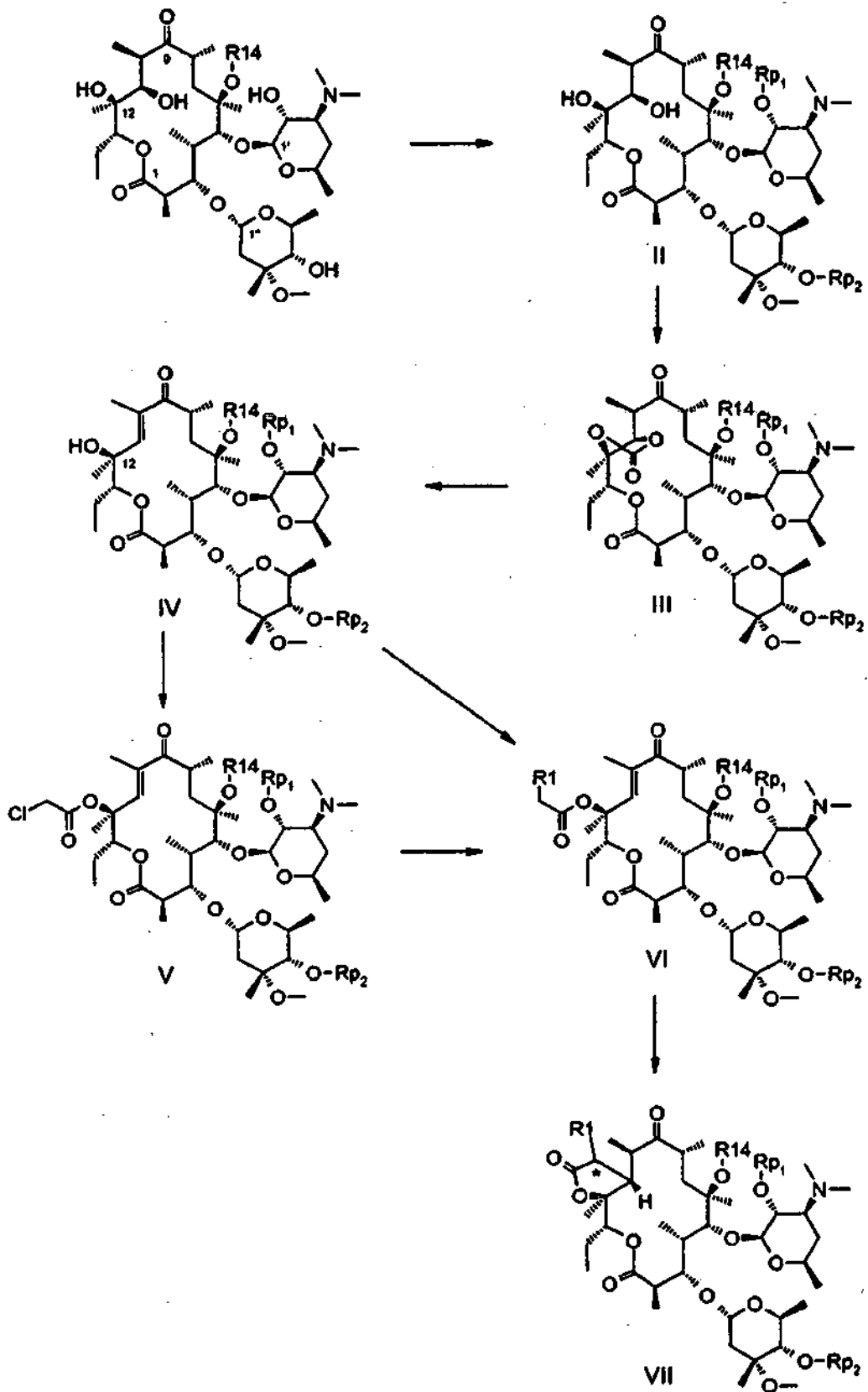
10 Los compuestos de fórmula (I) o (I-A) y sus sales de adición de ácido, o N-óxidos también se pueden utilizar para administración tópica y, con este fin, se utilizan preferentemente en forma de preparaciones típicas como pomadas, cremas o geles.

15 De acuerdo con ello, el uso de un compuesto de fórmula (I) o sus sales de adición de ácido, o N-óxidos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que se pueda mejorar mediante la inhibición de las fosfodiesterasas humanas, especialmente la fosfodiesterasa 4 humana y para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del cáncer en un sujeto seleccionado entre un animal y un ser humano, así como el uso de un compuesto de fórmula (I-A) o sus sales de adición de ácido, o N-óxido para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del cáncer, en un sujeto seleccionado entre un animal y un ser humano son aspectos adicionales de la presente invención.

20 Para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias, alérgicas o el cáncer en mamíferos, en particular en seres humanos, una dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, especialmente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, es lo habitual, y los expertos en la materia apreciarán que la dosificación dependerá, entre otros parámetros conocidos, también de la edad, tipo y peso, y estado de salud del mamífero, y el tipo de enfermedad a prevenir o tratar. La dosis diaria se puede administrar en una dosis única o se puede dividir en dosis múltiples. Una dosis única promedio de aproximadamente 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg se pueden contemplar como adecuados en general.

25 30 Los compuestos de fórmula (I-A) utilizados de acuerdo con la invención se pueden preparar partiendo de eritromicina A, claritromicina, o cualquier otra 6-O-alkil-eritromicina A, 6-O-alkenil-eritromicina A o 6-O-quinil-eritromicina A. La preparación de los compuestos de fórmula II, III y IV donde  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son H, acetilo, benzoilo o cualquier otro grupo adecuado protector de hidroxilo se puede preparar por métodos bien conocidos en la técnica (Esquema 1).





Esquema 1

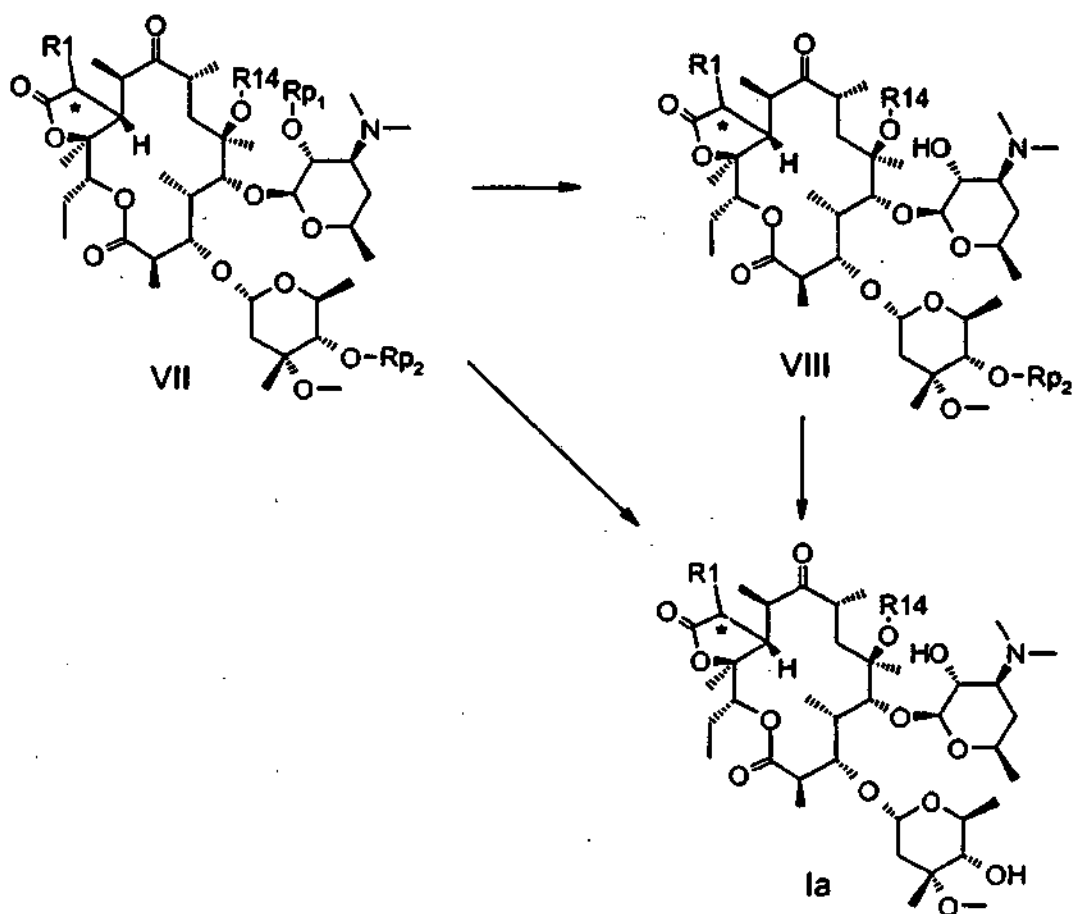
5 Para obtener compuestos de fórmula II donde Rp<sub>1</sub> y Rp<sub>2</sub> son tal como se han definido anteriormente, los grupos 2'-hidroxilo y 4"-hidroxilo del macrólido de partida se pueden proteger tanto secuencialmente como simultáneamente con un anhídrido de ácido o un cloruro de ácido adecuado como se describe en, por ejemplo, Baker y col., J.Org.

Chem. 1988,53,2340-2345 y en Kashimura y col., J. Antibiotics, 2001,54,664-678. Los compuestos de fórmula II pueden, por ejemplo, transformarse a continuación en los compuestos de fórmula IV de forma similar a la descrita en Baker y col., J.Org. Chem. 1988,53,2340-2345.

5 El grupo hidroxilo en la posición 12 de los compuestos de fórmula IV se esterifica por tratamiento con ácido 2-cloroacético, un agente activante tal como DCC y DMAP o con anhídrido del ácido 2-cloroacético, piridina, DMAP en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno. El intermedio V se trata a continuación con el nucleófilo adecuado Q-X-SH en acetona en presencia de una base tal como DBU para dar compuestos de fórmula VI donde R1, Rp1, y Rp2 son como se han definido anteriormente. Dependiendo de la naturaleza de R1, los compuestos de fórmula VI también se pueden sintetizar por reacción de un compuesto de fórmula IV con un ácido carboxílico adecuado (R1CH2COOH), un agente activante tal como DCC y DMAP en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno para dar compuestos de fórmula VI. Los compuestos de fórmula VI se tratan con una base de metal alcalino tal como NaH o terc-butóxido de potasio o LDA en un disolvente aprótico tal como DMF o THF para dar compuestos de fórmula VII (Esquema 1).

15 Los compuestos de fórmula VII donde R1, Rp1 y Rp2 son como se han definido anteriormente se desprotegen en la posición 2' con metanol a temperaturas comprendidas entre 20°C y 60°C durante 2-5 días para dar compuestos de fórmula VIII (esquema 2). El grupo 4"-hidroxilo se desprotege mediante el tratamiento del compuesto con DBU en metanol a temperatura de reflujo durante de 3 a 12 horas (J. Antibiotics, 2001,54(8), 664) o por tratamiento con guanidinia/nitrato de guanidinio en metano/diclorometano (Tetrahedron Letters 1997,38(9), 1627) o con carbonato de potasio en metanol, o con una mezcla de MeONa en metanol, preferentemente con DBU en metanol a temperatura de reflujo durante de 5 a 7 horas para dar compuestos de fórmula Ia.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula VII se pueden desproteger simultáneamente en la posición 2' y 4" usando uno de los métodos descritos anteriormente para la desprotección del grupo 4"-hidroxilo para dar los compuestos de fórmula Ia (Esquema 2).

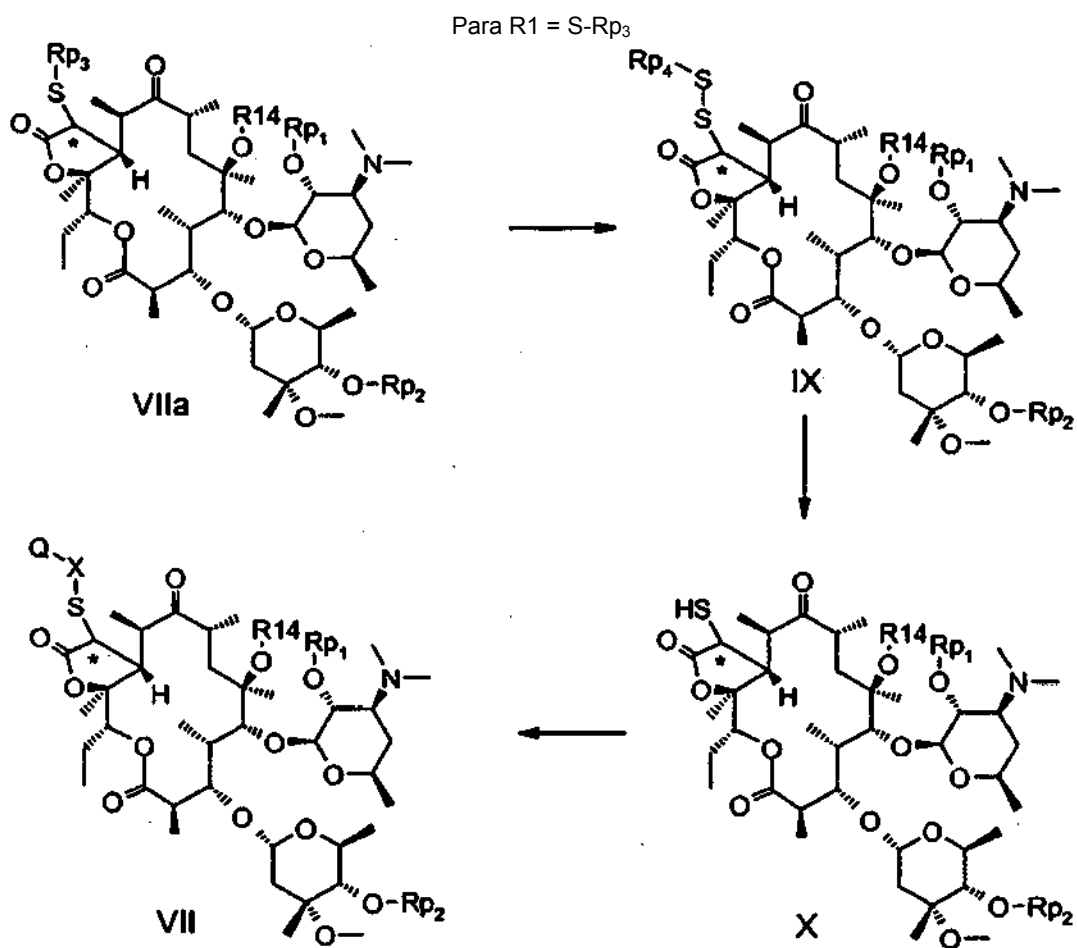


Esquema 2

30 Cuando R1 es S-Rp3 y Rp3 es un grupo protector de azufre por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo o 4-nitro-bencilo, preferentemente 4-metoxibencilo, el intermedio VIIa se transforma en presencia de

tamices moleculares en el derivado de disulfuro IX donde Rp<sub>1</sub> y Rp<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente y Rp<sub>4</sub> es por ejemplo, 3-nitro-2-piridinilo o metilo, análogamente al método descrito en el documento WO03/072588.

Los compuestos de fórmula IX se tratan con un agente reductor tal como trialquilfosfina, preferentemente tributilfosfina, o triarilfosfina, preferentemente trifenilfosfina, en un disolvente tal como acetona acuosa, dimetil formamida acuosa, dioxano acuoso o tetrahidrofurano acuoso, preferentemente dimetil formamida acuosa, preferentemente de 0°C a 60°C, durante de 1 minuto a 1 hora, para dar el compuesto X. El compuesto X se trata, preferentemente sin aislamiento, directamente en el mismo sistema disolvente con compuestos de fórmula Q-X-Lg, donde Q y X se han definido como antes y Lg es un grupo saliente, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfoniloxi, p-tosilsulfoniloxi, trifluormetanosulfoniloxi o un grupo vinilo en el caso en que X representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo para dar los compuestos VII. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como tal como un carbonato de metal alcalino o un carbonato de hidrógeno, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato de sodio, o una base orgánica, por ejemplo, trietilamina, N-etil N, N-diiso-propilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, preferentemente 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a una temperatura entre 0°C y 50°C. Puede ser ventajoso añadir cantidades catalíticas de una sal de yoduro, preferentemente yoduro de sodio, a la mezcla de reacción (Esquema 3).



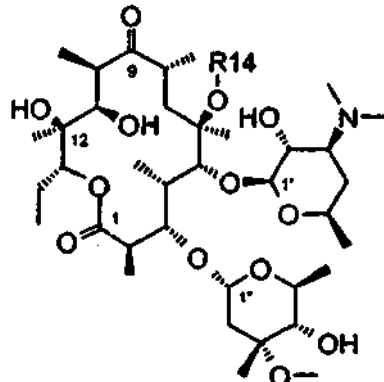
20

Esquema 3

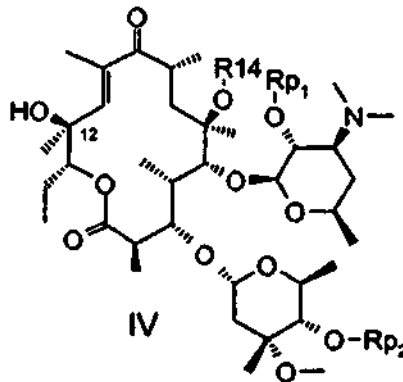
Alternativamente, los compuestos de fórmula I-A, donde R2 y R3 tomados conjuntamente forman un grupo C=O y R4 tiene el significado anterior y R1 es un resto -Y-X-Q, donde X y Q tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente y Y es S; también se puede preparar mediante

25

a) conversión de un compuesto macrólido que tiene la fórmula

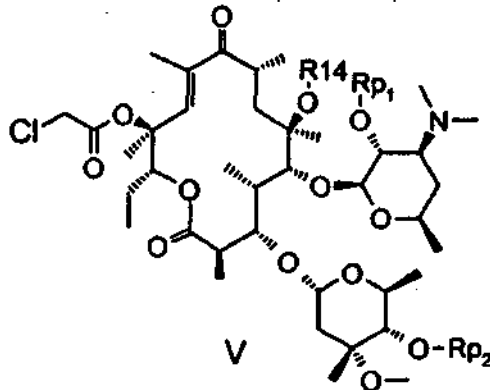


de una manera conocida per se en un compuesto de fórmula IV, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente con respecto al Esquema 1



5 donde cada uno de  $Rp_1$  y  $Rp_2$  son un grupo protector de hidroxilo y  $R4$  es tal como se ha definido anteriormente,

b1) convertir dicho compuesto de fórmula IV en presencia de un derivado de ácido cloroacético activado, tal como por ejemplo, anhídrido de di(ácido cloroacético), de una manera conocida per se en un compuesto de fórmula V, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente para el Esquema 1

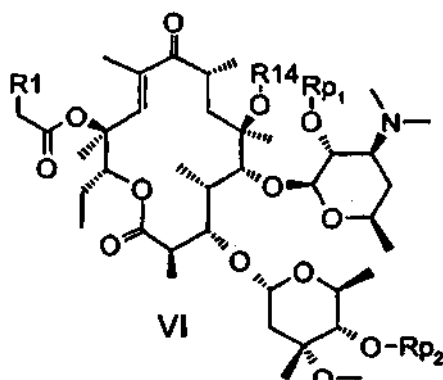


10 donde  $Rp_1$  y  $Rp_2$  y  $R4$  tienen los significados anteriores;

b2) hacer reaccionar posteriormente dicho compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula

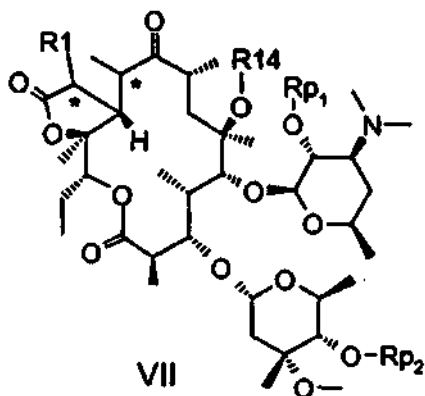
15 MS-X-Q,

donde M representa un átomo de metal alcalino y X y Q tienen el significado descrito anteriormente, para formar un compuesto de un compuesto de fórmula VI



donde R1 es -S-X-Q, y X, Q, Rp<sub>1</sub> y Rp<sub>2</sub> y R4 tienen los significados anteriores,

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

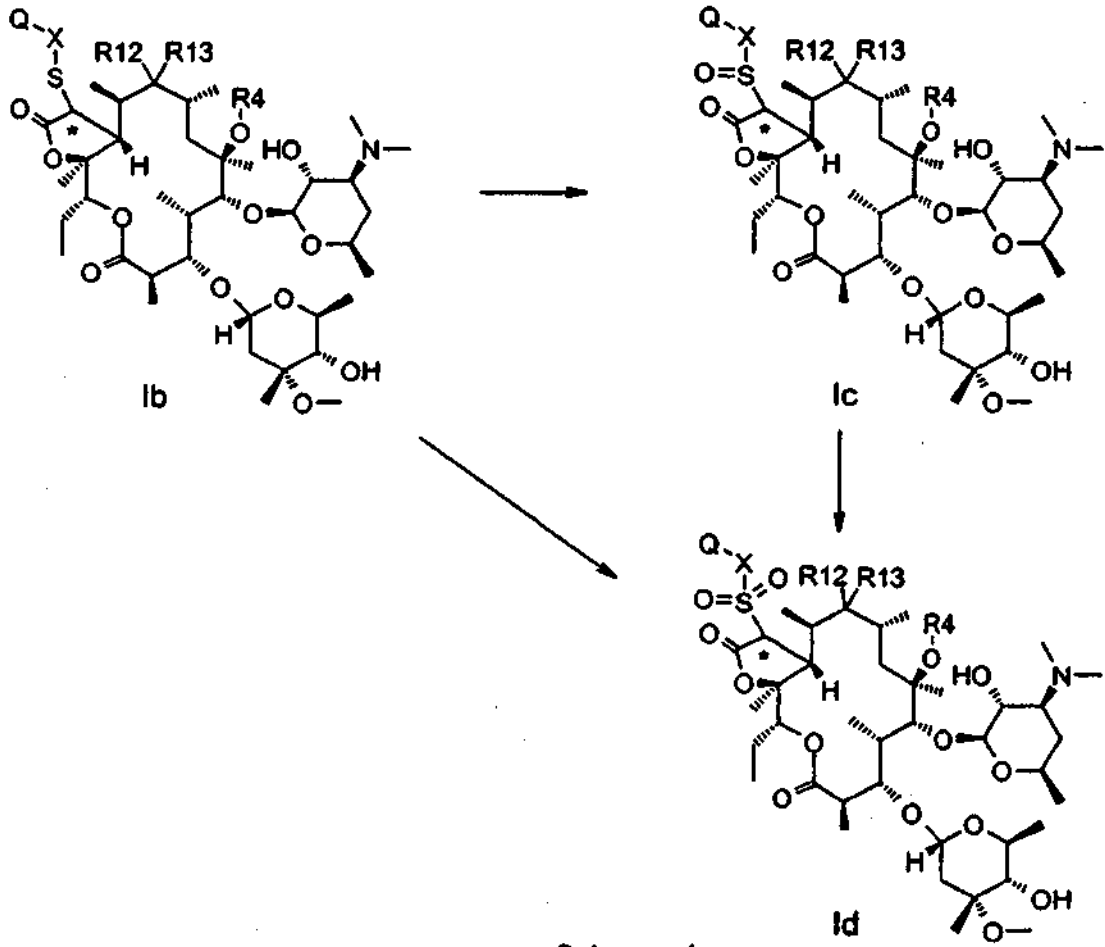


10 donde R1 y Rp<sub>1</sub> y Rp<sub>2</sub> y R4 tienen los significados anteriores, y eliminando los grupos protectores de hidroxilo Rp<sub>1</sub> y Rp<sub>2</sub> de manera simultánea o consecutiva para formar el compuesto de fórmula I-A.

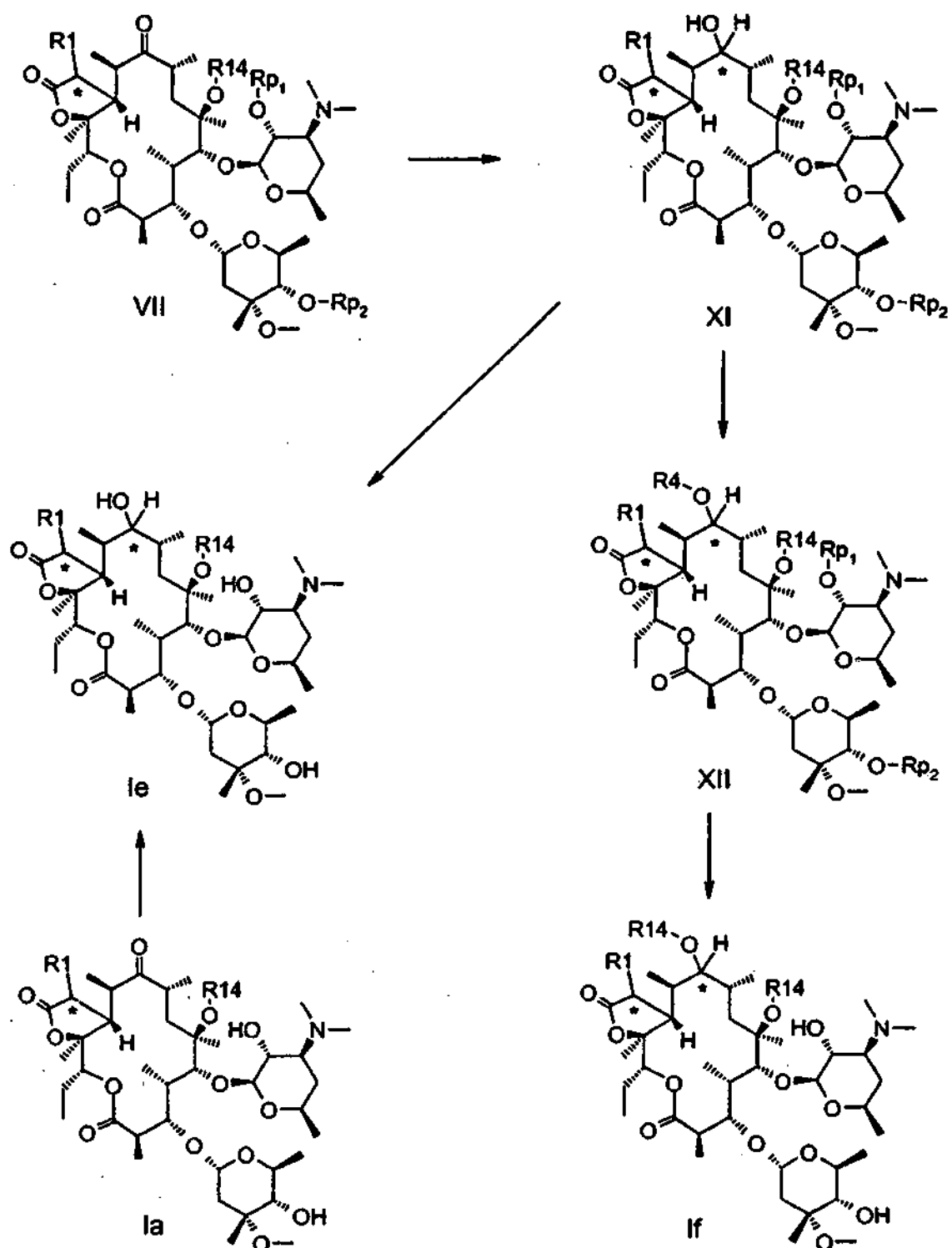
15 Estos compuestos se pueden convertir, si se desea, de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, como se indica el Esquema 5 a un compuesto de fórmula I donde R12 es hidrógeno y R13 se selecciona entre hidroxilo u -O- (grupo alifático), representando dicho grupo alifático un grupo alifático saturado o insaturado con de 1 a 6 átomos de carbono.

20 Los compuestos de fórmula Ic pueden por ejemplo, prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula Ib (compuesto de fórmula I donde Y=S) con de 2 a 2,5 equivalentes de ácido 3-cloroperoxi benzoico (mCPBA) y de 4 a 5 equivalentes de NaHCO<sub>3</sub> en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente, preferentemente a 0°C durante de 1 hora a 3 horas. El N-óxido que se forma en el grupo dimetilamino del resto azúcar durante la reacción se reduce durante la elaboración por tratamiento de la fase orgánica con una disolución acuosa de piro sulfito sódico a temperatura ambiente durante 5 minutos a 24 horas para obtener los compuestos deseados de fórmula Ic como una mezcla de diastereoisómeros. Alternativamente, si es adecuado, el N-óxido se reduce por hidrogenación catalítica según procedimientos normalizados. Los compuestos de fórmula Ic se pueden oxidar adicionalmente como se ha descrito anteriormente pero a temperatura ambiente durante de 1 a 48 horas para dar, después de la reducción del N-óxido, compuestos de fórmula Id. Los compuestos Id también se pueden obtener en una etapa a partir de compuestos de fórmula Ib usando de 3,5 a 10 equivalentes del agente oxidante y de 7 a 20 equivalentes de NaHCO<sub>3</sub> a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente durante de 5 a 48 horas seguido de procedimiento del procedimiento de elaboración anteriormente descrito (esquema 4).

35 En el caso en que Q está adicionalmente sustituido con sustituyentes sensibles a la oxidación tales como grupos amino, estos sustituyentes podrían necesitar protección antes de someter el sulfuro a oxidación. Los grupos protectores adecuados habitualmente conocidos en la técnica se pueden introducir de acuerdo con los procedimientos normalizados descritos en T. W. Green y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999. Después de la oxidación, el grupo protector se puede eliminar siguiendo procedimientos normalizados también descritos T. W. Green y col.



Esquema 4

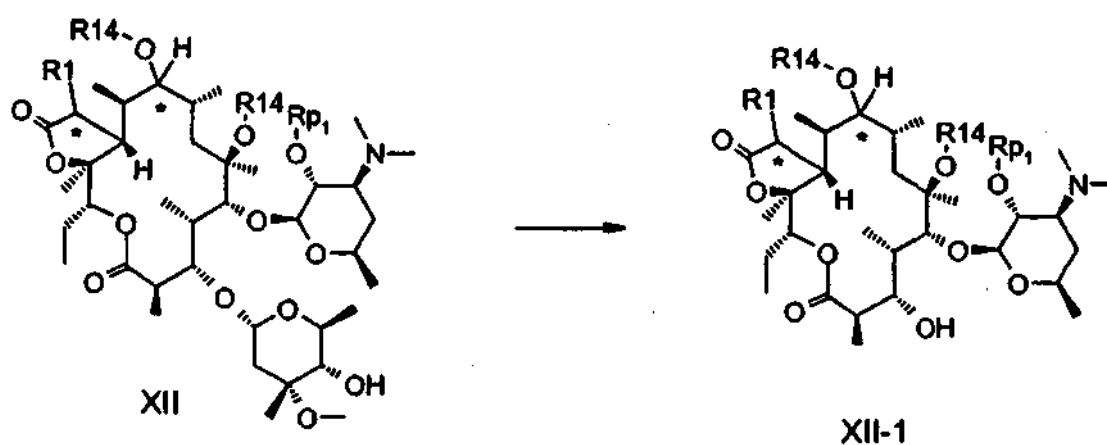


5 Los compuestos de fórmula XI por ejemplo, se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de fórmula VII con un agente reductor tal como NaBH<sub>4</sub> en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, THF, THF/agua o dietil éter a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente, durante de 1 hora a 24 horas. Los compuestos de fórmula XI se desprotegen a continuación como se ha descrito anteriormente. para obtener compuestos de fórmula Ie. Alternativamente, Los compuestos de fórmula Ie también se pueden preparar partiendo de compuestos de fórmula Ia siguiendo el método descrito para la reducción de los compuestos de fórmula VII. En el caso en que Rp<sub>1</sub> sea acetilo, el grupo protector podría eliminarse parcialmente durante la reducción en un disolvente tal como metanol, lo que requiere volver a proteger el grupo 2'-hidroxi antes de alquilar el grupo hidroxi recientemente formado.

10

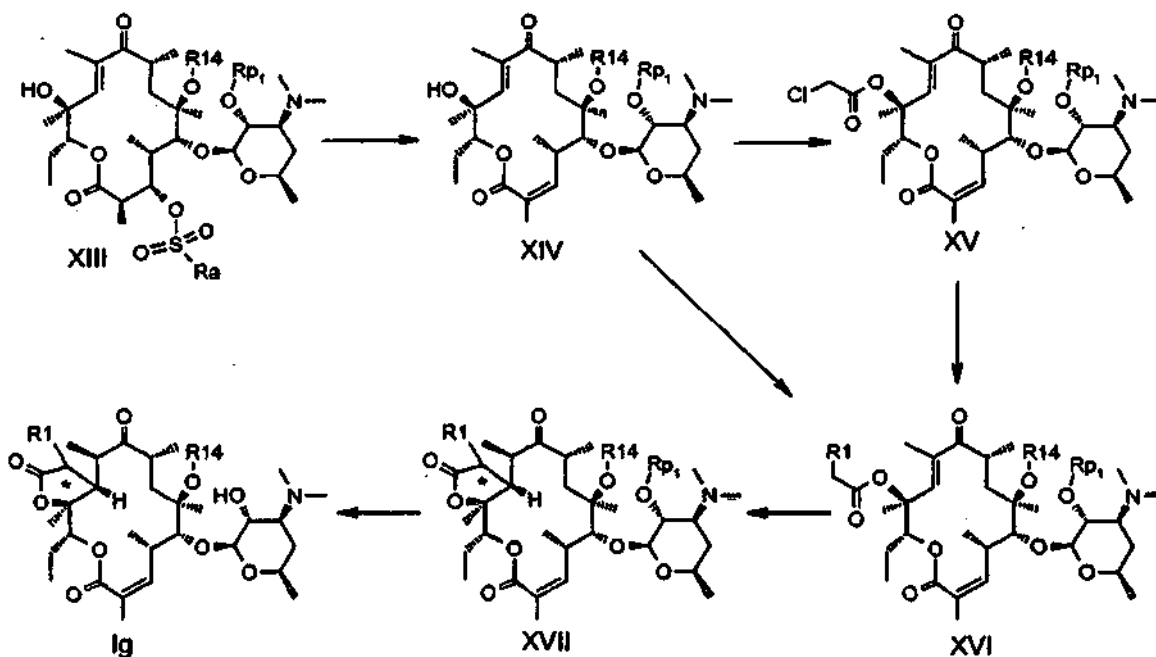
El grupo hidroxilo del compuesto de fórmula XI se alquila siguiendo procedimientos convencionales conocidos para la alquilación de grupo hidroxilo para dar compuestos de fórmula XII. En el caso en que Q esté sustituido adicionalmente con sustituyentes que se alquilan en las condiciones utilizadas para la transformación de XI en XII, estos sustituyentes podrían necesitar protección antes de someter el compuesto XI a alquilación. Los grupos protectores adecuados habitualmente conocidos en la técnica se pueden introducir de acuerdo con los procedimientos normalizados descritos en T. W. Green y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999. Después de la alquilación, el grupo protector se puede eliminar siguiendo procedimientos normalizados también descritos T. W. Green y col. Los compuestos de fórmula XII se desprotegen siguiendo procedimientos descritos anteriormente para obtener compuestos de fórmula I.

Los compuestos XII-1 (Esquema 6) para su uso en la presente invención pueden, por ejemplo, obtenerse a partir de compuestos XII (véase el Esquema 5) mediante escisión selectiva del resto cladinosa de los compuestos de fórmula VII o XII por métodos conocidos en la materia, por ejemplo, por reacción de dichos compuestos con HCl de 1 a 5% en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol o en agua o en una mezcla de los anteriores durante de 12 a 72 horas a temperaturas preferentemente desde menos 15°C a 40°C como se describe por ejemplo, en el documento WO 02/16380.



Esquema 6

La preparación de los compuestos de fórmula (I) donde R2 y R4 tomados juntos forman un doble enlace, R3 es hidrógeno y R1 y R14 son como se han definido anteriormente (compuestos Ig) se lleva a cabo según el Esquema 7.



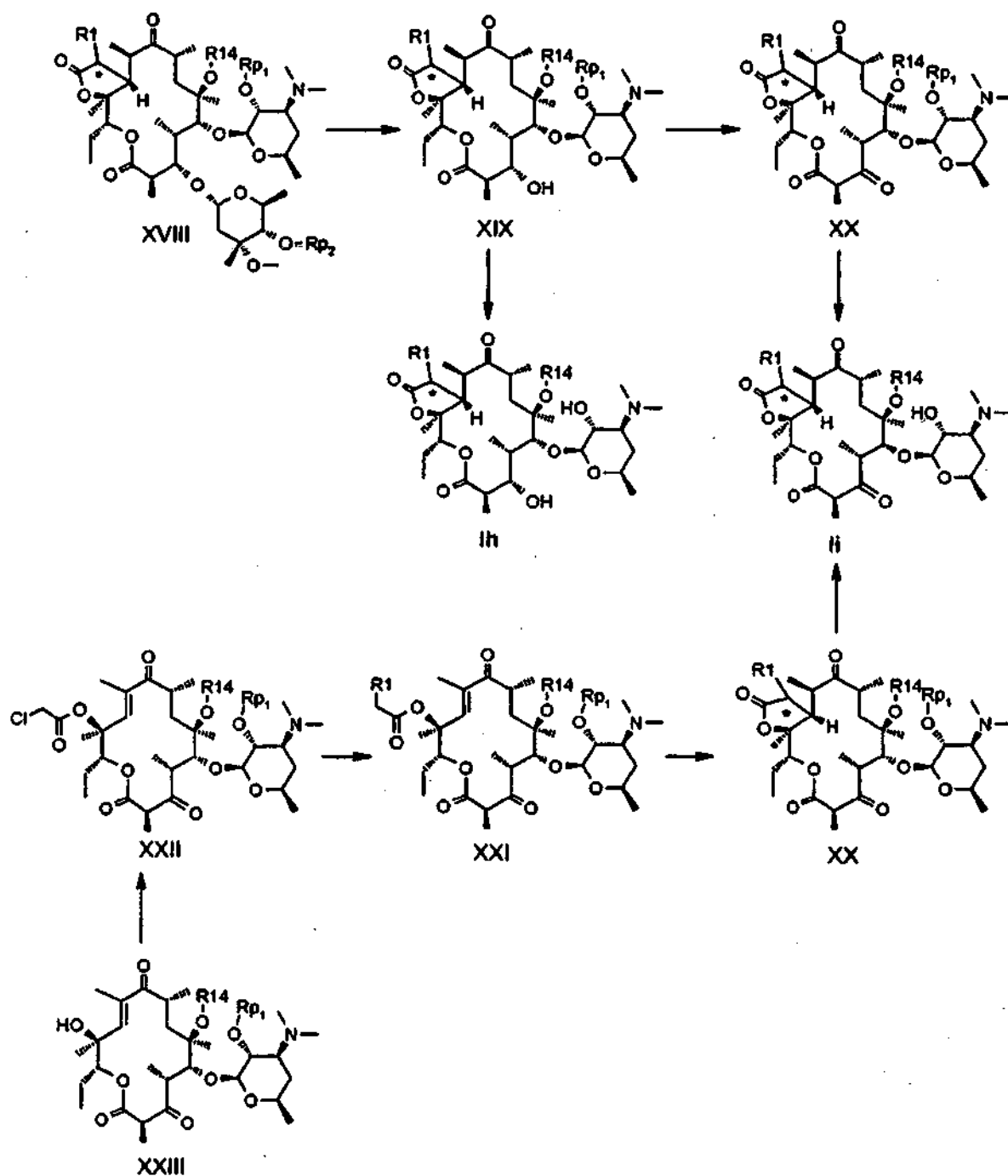
Esquema 7

Los compuestos de fórmula Ig pueden prepararse, por ejemplo, partiendo de compuestos de fórmula XIII donde Rp1 es acetilo, benzoilo o similares, y Ra es metilo, trifluorometilo o metilfenilo. La preparación del compuesto de fórmula

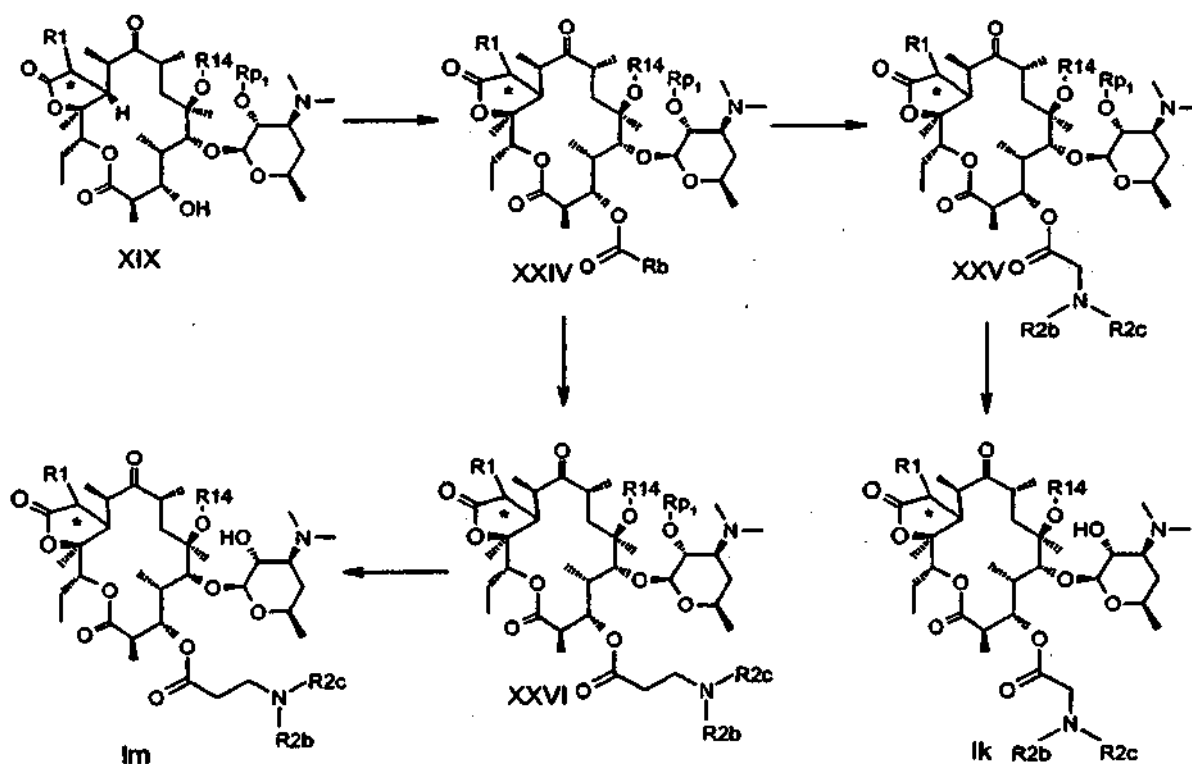


XIII donde  $R_{p1}$  es acetilo y  $R_a$  es metilo se describe, por ejemplo, en J. Med. Chem. 1998,41,1651. El compuesto de fórmula XIII se trata con una base tal como hidruro de sodio o DBU en un disolvente tal como acetona, tolueno, DMF o THF o una mezcla de los anteriores a entre 0°C y 50°C para obtener el compuesto de fórmula XIV. El compuesto de fórmula XIV se esterifica por tratamiento con ácido 2-cloroacético, un agente activante tal como DCC y DMAP o con anhídrido del ácido 2-cloroacético, piridina, DMAP en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo o tetrahidrofurano, preferentemente diclorometano para obtener un compuesto de fórmula XV. El intermedio XV se trata a continuación con el nucleófilo adecuado Q-X-SH donde Q y X son tal como se ha definido anteriormente en acetona en presencia de una base tal como DBU para dar compuestos de fórmula XVI. Dependiendo de la naturaleza de  $R_1$ , los compuestos de fórmula XVI también se pueden sintetizar por reacción de un compuesto de fórmula XIV con un ácido carboxílico adecuado ( $R_1CH_2COOH$ ), un agente activante tal como DCC y DMAP en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno para dar compuestos de fórmula XVI. Los compuestos de fórmula XVI se tratan con una base de metal alcalino tal como NaH o terc-butóxido de potasio o LDA en un disolvente aprótico tal como DMF o THF para dar compuestos de fórmula XVII. Los compuestos de fórmula XVII donde  $R_{p1}$  es tal como se ha definido anteriormente se desprotegen con metanol a temperaturas comprendidas entre 20°C y 60°C durante 2-5 días o por tratamiento del compuesto con DBU en metanol a temperatura de reflujo durante de 3 a 12 horas (J. Antibiotics, 2001,54(8), 664) o por tratamiento con guanidinia/nitrato de guanidinio en metanol/diclorometano (Tetrahedron Letters 1997,38(9), 1627) o con carbonato de potasio en metanol, o con una mezcla de MeONa en metanol, preferentemente con metanol durante 2-5 días a 20-50°C para obtener compuestos de fórmula Ig.

La preparación de los compuestos de fórmula I donde  $R_2$  y  $R_3$ , tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo C=O,  $R_4$  es hidrógeno y  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente (Compuestos Ih) y de los compuestos de fórmula I donde  $R_2$  es -OH y  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno y  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente (Compuestos li) se lleva a cabo según el Esquema 8. La síntesis de los compuestos de la fórmula general XVIII se ha descrito, por ejemplo, en los documentos WO 03/072588 y WO2006/084410. Los compuestos de fórmula XIX se pueden obtener por tratamiento de los compuestos de fórmula XVII con HCl de 1 a 5% en un disolvente alcohólico por ejemplo metanol o etanol, o en agua o una mezcla de los anteriores a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C. Los compuestos de fórmula lh se obtienen a partir de compuestos de fórmula XIX por los mismos métodos que se han descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula Ig a partir de compuestos de fórmula XVII.



La oxidación de los compuestos XIX se lleva a cabo con EDC\*HCl, DMSO y trifluoroacetato de piridinio en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno o utilizando 1,1, 1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (reactivo de Dess-Martin) en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno o utilizando N-clorosuccinimida y dimetilsulfuro en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno para obtener compuestos de fórmula XX. Los compuestos de fórmula Ii se obtienen a partir de compuestos de fórmula XX por los mismos métodos que se han descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula Ig a partir de compuestos de fórmula XVII. Alternativamente, los compuestos de fórmula Ii se pueden obtener partiendo del compuesto XXIII de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 7. La síntesis del compuesto de fórmula XXIII se describe en J. Med. Chem. 1998,41,4080.



Esquema 9

5 Los compuestos de fórmula Ik se pueden obtener haciendo reaccionar el compuesto XIX con cloruro de 2-acetilo, anhídrido de ácido 2-cloroacético o ácido 2-cloroacético de acuerdo con métodos bien conocidos en la materia para esterificar grupos hidroxilo para obtener los compuestos de fórmula XXIV (Rb = CH<sub>2</sub>Cl). Este compuesto se hace reaccionar a continuación con un nucleófilo adecuado tal como por ejemplo dimetilamina o morfolina seguido de una desprotección como se ha descrito anteriormente. para obtener compuestos de fórmula Ik (Esquema 9). Los compuestos de fórmula Im se obtienen de manera similar haciendo reaccionar el compuesto XIX con cloruro de acrililo de acuerdo con métodos bien conocidos en la materia para obtener el compuesto XXIV donde Rb es CH=CH<sub>2</sub> seguido por tratamiento con el nucleófilo adecuado.

10

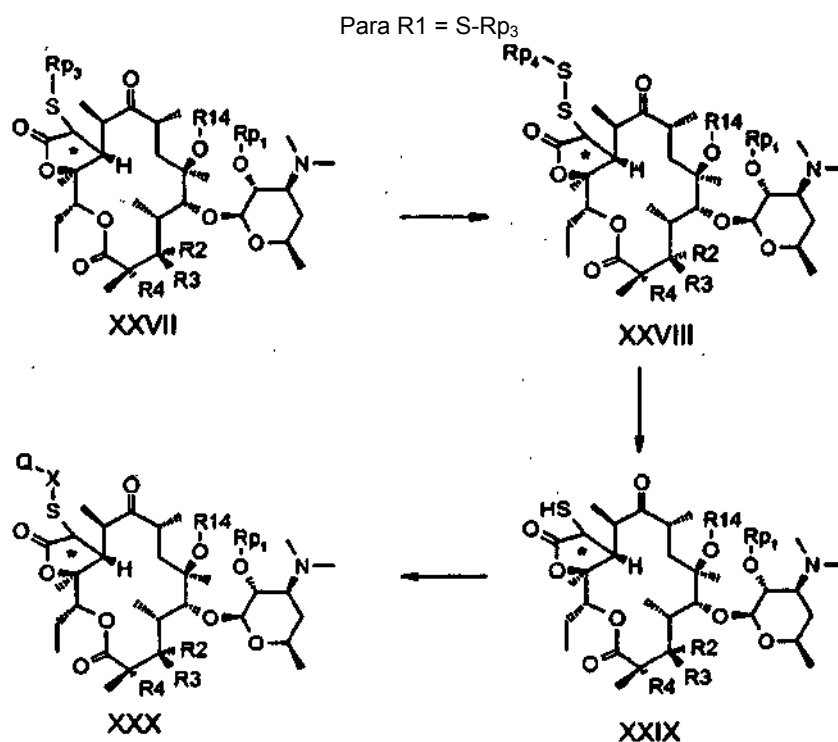
Cuando R1 es S-Rp<sub>3</sub> (Esquema 10) y Rp<sub>3</sub> es un grupo protector de azufre por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo o 4-nitro-bencilo, preferentemente 4-metoxibencilo, el intermedio XXVII se transforma en su derivado de disulfuro XXVIII donde R2-R4, R14 y Rp<sub>1</sub> son como se han definido anteriormente y Rp<sub>4</sub> es por ejemplo, 3-nitro-2-piridinilo o metilo de forma análoga al método descrito en el documento WO03/0725888 o en el documento WO2006084410. Los compuestos de fórmula XXVIII se tratan con un agente reductor tal como triarilfosfina, preferentemente tributilfosfina, o triarilfosfina, preferentemente trifenilfosfina, en un disolvente tal como acetona acuosa, dimetil formamida acuosa, dioxano acuoso o tetrahidrofurano acuoso, preferentemente dimetil formamida acuosa, de 0°C a 60°C, durante de 1 minuto a 1 hora, para obtener el compuesto XXIX. El compuesto XXIX se trata, preferentemente sin aislamiento, directamente en el mismo sistema disolvente con compuestos de fórmula Q-X-Lg, donde Q y X son como se han definido anteriormente y Lg es un grupo saliente, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonilo, p-tosilsulfonilo, trifluorometanosulfonilo para obtener compuestos de fórmula XXX que se pueden desproteger de acuerdo con los métodos descritos anteriormente para obtener compuestos de fórmula I con Y=S. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino o un carbonato de hidrógeno, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato de sodio, o una base orgánica, por ejemplo, trietilamina, N-etil N, N-diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, preferentemente 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a una temperatura entre 0°C y 50°C, preferentemente a 20°C. Puede ser ventajoso añadir cantidades catalíticas de una sal de yoduro, preferentemente yoduro de sodio, a la mezcla de reacción. Si es necesario, los grupos protectores se eliminan de acuerdo con métodos bien conocidos en la materia tal como se describe, por ejemplo, en T. W. Green y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999.

15

20

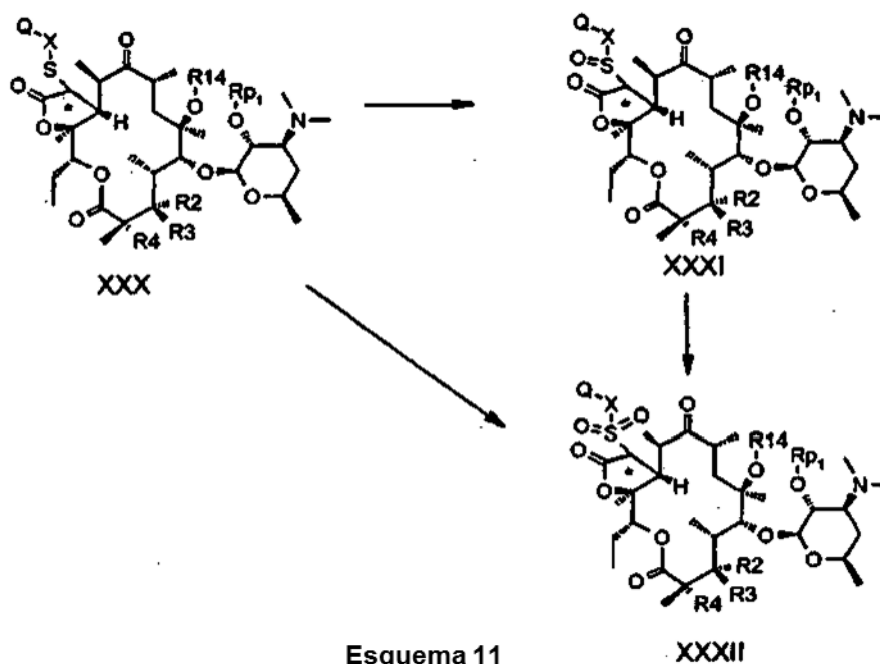
25

30



- 5 Los compuestos de fórmula XXXI pueden por ejemplo, prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula XXX  
 (compuesto de fórmula I donde Y=S) con de 2 a 2,5 equivalentes de ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) y de 4 a  
 10 5 equivalentes de NaHCO<sub>3</sub> en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperaturas comprendidas entre 0°C y  
 temperatura ambiente, preferentemente a 0°C durante de 1 hora a 3 horas. El N-óxido que se forma en el grupo  
 orgánica con una disolución acuosa de piro sulfito sódico a temperatura ambiente durante 5 minutos a 24 horas para  
 15 obtener los compuestos deseados de fórmula XXXI. Alternativamente, si es adecuado, el N-óxido se reduce por  
 hidrogenación catalítica según procedimientos normalizados. Los compuestos de fórmula XXXI se pueden oxidar  
 adicionalmente como se ha descrito anteriormente pero a temperatura ambiente durante de 1 a 48 horas para dar,  
 después de la reducción del N-óxido, compuestos de fórmula Id. Los compuestos Ir también se pueden obtener en  
 20 una etapa a partir de compuestos de fórmula XXII usando de 3,5 a 10 equivalentes del agente oxidante y de 7 a 20  
 equivalentes de NaHCO<sub>3</sub> a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente durante de 5 a 48 horas  
 seguido de procedimiento del procedimiento de elaboración anteriormente descrito (Esquema 11).

25 En el caso en que Q está adicionalmente sustituido con sustituyentes sensibles a la oxidación tales como grupos  
 amino, estos sustituyentes podrían necesitar protección antes de someter el sulfuro a oxidación. Los grupos  
 protectores adecuados habitualmente conocidos en la técnica se pueden introducir de acuerdo con los  
 procedimientos normalizados descritos en T. W. Green y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley &  
 Sons, 1999. Después de la oxidación, el grupo protector se puede eliminar siguiendo procedimientos normalizados  
 también descritos T. W. Green y col.



En determinados casos puede ser necesario proteger grupos funcionales en R1 y/o R14 con grupos protectores. Los grupos protectores adecuados habitualmente conocidos en la técnica se pueden introducir de acuerdo con los procedimientos normalizados descritos en T. W. Green y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999. Si los compuestos de fórmula I o fórmula XXI llevan grupos protectores en R1, una etapa de desprotección de acuerdo con métodos bien conocidos en la materia tal como se describe, por ejemplo, en T. W. Green y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999 será necesaria para obtener el compuesto final.

Se entiende adicionalmente que R1 en los compuestos de, ejemplo, la fórmula I o I-A, y de compuestos intermedios tales como los mencionados anteriormente, se puede modificar adicionalmente. Por ejemplo, se puede hidrolizar un grupo éster y el ácido resultante se puede acoplar con una amina para formar una amida de acuerdo con métodos bien conocidos en la materia.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la invención adicionalmente.

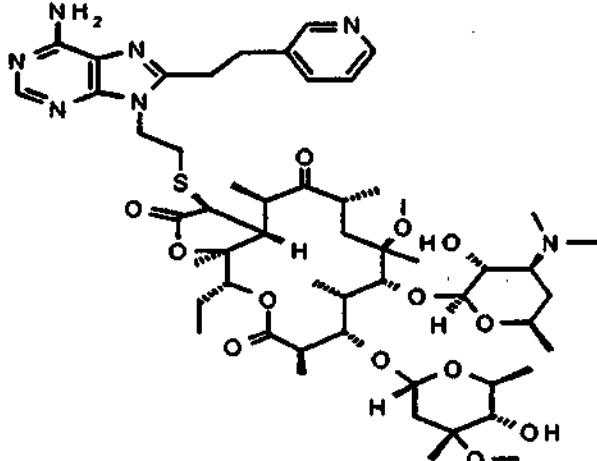
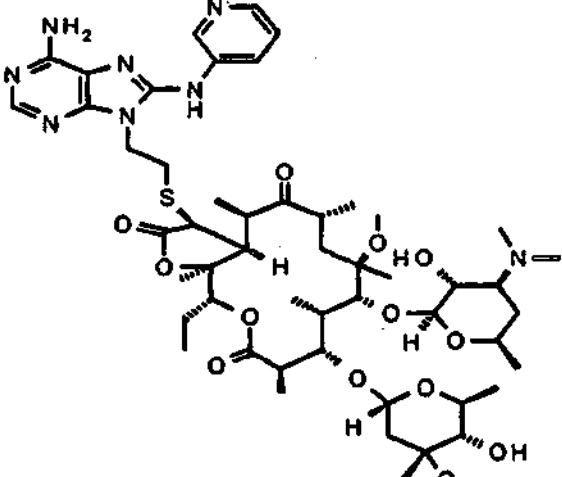
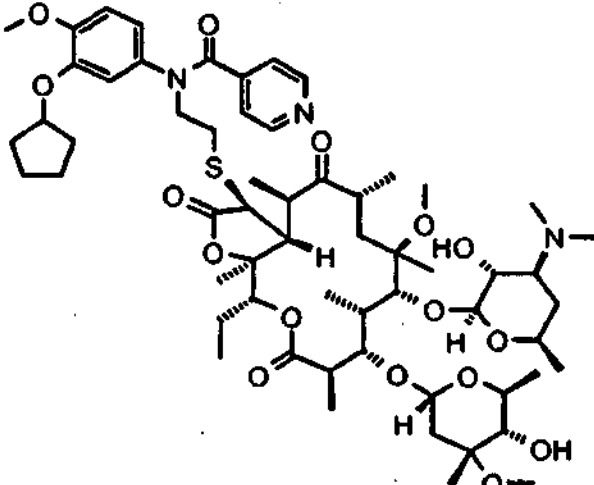
#### A. Ejemplos

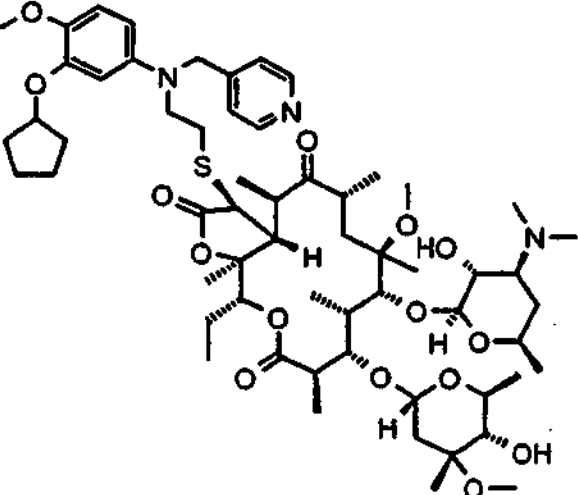
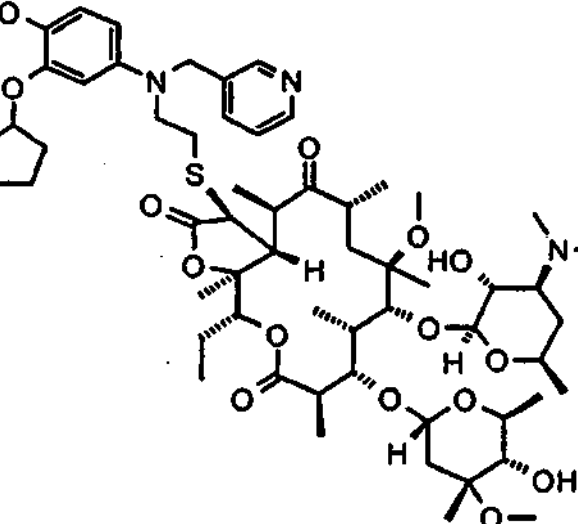
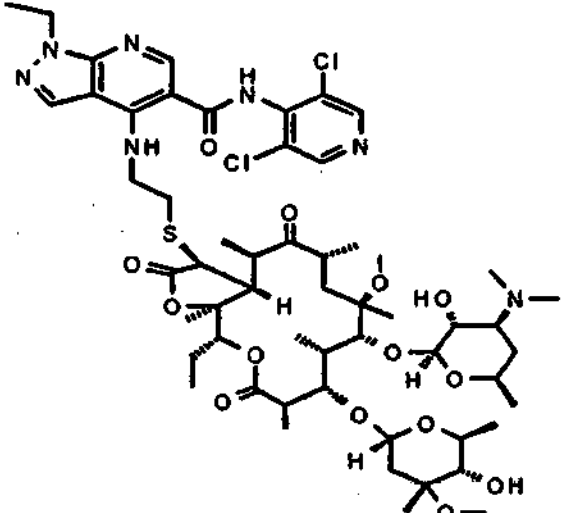
Notas generales: Los espectros MS se miden usando (A) un sistema Micromass Waters ZQ con el programa informático Masslynx y (B) usando un instrumento Q-Tof-Ultima (Waters AG) equipado con Waters Cap-LC. Para una determinación precisa de la masa, se utiliza una fuente ESI *nano lock mass*. Las masas se proporcionan con una precisión de cuatro dígitos. HPLC analítica: Sistema Aa: columna: Inertsil ODS-3V, 5  $\mu$ m, 250x4 mm; caudal: 1,0 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0-5min constante acetonitrilo al 5%; 5-25 min lineal con acetonitrilo desde 5% hasta 95%. Sistema Ba: Instrumento: Varian Prostar 210; columna: Inertsil ODS-3V, 5  $\mu$ m, 250x4 mm; caudal: 1,0 ml/min; detección: 254 nm; temp. columna: 35°C; fase móvil A: agua + HCOOH al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo + HCOOH al 0,1%; gradiente: 0-5min constante B al 5%; 5-20 min lineal con B desde 5% hasta 95%. Sistema Ca: columna: Agilent ZORBAX Eclipse plus C18,5mm, 250x4,6mm; caudal: 1,0 ml/min; detección: 220 nm; fase móvil A: agua/acetonitrilo/TFA 98,9/1/0,1 (v/v/v); fase móvil B: agua/acetonitrilo/TFA 1/98,9/0,1 (v/v/v); gradiente: 0-5 min constante B al 0%; 5-45 min lineal con B desde 0% hasta 100%; 45-55 min 100%

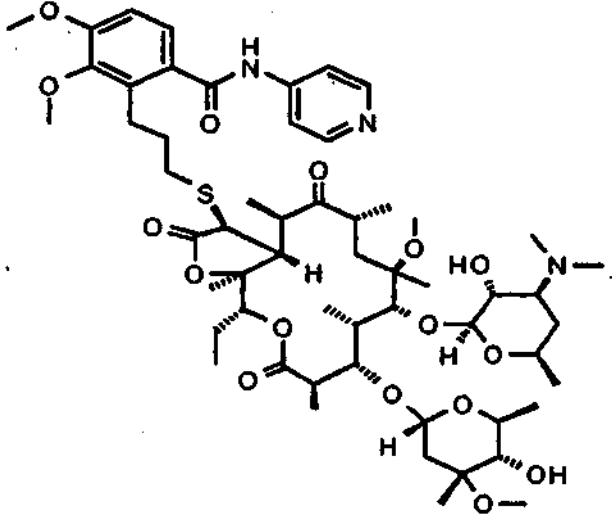
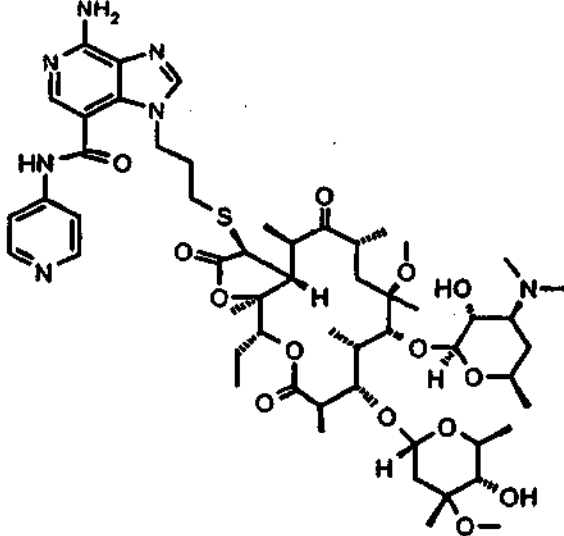
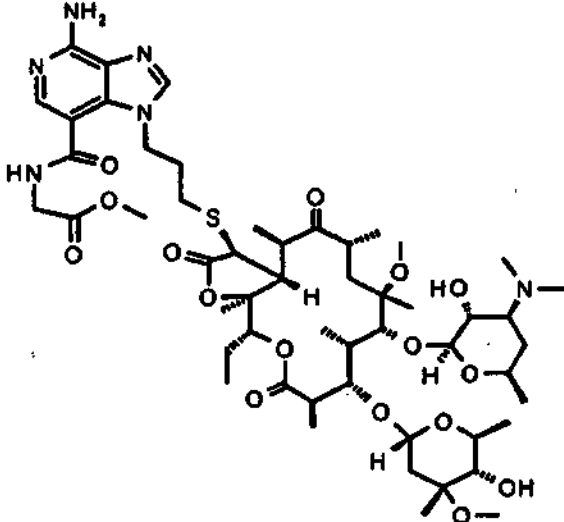
B. La purificación mediante HPLC preparativa de los productos finales se lleva a cabo con los siguientes sistemas: Sistema Ap: Columna: YMC ODS-AQ, 120A, 5  $\mu$ m, 50 x 20mm; precolumna: YMC ODS-AQ, 120A, 5  $\mu$ m, 10 x 20mm; caudal: 30 ml/min; inyección: 500  $\mu$ l; detección: ELSD; fase móvil A: agua + HCOOH al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal con acetonitrilo 10 a 95% en 4 min. Sistema Bp: Columna: Purospher STAR RP18e, 5  $\mu$ m, flujo 125 x 25 mm: 25 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua formiato de amonio 25 mM; fase móvil B: metanol; gradiente: lineal con metanol de 60% 90% en 10 min. Sistema Cp: Columna: Purospher STAR RP18e, 5  $\mu$ m, flujo 125 x 25 mm: 25 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua formiato de amonio 25 mM; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal con acetonitrilo de 20% 50% en 10 min. Abreviaturas: HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento; DMSO para dimetilsulfóxido; DBU para diazabicycloundecano; DCM para diclorometano; DIPEA para diisopropiletilamina (base de Huenig); DMF para dimetilformamida; THF para tetrahidrofurano; DCC para dicitclohexilcarbodiimida; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; EDC·HCl para clorhidrato N-(3-dimetilaminopropil)-N'-

etilcarbodiimida; HOBt para 1-hidroxi-benzotriazol; HATU para 2-(1*H*-Azabenzotriazol-1-il)-1,1, hexafluorofosfato de 3,3-tetrametiluronio; mCPBA para ácido m-cloroperbenzoico; KOtBu para *tert*-butilato de potasio; TBDMSC1 para dimetilsililcloruro de *tert*-butilo, TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio, MS para espectrometría de masas; RMN para resonancia magnética nuclear; ESI para ionización por electropulverización.

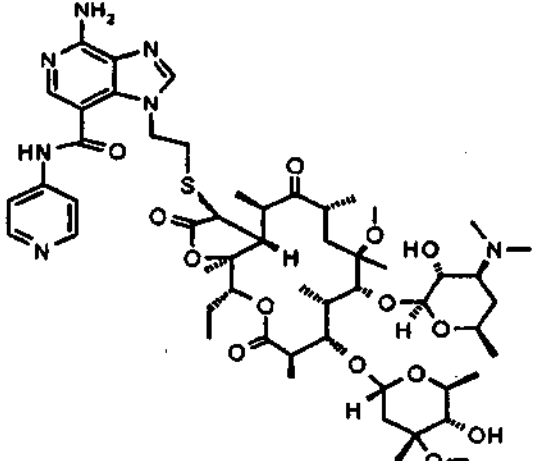
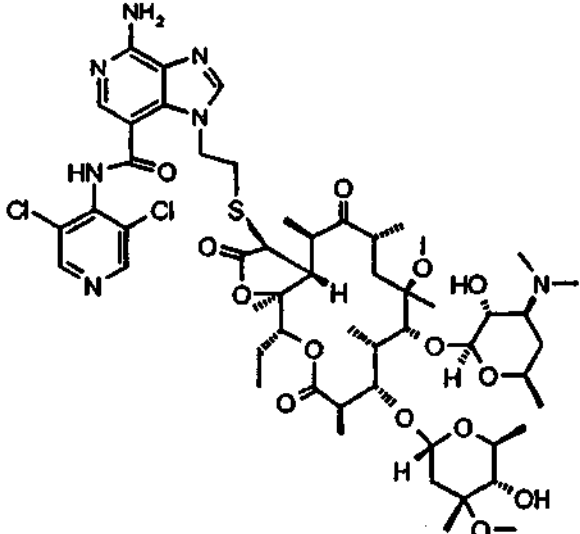
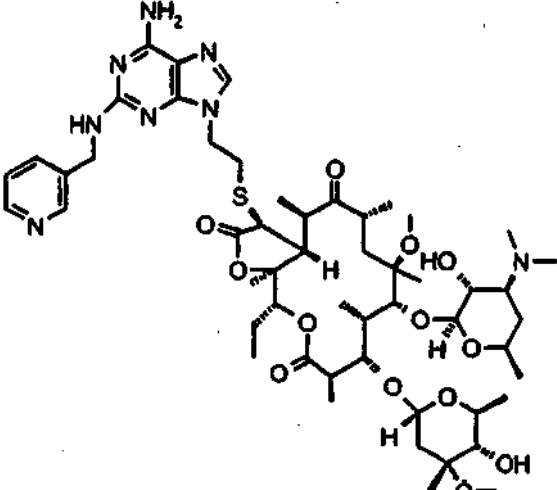
5

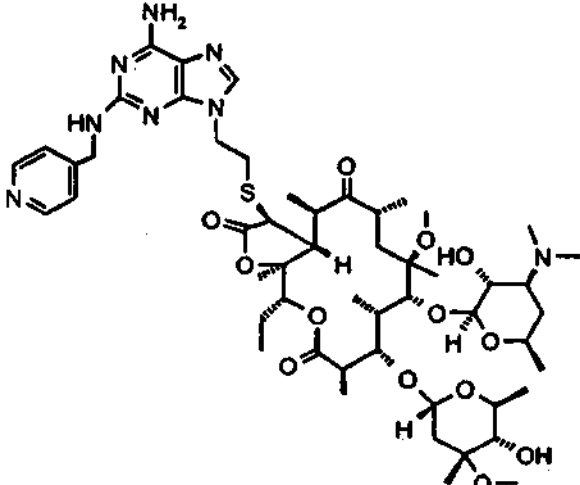
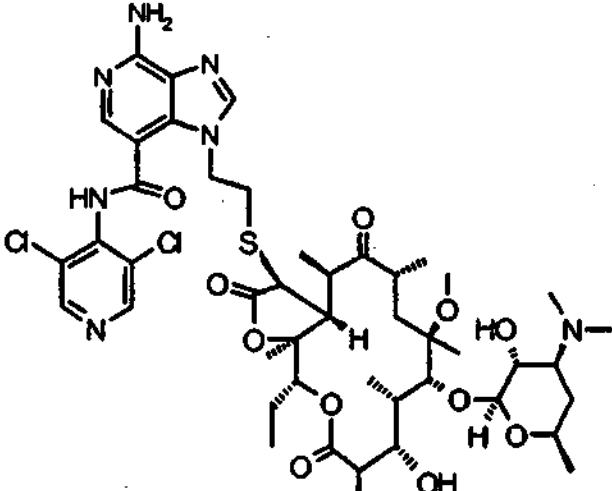
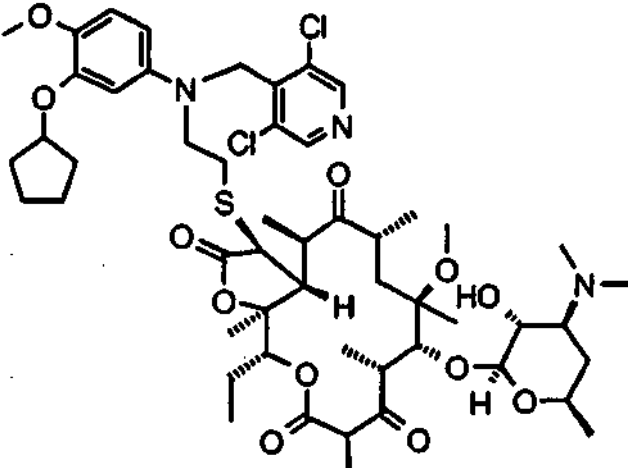
Ejemplo	
1	
2	
3	

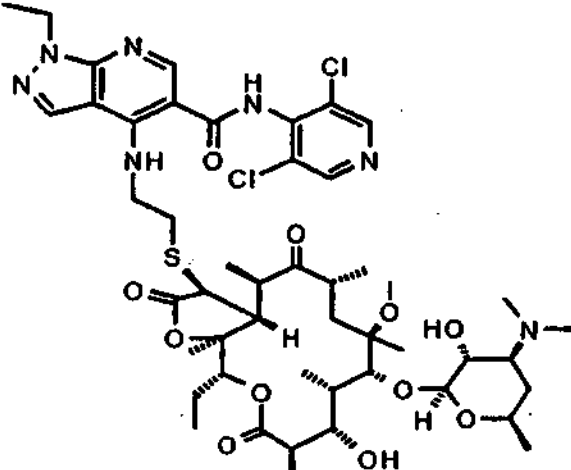
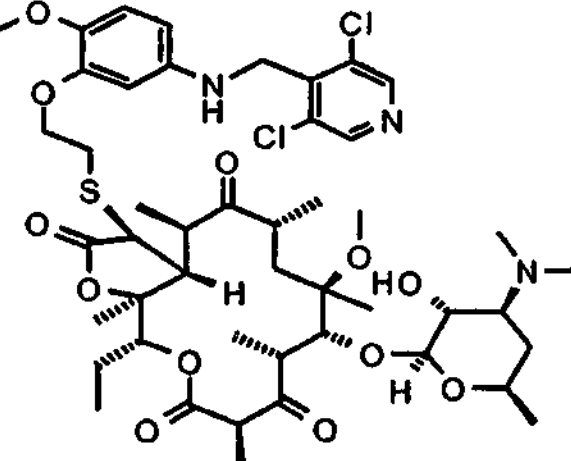
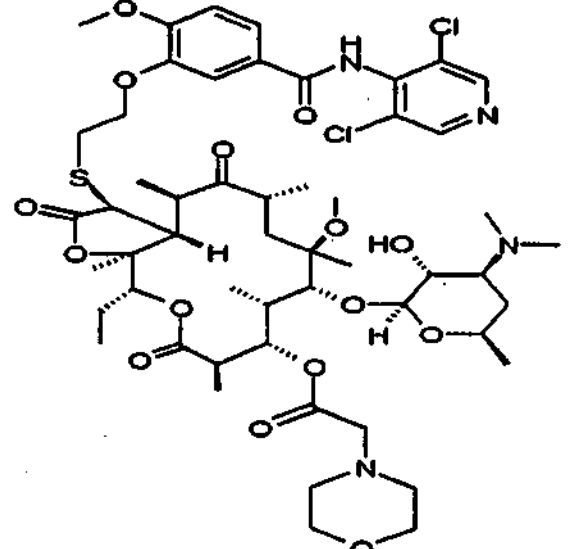
Ejemplo	
4	
5	
6	

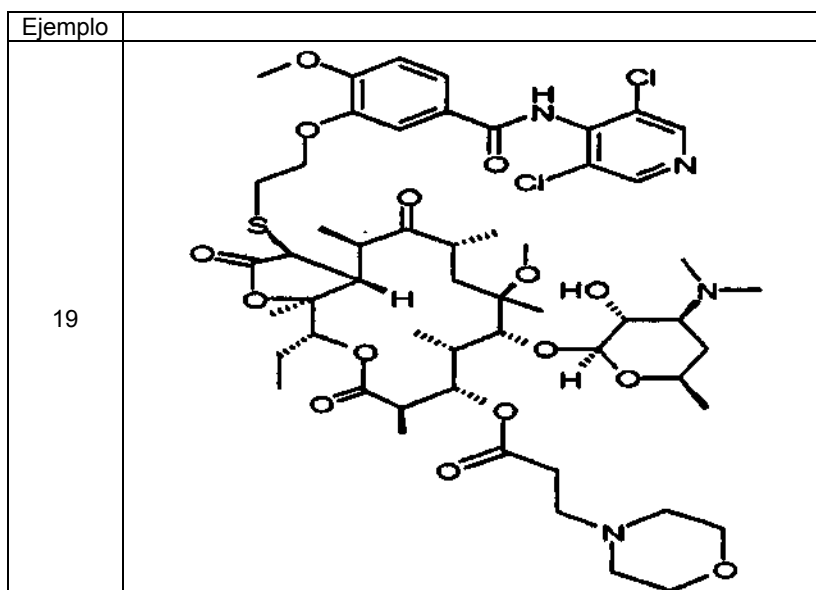
Ejemplo	
7	
8	
9	



Ejemplo	
10	
11	
12	

Ejemplo	
13	
14	
15	

Ejemplo	
16	
17	
18	



### Ejemplo 1

- 5 Preparación de I-1, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[6-Amino-8-(2-piridin-3-il-etil)-purin-9-il]etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

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

- 10 A una disolución de 10 g de 2-(6-amino-purin-9-il)etanol en 200 ml de tampón AcONa/AcOH 0,5 M pH 4 se añadieron 4 ml de Br<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El producto precipitado se aisló, se lavó con agua y se cristalizó en etanol para obtener 6,13 g (43%) del compuesto deseado.

#### B) Preparación de 2-(6-amino-8-(2-piridin-3-il-etinil)-purin-9-il)etanol

- 15 A una disolución de 258 mg of 2-(6-amino-8-bromo-purin-9-il)etanol en una mezcla de Et<sub>3</sub>N y DMF se añadieron, bajo atmósfera de argón, 35 mg de Pd(PPh)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>, 19 mg de CuI y 150 mg de 3-etinilpiridina. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 60°C durante 3 horas y durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado se aisló, se lavó con agua y etanol caliente y se secó para obtener 150 mg (53%) del producto deseado.

- 20 C) Preparación de 2-(6-amino-8-(2-piridin-3-il-etil)-purin-9-il)etanol

- 25 A una suspensión de 1,1 g de 2-(6-amino-8-(2-piridin-3-il-etinil)-purin-9-il)etanol en 400 ml de metanol se añadieron 2,0 g de níquel Raney y la mezcla se hidrogenó (4 atm, 405 kPa) a 80°C durante 6 horas. Tras completar la reacción, el catalizador se eliminó y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1) para obtener 0,45 g (41%) del producto deseado.

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

- 30 0,45 g de 2-(6-amino-8-(2-piridin-3-il-etil)-purin-9-il)etanol se enfriaron a -20°C y se añadieron 6 ml de SOCl<sub>2</sub>. La temperatura se aumentó gradualmente hasta 50°C y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 12 horas. El exceso de SOCl<sub>2</sub> se evaporó y el residuo se capturó en diclorometano, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 50:1) para obtener 40 mg (8%) del producto deseado.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,65 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,95 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4,45 (t, 2H); 4,0 (t, 2H).

#### E) Preparación del compuesto de fórmula II donde Rp<sub>1</sub> y Rp<sub>2</sub> son acetilo y R14 es metilo (II-1)

- 40 A una disolución de 25 g (33,4 mmol) de claritromicina y 1,63 g (13,4 mmol) de DMAP en 50 ml de DCM se añadieron 11 ml (117 mmol) de anhídrido acético en una porción, y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en suficiente cantidad de NaOH 0,2 N para obtener un valor de pH 8-9 y a continuación se extrajo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se cristalizó en acetato de etilo caliente para obtener 24,3 g (87%) de cristales incoloros. MS(ESI): 832,5 [MH]<sup>+</sup>
- 45

F] Preparación del compuesto de fórmula III donde  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son acetilo y R14 es metilo (III-1)

24,3 g (29,2 mmol) de 2', 4"-di-O-acetil-6-O-metileritromicina A (II-1) se disolvieron en 500 ml de THF a  $-45^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de argón y se trató gota a gota con 29,2 ml de una disolución 1 M de bis(trimetilsilil)amida sódica en tetrahidrofurano (29,2 mmol) durante 15 min. Después de 20 min. a  $-45^{\circ}\text{C}$  se añadieron 16,24 g (100,1 mmol) de carbonildiimidazol en tres partes durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a  $-45^{\circ}\text{C}$  durante 30 min, y a continuación se calentó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante un periodo de 15 min y se mantuvo a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2,5 horas.

La mezcla de reacción se trató con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua (1:1) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una disolución acuosa de amoníaco al 10 %, con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para conseguir 23,57 g (94%) de un sólido incoloro. MS(ESI): 858,6 [MH]<sup>+</sup>.

G] Preparación del compuesto de fórmula IV donde  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son acetilo y R14 es metilo (IV-1)

23,5 g (27,47 mmol) de compuesto III-1 y 10,25 ml (68,7 mmol) de DBU se disolvieron en 500 ml de tolueno y se calentaron a temperatura de reflujo durante 1,5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una disolución acuosa de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0,5 M. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0,5 M, salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar 18,43 g (86 %) de un sólido incoloro. EM (IEN): 814,5 [MH]<sup>+</sup>.

H] Preparación del compuesto de fórmula V donde  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son acetilo y R14 es metilo (V-1)

A una disolución de 64,0 g (78,6 mmol) de compuesto IV-1, 3,84 g (31,4 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 12,5 g de piridina en 600 ml de diclorometano se añadió gota a gota una disolución de 26,9 g de anhídrido de ácido cloroacético (157,3 mmol) en 250 ml de diclorometano durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en  $\text{NaOH}$  0,2N para obtener un valor de pH 8-9 y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, dos veces con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0,5 N, con agua y dos veces con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron para obtener el producto bruto. Se añadió éter de petróleo al producto bruto, la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtró para obtener el compuesto del título (57,5 g, 82 %) en forma de un sólido de color marrón claro. EM (IEN): 890,3.

I] Preparación del compuesto de fórmula VI donde R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio y  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son acetilo y R14 es metilo (VI-1)

10,5 g de compuesto V-1 se disolvieron bajo atmósfera de argón en 180 ml de acetona y 2,42 g de DBU, se añadieron 20 mg de yoduro de sodio y 2,20 g de (4-metoxifenil)metanotiol en una porción. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadieron 250 ml de DCM a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó tres veces con  $\text{NaHCO}_3$  al 5%, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío para obtener 11,7 g (98,4%) de una espuma de color marrón claro. MS(ESI): 1008,4.

K] Preparación del compuesto de fórmula VII donde R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio y  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son acetilo y R14 es metilo (VII-1)

6,00 g del compuesto VI-1 se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno en 60 ml de DMF y se enfriaron con un baño de hielo. Se añadieron 0,39 g de una dispersión oleosa de hidruro de sodio (60%) y la mezcla se agitó durante 3 horas a  $0-5^{\circ}\text{C}$ . Ahora se añadió  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,5 N y la mezcla se extrajo con 100 ml de dietil éter. La capa orgánica se lavó tres veces con 60 ml de una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 3% y con 80 ml de salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío para obtener 4,65 g de producto bruto. MS(ESI): 1008,4 [MH]<sup>+</sup>.

L] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo

21,8 g (21,6 mmol) de compuesto bruto VII-1 se disolvieron en 290 ml de metanol y se añadieron 16,2 ml (108,3 mmol) de DBU. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se capturó en 580 ml de DCM. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío. El producto bruto se lavó con éter de petróleo/dietil éter 5/1. El residuo se disolvió en 150 ml de metanol y se añadieron 55 ml de agua. La mezcla se agitó durante 2 horas y el producto se aisló mediante filtración para conseguir 11,1 g (41%) del compuesto del título en forma de sólido. MS(ESI): 924,4.

M] Preparación del compuesto de fórmula VIIa donde  $R_{p3}$  es (4-metoxifenil)metilo y  $R_{p1}$  es acetilo,  $R_{p2}$  es hidrógeno y R14 es metilo (VIIa-1)

2,0 g (2,16 mmol) del producto del ejemplo 1 etapa L se disolvieron en 50 ml de DCM y 0,22 ml (2,4 mmol) de anhídrido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La disolución se lavó con una

disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (5%) y salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró *a vacío* para dar 2,17 g de una espuma de color marrón claro. El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS(ESI): 967,3  $[\text{MH}]^+$ .

- 5 N] Preparación del compuesto de fórmula IX donde  $\text{Rp}_4$  es metilo,  $\text{Rp}_1$  es acetilo,  $\text{Rp}_2$  es hidrógeno y R14 es metilo (IX-1)

10 2,17 g (2,25 mmol) de VIIa-1 se disolvieron en 50 ml de DCM y se añadieron tamices moleculares. Se añadieron a la mezcla 880 mg (4,49 mmol) de tetrafluoroborato de dimetil(metil)io)sulfonio y la reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó dos veces con 20 ml de una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (5%) y salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró *a vacío* para dar 1,62 g de una espuma de color marrón claro. El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS(ESI): 893,1  $[\text{MH}]^+$ .

- 15 O] Preparación del compuesto de fórmula VII donde R1 es [2-[6-amino-8-(2-piridin-3-il-etil)-purin-9-il]etil]tio,  $\text{Rp}_1$  es acetilo,  $\text{Rp}_2$  es hidrógeno y R14 es metilo (VII-1)

20 A una disolución de 0,120 g (0,13 mmol) del producto del ejemplo 1 etapa N disuelto en 4 ml de DMF y 1 gota de agua, se añadieron 66,4 ml (0,27 mmol) de tributilfosfina y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron a la disolución 44,8 mg (0,15 mmol) de 6-amino-9-(2-cloroetil)-8-(2-piridin-3-il-etil)-purina y 40,2 ml de DBU (0,27 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se concentró *a vacío* y el residuo se capturó en DCM. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (5%) y salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró *a vacío* para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  99:1:0,01  $\rightarrow$  95:5:0,01) para obtener 57 mg (38%) del producto deseado. MS(ESI): 1112,6 ( $[\text{MH}]^+$ ), 577,0 ( $[\text{MH}_2]^{++}$ ).

- 25 P] Preparación del compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[6-Amino-8-(2-piridin-3-il-etil)-purin-9-il]etil]tio, R2 es cladinosilo, R3 y R4 son hidrógeno, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-1)

30 El producto del ejemplo 1 etapa O (54 mg) se disolvió en 2 ml metanol y se agitó durante 96 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró *a vacío* y el residuo se purificó mediante HPLC para obtener el producto deseado como un sólido de color blanco. MS: masa precisa (ESI): 1069,5792 Da.

## Ejemplo 2

- 35 Preparación de I-2, El compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[6-Amino-8-(piridin-3-il-amino)-purin-9-il]etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

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

40 A una disolución de 3,0 g de 2-(6-amino-8-bromo-purin-9-il)etanol (ejemplo 1, etapa A) en 30 ml de DMF se añadieron 2,8 g de TBDMSC1 y 1,1 g de imidazol y la mezcla se agitó durante 24 horas bajo atmósfera de argón a 20°C. El precipitado se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener 3,6 g (84%) del producto deseado.

- 45 B] Preparación de 6-amino-8-(piridin-3-il-amino)-9-[2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)xi etil]-purina

50 A una disolución de 0,372 g del producto del ejemplo 2, etapa A y 0,23 g de 3-aminopiridina en 10 ml de tolueno se añadieron 0,091 g de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 0,14 g de t-BuONa y 0,087 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos). La mezcla se agitó a 100°C bajo atmósfera de argón durante 16 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH 20:1) para conseguir 0,1 g (26%) del producto deseado.

- 55 C] Preparación de 2-(6-amino-8-(piridin-3-il-amino)-purin-9-il)etanol

A una disolución de 0,46 g del producto del ejemplo 2, etapa B en 10 ml de THF se añadieron 0,12 g de TBAF\*3 $\text{H}_2\text{O}$  y la mezcla se agitó durante 16 horas a 20°C. La mezcla de reacción se concentró posteriormente y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo:metanol 20:1) para conseguir 0,19 g (59%) del producto deseado.

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

65 0,11 g de 2-(6-amino-8-(piridin-3-il-amino)-purin-9-il)etanol se enfriaron a -20°C y se añadieron 2 ml de  $\text{SOCl}_2$ . La temperatura se aumentó gradualmente hasta 50°C y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 12 horas. El exceso de  $\text{SOCl}_2$  se evaporó y se añadió al residuo una disolución de amoníaco acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía

instantánea en gel de sílice (acetato de etilo:MeOH 20:1) para obtener 30 mg (27%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,10 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,65 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4,55 (t, 2H); 4,0 (t, 2H).

- 5 E] Preparación de compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[6-Amino-8-(piridin-3-ilamino)-purin-9-il]etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-2)

El compuesto del título I-2 se preparó partiendo de 6-amino-9-(2-cloroetil)-8-(piridin-3-ilamino)-purina y IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 etapas O-P. MS: masa precisa (ESI): 1056,5548 Da.

10

### Ejemplo 3

Preparación de I-3, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridin-4-il-carbonil)-amino]etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

15

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

7,0 g (33,8 mmol) de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilamina (Garcia y col., JOC, 2005,70, p 1050) se disolvieron en 150 ml de DCM. La disolución se enfrió a 0°C y se añadieron a la disolución 5,74 g (40,5 mmol) de cloruro de isonicotinoilo en 50 ml de DCM. Se forma un precipitado. Se agitó la mezcla de reacción posteriormente a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron 2,7 g de NaOH en 100 ml de agua para enrojecer la mezcla de reacción. Se separó la capa orgánica, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 2:1) para conseguir 7,2 g (62%) del producto deseado. EM (IEN): 313,1.

25

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

3,0 g (9,6 mmol) del producto del ejemplo 3 etapa A se disolvieron en 50 ml de 1-bromo-2-cloroetano y se añadieron a la disolución 5,33 g (95 mmol) de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se calentó a 60°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de agua. La mezcla se extrajo con 50 de DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:1) para conseguir 1,3 g (43%) del producto deseado como un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,45 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 6,8 (m, 3H); 4,63 (m, 1H); 4,13 (t, 2H); 3,76 (t, 2H); 3,66 (s, 3H); 1,4-1,8 (m, 8H).

35

- C] Preparación del compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-(piridin-4-il-carbonil)-amino]etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R24 es metilo (I-3)

- 40 El compuesto del título I-3 se preparó partiendo de N-(2-cloroetil)-N-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-isonicotinamida y IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 etapas O-P.

MS: masa precisa (ESI): 1141,6073 Da.

### Ejemplo 4

Preparación de I-4, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridin-4-ilmetil)-amino]-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

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

0,5 g (1,6 mmol) del producto del ejemplo 3 etapa A se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno en 20 ml de THF seco y se añadieron 0,24 g (6,4 mmol) de hidruro de aluminio y litio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y a continuación se enfrió hasta 0°C y se añadieron 2 ml de agua. La mezcla se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para obtener el producto bruto como un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:1) para conseguir 0,4 g (84%) del producto deseado como un aceite. EM (IEN): 299,2 ([MH]<sup>+</sup>).

55

- 60 B] Preparación de (2-cloro-etil)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridin-4-ilmetil)-amina

3,85 g (12,9 mmol) del producto del ejemplo 4 etapa A se disolvieron en 50 ml de metanol a 25°C y se añadieron 5,1 ml de una disolución de cloroacetaldehído (40% en agua; 77,4 mmol, 6 equiv.), 4,86 g (77,4 mmol, 6. eq) de cianoborohidruro sódico y 0,74 ml (12,9 mmol) de ácido acético. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se capturó en 100 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con 3 x 50 ml de salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó

65

mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:4) para conseguir 1,66 g (35%) del producto deseado como un aceite. EM (IEN): 361,2,363,1 ([MH]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (d, 2H); 7,17 (d, 2H); 6,75 (d, 1H); 6,18-6,24 (m, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,52 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,64-3,73 (m, 4H); 1,5-1,9 (m, a, 8H).

5 C] Preparación del compuesto de fórmula IX donde Rp<sub>4</sub> es metilo, Rp<sub>1</sub> y Rp<sub>2</sub> son hidrógeno y R14 es metilo (IX-4)

10 3,1 g (3,35 mmol) del producto del ejemplo 1 etapa L se disolvieron en 80 ml de DCM y se añadieron tamices moleculares. Se añadieron a la mezcla 1,0 g (4,94 mmol) de tetrafluoroborato de dimetil(metil)io sulfonio y la reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó dos veces con 80 ml de una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5%), 80 ml de agua y 80 ml de salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para dar 3,04 g de una espuma de color marrón claro. El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS(ESI): 850,2 [MH]<sup>+</sup>.

15 D] Preparación del compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridin-4-ilmetil)-amino]-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo. (I-4)

20 A una disolución de 0,136 g (0,16 mmol) del producto del ejemplo 4 etapa C disuelto en 7,5 ml de DMF y 35 ml de agua, se añadieron 80 ml (0,32 mmol) de tributilfosfina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida (3 horas). A continuación, se añadieron a la disolución 45 mg (0,24 mmol) del producto del ejemplo 4 etapa B y 36 ml de DBU (0,24 mmol). La reacción se agitó durante 13 horas a temperatura ambiente y a continuación se añadieron 15 ml de agua y la mezcla se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para obtener el producto bruto como un aceite de color amarillo. Se realizó una purificación inicial del producto mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 5/1). El compuesto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Xterra C18(5 mm) 100 mm x 10 mm; fase móvil A: agua + NH<sub>4</sub>OH al 0,02%, fase móvil B: MeOH; caudal: 10ml/min; detección: 254 nm; gradiente: 0 min/90% A/10% B, 10 min/40% A/60% B, 10,1 min/0% A/100% B. MS: masa precisa (ESI): 1128,6423 Da.

30 Tiempo de ret.: 10,8 min. (columna: ProntoSIL 120-3-C18 SH 3 mm, 75x4,6 mm; caudal: 1,0 ml/min; detección: 254 nm; temp. columna: t.a; fase móvil A: agua + TFA al 0,1%; fase móvil B: metanol; gradiente: 0-5min constante B al 30%; 5-25 min lineal con B desde 30% hasta 95%).

### Ejemplo 5

35 Preparación de I-5, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridin-3-ilmetil)-amino]-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

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

40 3,2 g (14,3 mmol) de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilamina (García y col., JOC, 2005,70, p 1050) se disolvieron en 120 ml de DCM. La disolución se enfrió a 0°C y se añadieron a la mezcla de reacción 15 ml (107,6 mmol, 7,5 eq.) de trietilamina y 3,7 g (26,1 mmol, 1,8 eq.) de cloruro de nicotinoilo en 50 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y a continuación se añadió a la mezcla una disolución de 1,3 g de NaOH en 50 ml de agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:1) para conseguir 4 g (85%) del producto deseado como un sólido de color blanco. EM (IEN): 313,0 ([MH]<sup>+</sup>).

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,24 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 7,54 (dd, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 6,91 (d, 1H); 4,70 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 1,56-1,90 (m, 8H).

50 B] Preparación de (3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridin-3-ilmetil)-amina

55 0,5 g (1,6 mmol) del producto del ejemplo 5 etapa A se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno en 20 ml de THF seco y se añadieron 0,24 g (6,4 mmol) de hidruro de aluminio y litio a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a 15°C y a continuación se enfrió hasta 0°C y se añadieron 2 ml de agua. La mezcla se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para obtener el producto bruto como un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:1) para conseguir 180 mg (38%) del producto deseado como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 299,1 ([MH]<sup>+</sup>).

60 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,54 (s, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,02 (dd, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,56 (s, 3H); 1,50-1,76 (m, 8H).

C] Preparación de (2-cloro-etil)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridin-3-ilmetil)-amina

65 150 mg (0,51 mmol) del producto del ejemplo 5 etapa B se disolvieron en 10 ml de metanol a 25°C y se añadieron 0,5 ml de una disolución de cloroacetaldehído (40% en agua; 7,74 mmol, 15 equiv.), 0,25 g (3,98 mmol, 7,8. eq) de cianoborohidruro sódico y 0,05 ml (0,87 mmol) de ácido acético. La mezcla se agitó a 15°C durante 4 horas. A



continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se capturó en 100 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con 3 x 50 ml de salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:4) para conseguir 140 mg (35%) del producto deseado como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 361,2,363,1 ([MH]<sup>+</sup>).

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,45 (s, 1H); 8,39 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,29 (dd, 1H); 6,72(d, 1H); 6,25 (s, 1H); 6,20 (d, 1H); 4,62 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 3,74 (t, 2H); 3,71 (t, 2H); 3,58 (s, 3H); 1,46-1,67 (m, 8H).

D] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(piridin-3-ilmetil)-amino]-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-5).

10 El compuesto del título I-5 se preparó partiendo de (2-cloroetil)-N-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piridin-3-ilmetil-amina (ejemplo 5, etapa C) y IX-4 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 4 etapa D. El producto se purificó en primer lugar mediante HPLC preparativa con el sistema Bp. El producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó y se evaporó. Este producto se purificó adicionalmente mediante HPLC (sistema Ap).

15 MS: masa precisa (ESI): 1128,6434 Da. Tiempo ret. (sistema Aa): 16,7 min.

### Ejemplo 6

20 Preparación de I-6, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[(5-(3,5-dicloro-piridin-4-il-amino-carbonil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il-amino)-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

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

25 2,54 g (10 mmol) del éster etílico del ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (J. Med. Chem. 2001,44,1025) y 1,28 g (11 mmol) de clorhidrato de 2-cloroetilamina se añadieron a 40 ml de etanol anhidro. A continuación se añadieron 7 ml (50 mmol) de trietilamina. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo hasta que la reacción se completó (4 horas). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron 20 ml de una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 15 ml de agua y 15 ml de salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. El producto bruto (2,88 g) se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 5:1) y a continuación se cristalizó en 20 ml de hexano/acetato de etilo = 1/1 para conseguir 1,24 g (42%) del producto deseado como un sólido cristalino de color blanco.

30 EM (IEN): 297,1 ([M+H]<sup>+</sup>).  
35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 9,70 (amplio, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,54 (c, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (t, 3H).

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

40 Una disolución de 1,17 g (4,0 mmol) del producto del ejemplo 6 etapa A en 15 ml de etanol se añadió a una disolución de 0,64 g (16,0 mmol) de NaOH en 2 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. El etanol se eliminó a presión reducida y se añadieron 10 ml de agua al residuo. La disolución se acidificó hasta pH 5 con HCl 2 N lo que produjo la precipitación del producto. El precipitado se aisló por filtración y se secó para conseguir 0,5 g (44%) del producto deseado como un sólido de color blanco.

45 EM (IEN): 269,1 ([M+H]<sup>+</sup>).  
RMN <sup>1</sup>NMR (CDCl<sub>3</sub>): 12,75 (b, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,36 (q, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,93 (t, 2H); 1,34 (t, 3H).

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

0,8 g (3,0 mmol) del producto del ejemplo 6 etapa B, 0,8 g (6 mmol) de HOBt y 1,14 g (6 mmol) de EDC·HCl se suspendieron en 25 ml de THF y se añadieron 2,1 g (21 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a 15°C hasta que desapareció todo el material de partida (24 horas). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo 4:1) para conseguir 0,64 g de un sólido de color blanco. 131 mg de NaH (60%, 5,7 mmol) se suspendieron en 15 ml de THF y se añadió gota a gota a la suspensión una disolución de 3,5-dicloro-4-aminopiridina en 5 ml de THF a 15°C. Después de 1 hora, se añadió una disolución de 570 mg (1,42 mmol) del sólido de color blanco anteriormente mencionado en 5 ml de THF lentamente a esta mezcla y se agitó durante 30 minutos más. Se añadió 0,1 ml de agua a la mezcla de reacción y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 4:1) para obtener 92 mg del producto deseado. Este producto se recristalizó en acetona/hexano 1/2 para obtener 68 mg (11,6%) del producto deseado como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 413,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 9,68 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,53 (q, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 1,52 (t, 3H).

65

D) Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[(5-(3,5-dicloro-piridin-4-il-amino-carbonil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il-amino)-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-6)

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

#### Ejemplo 7

10 Preparación de I-7, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [3-[2,3-dimetoxi-6-(piridin-4-il-amino-carbonil) fenil]-propil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

#### A) Preparación de 1-(3-benziloxi-propil)-2,3-dimetoxi-benceno

15 2,50 g (62,5 mmol) de NaH (60% en aceite) se suspendieron bajo atmósfera de nitrógeno en 70 ml de THF seco, y se añadió una disolución de 7,1 g (36,2 mmol) de 3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propan-1-ol (J. Org. Chem., 1987,52,1072) en 50 ml de THF, gota a gota a 18°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió gota a gota a la mezcla una disolución de 6,81 g (39,8 mmol) de bromuro de bencilo en 30 ml de THF, y la mezcla se agitó durante toda la noche a 18°C. La reacción se desactivó con 10 ml de agua y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:40) para conseguir 8 g (77%) del producto deseado como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,36-7,27 (m, 5H); 6,99-6,95(m, 1H); 6,78-6,76 (m, 2H); 4,52 (s, 2H); 3,86 (s, 3H, ); 3,81 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 2,73 (t, 2H); 1,93 (m, 2H).

25 B) Preparación de 1-(3-benziloxi-propil)-6-bromo-2,3-dimetoxi-benceno

30 8,0 g (27,9 mmol) del producto del ejemplo 7 etapa A se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno en 120 ml de DCM y se añadieron 5,47 g (30,7 mmol) de N-bromo succinimida y 0,48 g (2,8 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a 18°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano 1:40) para obtener 9,7 g (95%) del producto deseado como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,38-7,27 (m, 5H); 7,24 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 4,54 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,58 (t, 2H); 2,86 (t, 2H); 1,875 (m, 2H).

35 C) Preparación del ácido 2-(3-benciloxi-propil)-3,4-dimetoxi-benzoico

40 9,7 g (26,7 mmol) del producto del ejemplo 7 etapa B se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno en 40 ml de THF seco. La disolución se enfrió hasta -78°C y se añadieron 18 ml de una disolución de butil-litio (2,2 M en n-hexano). Después de 30 minutos se añadieron 400 g de CO<sub>2</sub> sólido y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre de agua, y la mezcla se extrajo con hexano. Se añadieron 20 ml de una disolución acuosa de HCl 3 M a la capa acuosa, que se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para obtener 9 g de producto bruto como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,86 (d, 1H); 7,37-7,24 (m, 5H); 6,82 (d, 1H); 4,53 (s, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,59 (t, 2H); 3,13 (t, 2H); 1,92 (m, 2H).

#### D) Preparación de 2-(3-benziloxi-propil)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3,4-dimetoxibenzamida

50 10,8 g (52,4 mmol) de DCC y 5,0 g (37 mmol) de HOBt se añadieron a una disolución de 8,7 g (26,3 mmol) del producto del ejemplo 7 etapa C en 150 ml de DCM bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (hexano:acetato de etilo 8/1) para obtener 8,5 g de un sólido de color blanco. Una disolución de 4 g (8,9 mmol) de este sólido de color blanco en 40 ml de THF seco se añadieron gota a gota a una suspensión de 1,6 g (9,8 mmol) de 4-amino-3,5-dicloro-piridina y 822 mg (35,8 mmol) de NaH (60% en aceite) en THF, que se había agitado a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla resultante se agitó a 30°C durante 2 horas y a continuación se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para conseguir 4,1 g (96%) del producto deseado como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,47 (s, 2H); 8,39 (s, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,26-7,17 (m, 5H); 6,88 (d, 1H, ); 4,38 (s, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,08 (t, 2H); 2,09 (q, 2H).

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

65 1,0 g (2,1 mmol) del producto del ejemplo 7 etapa D se disolvió en 200 ml de etanol y se añadieron 230 mg de Pd/C (10%). La mezcla se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso (40

psi, 276 kPa). El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para conseguir 280 mg del producto deseado como un sólido de color blanco.

EM (IEN): 317,1 ([MH]<sup>+</sup>).

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,58 (s, 1H); 8,71 (d, 2H); 8,18 (d, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,36 (t, 2H); 2,75 (t, 2H); 1,61 (q, 2H).

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

10 200 mg (0,63 mmol) del producto del ejemplo 7 etapa E y 163 mg (0,76 mmol) de PCl<sub>5</sub> se disolvieron en 4 ml de DCM y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH 10:1) para conseguir 160 mg (75%) del producto deseado como un sólido de color blanco.

EM (IEN): 335,1 ([MH]<sup>+</sup>).

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,54 (s, 1H); 8,69 (d, 2H); 8,15 (d, 2H); 7,391 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,61 (t, 2H); 2,84 (t, 2H); 1,934 (q, 2H).

G] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [3-[2,3-dimetoxi-6-(piridin-4-il-amino-carbonil) fenil]-propil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-7)

20 El compuesto del título I-7 se preparó partiendo de 2-(3-cloro-propil)-3,4-dimetoxi-N-piridin-4-il-benzamida (ejemplo 7, etapa C) y IX-4 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 4 etapa D. Este producto se purificó mediante HPLC preparativa (sistema Ap) para dar un sólido de color blanco. MS: masa precisa (ESI): 1102,5927 Da.

### 25 Ejemplo 8

Preparación de I-8, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [3-[4-Amino-7-(piridin-4-il-amino-carbonil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-propil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

30 A] Preparación del éster etílico del ácido 4,6-dihidroxicotínico

Una mezcla de 5,0 g (24,73 mmol) de 1,3-acetonadicarboxilato de dietilo, 5,05 g (49,45 mmol) de anhídrido acético y 3,7 g (24,73 mmol) de ortoformiato de etilo se calentó a 120°C durante 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla remanente se trató con 10 ml de disolución acuosa de amoniacó (25%). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, el pH de la mezcla se ajustó a pH 2 con disolución acuosa de HCl (2 N). El sólido se eliminó por filtración, se lavó con agua fría y se secó. Se añadieron 8 ml de tolueno al producto bruto, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación se secó para obtener 2,26 g (50%) de un sólido de color rojo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,77 (s, a, 1H); 10,74 (s, a, 1H); 8,01 (s, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,26 (q, 2H); 1,28 (t, 3H).

40 B] Preparación del éster etílico del ácido 4,6-dihidroxi-5-nitro-nicotínico

A una disolución de 2,34 g (12,78 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa A en 9 ml de ácido acético se añadió gota a gota a 60°C 1,24 g de ácido nítrico (65%; 12,78 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se filtró, y la torta del filtro se lavó con agua fría. El sólido se secó para obtener 2,2 g (75%) del producto deseado como cristales de color amarillo claro. EM (IEN): 229,0 ([MH]<sup>+</sup>).

C] Preparación del éster etílico del ácido 4,6-dicloro-5-nitro-nicotínico

50 2,0 g (8,77 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa B en 8,0 ml (86 mmol) de oxiclóruo de fósforo se agitaron a 80°C durante 74 horas. A continuación se eliminó aproximadamente la mitad del oxiclóruo de fósforo a vacío, y la mezcla resultante se vertió sobre hielo. La mezcla se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio (10%), 2 x 30 ml de agua y 30 ml de salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para obtener el producto crudo como un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:20) para obtener 1,67 g (72%) del producto deseado como un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,08 (s, 1H); 4,40 (q, 2H); 1,35 (t, 3H).

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

60 Una disolución de 7,4 g (98 mmol) de 3-aminopropanol en 10 ml de THF se añadió a temperatura ambiente a una suspensión de 4,12 g (103,2 mmol) de hidruo de sodio (60%; 103,2 mmol) en 140 ml de THF. La mezcla se agitó durante 1 hora, y a continuación se añadieron 16,28 g (108 mmol) de cloruro de terc-butil-dimetilsililo y la agitación vigorosa continuó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con 300 ml de dietilo éter y se lavó sucesivamente con 100 ml de disolución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%), 100 ml de agua y 100 ml de salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para obtener 17 g de producto bruto de color amarillo claro. Este producto se disolvió en acetato de etilo/hexano 1/10 y se filtró a través

de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró a vacío para obtener 13 g (70%) del producto deseado como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,67 (t, 2H); 2,78 (t, 2H); 1,83 (s, a, 2H); 1,64 (m, 2H); 0,87 (s, 9H); 0,33 (s, 6H).

5 E] Preparación del éster etílico del ácido 4-[3-(*tert*-butyl-dimetil-silaniloxi)-propilamino]-6-cloro-5-nitro-nicotínico

Una disolución de 6,0 g (22,6 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa C y 2,3 g (22,6 mmol) de trietilamina en 75 ml de etanol se calentó a temperatura de reflujo. 4,0 g (22,6 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa D se añadió a esta disolución y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante una hora más. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo 80:1) para conseguir 9 g (95%) del producto deseado como un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,96 (t, 1H); 8,70 (s, 1H); 4,36 (q, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,22 (td, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,39 (t, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,02 (s, 6H).

15 F] Preparación del éster etílico del ácido 5-amino-4-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propilamino]-6-cloro-nicotínico

8,5 g (26,5 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa E se disolvieron en 100 ml de etanol y se añadieron 2,5 g de níquel Raney. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso (1 psi, 276 kPa) a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de gel de sílice, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo: 20:1) para conseguir 5,6 g (58%) del producto deseado como un aceite de color marrón. EM (IEN): 388,1; 390,1 ([MH]<sup>+</sup>).

25 G] Preparación del éster etílico del ácido 1-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-4-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

5,6 g (15,5 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa F se disolvieron en 45 ml de ortoformiato de trietilo y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 44 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y se añadieron 45 ml más de ortoformiato de trietilo y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas más. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (20/1 → 5/1) para conseguir 2,7 g (40%; pureza ~62%) del compuesto deseado como un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,27 (t, 1H); 7,90 (s, 1H); 4,25 (q, 2H); 3,60(t, 2H); 3,40 (td, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,30 (t, 3H); 0,80 (s, 9H); 0,01 (s, 6H).

35 H] Preparación del éster etílico del ácido 4-amino-1-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

Aproximadamente 20 g de amoniaco gaseoso se disolvieron en 40 ml de etanol en un autoclave de 100 ml y se añadieron 2,7 g (6,28 mmol; pureza ~62%) del producto del ejemplo 8 etapa G. La mezcla se agitó a 100°C durante 20 horas. La reacción se enfrió y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH, 100:1 a continuación 50:1) para obtener 1,5 g (83%) de un sólido de color marrón oscuro.

45 I] Preparación del éster etílico del ácido 4-amino-1-[3-hidroxy-propil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

1,5 g (3,4 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa H se disolvieron en 30 ml de THF seco y se añadieron 1,17 g (~4,5 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio H<sub>2</sub>O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo, a continuación acetato de etilo/MeOH 50:1 a continuación acetato de etilo/MeOH 20:1) para obtener 750 mg (69%) del producto deseado como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,31 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,00 (s, 2H); 4,59(t, 2H); 4,26 (q, 2H); 3,22 (t, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,29 (t, 3H).

55 K] Preparación del éster etílico del ácido 4-amino-1-[3-cloro-propil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

Una suspensión de 750 mg (2,36 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa I en 22 ml de cloruro de tionilo se agitó a 50°C durante 0,5 horas. Se añadieron 0,275 ml de trietilamina y la agitación continuó durante 11 horas a 50°C. Tras finalizar la reacción, se añadieron 30 ml de dietil éter a la mezcla de reacción enfriada, lo que ocasionó la formación de un precipitado. El sólido se aisló mediante filtración para obtener 640 mg (91%) del producto deseado como un polvo de color amarillo claro. EM (IEN): 283,0 ([MH]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,00 (s, a, 2H); 8,52 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 4,68 (t, 2H); 4,35 (q, 2H); 3,40 (t, 2H); 2,15 (m, 2H); 1,32 (t, 3H).

65 L] Preparación del ácido 4-amino-1-[3-cloro-propil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

A una mezcla de 100 mg (0,35 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa K y 0,7 ml de una disolución acuosa de LiOH 2 M se añadieron 2 ml de THF y 4 ml de MeOH. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y a continuación se añadieron 0,7 ml más de una disolución acuosa de LiOH 2 M y la mezcla se agitó durante toda la noche a 45°C. El pH de la mezcla se ajustó a pH=7 con una disolución acuosa de HCl 2 N, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Purospher STAR RP18e, 5 µm, flujo 125 x 25 mm: 25 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente lineal desde 20% a 60% de acetonitrilo en 10 min) para obtener 30 mg (33%) del producto deseado como un sólido de color blanco.

10 M] Preparación de la piridin-4-il amida del ácido 4-amino-1-[3-cloro-propil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

Una suspensión de 60 mg (0,24 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa L, 108 mg (0,28 mmol) de HATU, 72 mg (0,77 mmol) de 4-amino-piridina y 0,048 ml (0,28 mmol) de DIPEA en 4,5 ml de DMF se agitaron durante 3 horas a 30°C. La mezcla de reacción se volvió transparente. Se añadieron 90 mg (0,24 mmol) de HATU, 22 mg (0,24 mmol) de 4-amino-piridina y 0,040 ml (0,24 mmol) de DIPEA más, y la agitación continuó durante 21 horas más. La mezcla se concentró, y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (que contenía algo de formiato) como un sólido de color blanco.

EM (IEN): 331,1; 333,1 ([MH]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,76 (s, 1H); 8,44 (d, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,21 (d, 2H); 6,93 (s, 2H); 4,51 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 2,03 (m, 2H).

N] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [3-[4-Amino-7-(piridin-4-il-amino-carbonil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-propil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo. (I-8)

25 El compuesto del título I-8 se preparó a partir de piridin-4-il amida del ácido 4-amino-1-[3-cloro-propil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (producto del ejemplo 8, etapa M) e IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 etapas O-P. El producto I-8 se purificó mediante HPLC (sistema Ap).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): (sólo señales de diagnóstico) 8,97 (s, a, 1H); 8,56 (d, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,72 (d, a, 2H); 5,82 (s, a, 2H); 5,40 (dd, 1H); 4,91 (d, 1H); 4,60-4,77 (m, 2H); 4,51 (d, 1H); 4,18 (s, 1H); 3,98-4,05 (m, 1H); 3,79 (d, 1H); 3,69 (d, 1H); 3,5-3,6 (m, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,15 (d, 3H); 1,08 (d, 3H); 1,01 (d, 3H); 0,85 (t, 3H).

#### Ejemplo 9

35 Preparación de I-9, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [3-[4-amino-7-([metoxicarbonilmetil]-amino-carbonil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-propil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

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

Una mezcla de 60 mg (0,24 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa L, 54 mg (0,28 mmol) de EDC, 38 mg (0,28 mmol) de HOBt y 89 mg (0,71 mmol) de sal HCl del éster de metil glicina en 6 ml de DMF se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 72 mg del producto deseado como un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,32 (m, 1H); 8,66 (s, a, 2H); 8,47 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 4,52 (t, 2H); 4,04 (d, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 2,11 (m, 2H).

B] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [3-[4-amino-7-([metoxicarbonilmetil]-amino-carbonil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-propil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-9).

El compuesto del título I-9 se preparó a partir de éster metílico del ácido {[4-amino-1-(3-cloro-propil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carbonil]-amino}-acético (producto del ejemplo 9 etapa A) e IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 etapas O-P. El producto I-8 se purificó mediante HPLC (sistema Ap) para obtener el producto deseado como un sólido de color blanco. MS: masa precisa (ESI): 1093,5698 Da.

#### Ejemplo 10

Preparación de I-10, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[4-amino-7-(piridin-4-il-amino-carbonil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

A] Preparación del éster etílico del ácido 4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-6-cloro-5-nitro-nicotínico

Una disolución de 362 mg (1,37 mmol) del producto del ejemplo 8 etapa C y 138 mg (1,37 mmol) de trietilamina en 4 ml de etanol se calentó a temperatura de reflujo. 240 mg (1,37 mmol) de 2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamina se añadieron a esta disolución gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante una hora más. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel

de sílice (hexano:acetato de etilo 80:1) para conseguir 430 mg (79%) del producto deseado como un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,05 (m, 1H); 8,66 (s, 1H); 4,33 (q, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,11 (t, 2H); 1,32 (t, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,04 (s, 6H).

5

B] Preparación del éster etílico del ácido 4-amino-1-[2-cloro-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

El éster etílico del ácido 4-amino-1-[2-cloro-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico se preparó partiendo del producto del ejemplo 10 etapa A siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 8 etapas F a K. El producto deseado se aisló como un polvo de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,00 (s, a, 2H); 8,53 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 4,96 (t, 2H); 4,33 (q, 2H); 4,00 (t, 2H); 1,32 (t, 3H).

10

C] Preparación del ácido 4-amino-1-[2-cloro-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

A una mezcla de 50 mg (0,19 mmol) del éster etílico del ácido 4-amino-1-[2-cloro-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (ejemplo 10, etapa B) y 1,1 ml de una disolución acuosa de NaOH 2 M se añadieron 0,3 ml de THF y 0,8 ml de MeOH. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. MeOH y THF se evaporaron a presión reducida y el pH de la mezcla remanente se ajustó a pH=2 con una disolución acuosa de HCl 2 N. El producto precipitó y se aisló mediante filtración. Se añadió tolueno al producto y el disolvente se evaporó. Este procedimiento se repitió tres veces. Finalmente, se aislaron 24 mg (53%) del producto deseado como un sólido de color gris claro.

15

20

EM (IEN): 241,0 ([MH]<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,35 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,06 (s, a, 2H); 4,93 (m, 2H); 3,89 (m, 1H).

D] Preparación de la piridin-4-il amida del ácido 4-amino-1-[2-cloro-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

25

Una mezcla de 48 mg (0,20 mmol) del producto del ejemplo 10 etapa C, 114 mg (0,30 mmol) de HATU, 61 mg (0,65 mmol) de 4-amino-piridina y 0,051 ml (0,30 mmol) de DIPEA en 15 ml de DMF se agitaron durante toda la noche a 30°C. El producto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para conseguir 47 mg (74%) del producto deseado como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,79 (s, 1H); 8,43 (d, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,69 (d, 2H); 6,94 (s, 2H); 4,77 (t, 2H); 3,86 (t, 2H).

30

E] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es[2-[4-amino-7-(piridin-4-il-amino-carbonil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-10).

35

El compuesto del título I-10 se preparó a partir de piridin-4-il amida del ácido 4-amino-1-[2-cloro-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (ejemplo 10, etapa D) e IX-4 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa D. Este producto se purificó mediante HPLC preparativa (sistema Cp) para dar un sólido de color blanco. MS: masa precisa (ESI): 1084,5637 Da.

#### 40 Ejemplo 11

Preparación de I-11, compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[4-amino-7-(3,5-dicloro-piridin-4-il-amino-carbonil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

45

A] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[4-amino-7-etoxicarbonil-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo

A una disolución de 1,6 g (1,9 mmol) del producto del ejemplo 4 etapa C (IX-4) y 0,5 ml de agua en 40 ml de DMF se añadieron 765 mg (3,8 mmol) de tributilfosfina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. 400 mg (1,39 mmol) del producto del ejemplo 10 etapa B y se añadieron 290 mg (1,9 mmol) de DBU y la mezcla se agitó a 20°C durante 20 horas. A continuación se añadieron 60 ml de agua a la reacción, y la mezcla se extrajo con 3 x 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM/MeOH 40/1,20/1,10/1) para obtener 895 mg (46%) del producto deseado como un polvo de color amarillo claro. EM (IEN): 518,8 ([M+2H]<sup>++</sup>/2)

50

55

B] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[4-amino-7-carboxyl-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo

60

Una mezcla de 300 mg (0,3mmol) del producto del ejemplo 11 etapa A, 3 ml de una disolución acuosa de LiOH (2 N), 8 ml de THF y 6 ml de MeOH se agitaron a 18°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se capturó en 3 x 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío para obtener 0,172 g de producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Purospher Star RP-18e, 5 µm, flujo 125 x 25 mm: 25 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal

65

del 10 % al 40 % de acetonitrilo en 8 min; después 100 % de acetonitrilo) para dar un sólido de color blanco. EM (IEN): 504,8 ([M+2H]<sup>++</sup>/2) Tiempo de Ret. (sistema Ba): 12,9 min.

5 C] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[4-amino-7-(3,5-dicloro-piridin-4-il-amino-carbonil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-11).

153 mg (4,46 mmol) de NaH (60% en aceite) se suspendieron en 1 ml de DMF y se añadió una disolución de 873 mg (5,3 mmol) de 4-amino-3,5-dicloropiridina en 2 ml de DMF. La suspensión se agitó a 25°C durante 3 horas. En paralelo, una disolución de 260 mg (0,26 mmol) del producto del ejemplo 11, etapa B, 153 mg (0,8 mmol) de EDC y 78 mg (0,58 mmol) de HOBt en 5 ml de DMF se agitaron durante 1 hora a 25°C. Esta disolución se añadió a continuación a -5 a 0°C a la disolución de 4-amino-3,5-dicloropiridina preparada anteriormente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y la reacción se detuvo con 1 ml de agua, y el pH de la mezcla se ajustó a pH 7-8 con una disolución acuosa de HCl 2 N. La mezcla se concentró y el residuo se preparó por HPLC preparativa (Columna: Purospher Star RP-18e, 5 µm, flujo 125 x 25 mm: 25 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0,01%; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal del 20% al 60% de acetonitrilo en 10 min; 5 min con acetonitrilo al 60 %) para dar 210 mg (70%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,68 (s, 1H); 8,70 (t, 2H); 8,31 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 6,97(t, 2H); 5,15 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 4,40 (m, 3H); 4,00 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 3,58 (t, 2H); 2,40 (s, 6H); 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,51 (m, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 1,05-1,20 (m, 16H); 1,00 (d, 3H); 0,93 (d, 3H); 0,73 (t, 3H). MS: masa precisa (ESI): 1152,4906 Da.

### Ejemplo 12

25 Preparación de I-12, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[6-amino-2-[[3-piridil]metil]amino]-purin-9-il]etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

A] Preparación de 9-(2-cloroetil)-2,6-diamino-purina

30 10 g (66,6 mmol) 2,6-diaminopurina se suspendieron bajo atmósfera de argón en 300 ml de DMF y se añadieron 21,6 g (156,5 mmol) de carbonato de potasio y 24 ml de 1-bromo-2-cloroetano. La mezcla se agitó durante 64 horas a temperatura ambiente. La suspensión de color amarillo claro se filtró, y los sólidos se lavaron con 30 ml de DMF y posteriormente se trituraron con 100 ml de agua durante 30 minutos. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con 50 ml de agua y se secaron a vacío para obtener 10,15 g (72%) del producto deseado como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,72 (s, 1H); 6,67 (s, a, 2H); 5,81 (s, a, 2H); 4,30 (t, 2H); 3,99 (t, 2H).

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

100 mg (0,47 mmol) de 9-(2-cloroetil)-2,6-diamino-purina (ejemplo 12, etapa A) se disolvieron en 10 ml de MeOH y se añadieron 3 g de tamices moleculares (4A), 0,044 ml (0,47 mmol) de 3-piridinacarboxaldehído y 0,135 ml (2,35 mmol) de ácido acético. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 23,6 mg (0,38 mmol) de cianoborohidruro sódico y la agitación continuó durante 4 horas. Se añadieron 0,044 ml (0,47 mmol) más de 3-piridinacarboxaldehído, y se añadieron 72 mg de cianoborohidruro sódico en tres porciones a lo largo de tres días a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se capturó en 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío para obtener 0,254 g de producto bruto como un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH 99,5/0,5 → 80:20) para obtener 88 mg del producto deseado como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,57 (s, 1H); 8,40 (m, 1H); 7,74 (s, a, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,99 (m, 1H); 6,75 (s, a, 2H); 4,45 (d, 2H); 4,30 (t, 2H); 3,95 (t, 2H).

50 C] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[6-amino-2-[[3-piridil]metil]amino]-purin-9-il]etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-12)

55 El compuesto del título I-12 se preparó partiendo de 6-amino-9-(2-cloroetil)-2-[[3-piridil]metil]amino]-purina (producto del ejemplo 12, etapa B) e IX-1 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 etapas O-P. El producto crudo se purificó mediante HPLC (sistema Ap) para obtener el producto deseado como un sólido de color blanco. MS: masa precisa (ESI): 1071,5826 Da.

### Ejemplo 13

60 Preparación de I-13, compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[6-amino-2-[[4-piridil]metil]amino]-purin-9-il]etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R4 es metilo.

65 A] Preparación de 6-amino-9-(2-cloroetil)-2-[[4-piridil]metil]amino]-purina

5 6-Amino-9-(2-cloroetil)-2-[(4-piridilmetil)amino]-purina se preparó a partir de 4-piridinacarboxaldehído y 9-(2-cloroetil)-2,6-diamino-purina de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 12 etapa B. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (DCM/MeOH 99,5/0,5 → 80:20) para obtener el producto deseado como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,44 (d, 2H); 7,73 (s, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,01 (t, 1H); 6,75 (s, a, 2H); 4,46 (d, 2H); 4,27 (t, 2H); 3,91 (t, 2H).

B] Preparación de compuesto de fórmula I-A donde R1 es [2-[6-amino-2-[[[(4-piridil)metil]amino]-purin-9-il]etil]tio, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-13)

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

#### 15 Ejemplo 14

Preparación de I-14, compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[4-amino-7-(3,5-dicloro-piridin-4-il-amino-carbo-nil)-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-etil]tio, R2 es hidroxilo, R3 y R4 son hidrógeno, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

20 60 mg del compuesto I-11 se disolvieron en 5 ml de una disolución acuosa de HCl (1 N) bajo atmósfera de nitrógeno y la disolución se agitó a 28°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se trató con una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%) para ajustar la disolución a pH 7-8. La mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para obtener 20 mg (38%) del producto deseado como un sólido de color crema. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) (únicamente señales de diagnóstico): 10,64 (s, 1H); 8,70 (t, 2H); 8,31 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 6,93 (s, 2H); 5,18-5,28 (m, 2H); 4,83 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 4,52 (d, 1H); 4,44 (s, 1H); 3,66 (s, 1H); 1,79-1,91 (m, 2H); 1,61-1,72 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 0,93 (d, 3H); 0,71 (t, 3H).

#### 30 Ejemplo 15

Preparación de I-15, compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(3,5-dicloro-piridin-4-il-metil)-amino]etil]tio, R2 y R3 tomados juntos forman un grupo C=O, R4 es hidrógeno, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

A] Preparación de (3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(3,5-dicloropiridin-4-il-metil)-amina

40 1,408 g (6,48 mmol) de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilamina (García y col., JOC, 2005,70, p 1050) se disolvieron en 20 ml de tolueno y se añadieron 1,197 g (6,6 mmol) de 3,5-dicloro-4-piridinacarboxaldehído, 3.6 ml (25,9 mmol) de trietilamina y 1,85 ml (32,4 mmol) de ácido acético. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas y a continuación se añadieron 1,629 g (25,9 mmol) NaBH<sub>3</sub>CN y la mezcla se agitó durante una hora a 25°C. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (petróleo:acetato de etilo: 15:1) para obtener 1,98 g (82%) del producto deseado como un aceite de color amarillo claro.

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,61 (s, 2H); 6,70 (d, 1H); 6,30 (d, 1H); 6,15 (dd, 1H); 5,55 (t, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,36 (d, 2H); 3,59 (s, 3H); 1,77-1,81 (m, 2H); 1,64-1,67 (m, 4H); 1,53-1,56 (m, 2H).

B] Preparación de (2-cloroetil)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(3,5-dicloropiridin-4-il-metil)-amina

50 1,9 g (4,96 mmol) del compuesto de la etapa A se disolvieron en 20 ml de metanol y se añadieron 5,8 g de una disolución de cloroacetaldehído (40% en agua; 29,7 mmol, 6 equiv.), 1,87 g (77,4 mmol, 6. eq) de NaBH<sub>3</sub>CN y 0,44 ml (7,69 mmol) de ácido acético. La mezcla se agitó a 28°C durante 5 horas. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en 20 ml de agua y 40 ml de diclorometano. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con 30 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de agua y 30 ml de salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 15:1 y 10:1) para conseguir 1,6 g (72%) del producto deseado como un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,59 (s, 2H); 6,77 (d, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,38 (d, 1H); 4,66 (m, 1H); 4,65 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,60 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 1,51-1,65 (m, 8H).

60 C] Preparación de a compuesto de fórmula XX donde R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(3,5-dicloropiridin-4-il-metil)-amino]etil]tio, R2 y R3 tomados juntos forman un grupo C=O, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo y Rp<sub>1</sub> es acetilo.

65 89 mg (0,12 mmol) de un compuesto de fórmula XVIII donde R2 y R3 tomados juntos forman un enlace C=O, R4 es hidrógeno, R14 es metilo, Rp<sub>1</sub> es acetilo y Rp<sub>4</sub> es metilo (sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO03/072588) se disolvió bajo atmósfera de nitrógeno en 5 ml de DMF y se añadieron 1 gota de



5 agua y 0,06 ml (0,24 mmol) de tributilfosfina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida (2h). A continuación, se añadieron a la disolución 57,5 mg (0,13 mmol) de (2-cloroetil)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(3,5-dicloropiridin-4-il-metil)-amina y 0,018 ml de DBU. La reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se concentró a *vacío* y el residuo se capturó en 5 ml de DCM. La capa orgánica se lavó dos veces con 2 ml de una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5%) y con 2 ml de salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a *vacío* para obtener el producto bruto como un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 99,5:0,5:0,01 → 97:3:0,01) para obtener 44 mg del producto deseado como un aceite de color amarillo. EM (IEN): 1079,6 ([MH]<sup>+</sup>). 550,9 ([M+2H]<sup>++</sup>/2)

10 D] Preparación de a compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-(3,5-dicloropiridin-4-il-metil)-amino]etil]tio, R2 y R3 tomados juntos forman un grupo C=O, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

15 El producto del ejemplo 15 etapa C (42 mg) se disolvió en 2 ml metanol y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH 99,5:0,5 → 95:5) para obtener 0,013 mg del producto deseado como un sólido de color blanco. EM (IEN): 1036,6 ([MH]<sup>+</sup>). 518,9 ([M+2H]<sup>++</sup>/2)

#### 20 Ejemplo 16

Preparación de I-16, compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[(3,5-dicloro-piridin-4-il-amino-carbonil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il-amino]-etil]tio, R2 es -OH, R3 y R4 son hidrógeno, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

25 27 mg del compuesto I-6 (ejemplo 6) se suspendieron en 1 ml de etanol y se añadieron gota a gota a la mezcla 2 ml de agua y 0,15 ml de HCl 3 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se neutralizó con NaOH 2 N y la mezcla se extrajo dos veces con 5 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5%) y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a *vacío* para obtener el producto bruto como un sólido de color crema. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 99:1:0,01 → 85:15:0,01) para obtener 20 mg del producto deseado como un sólido de color blanco. EM (IEN): 1022.7, 1024.6 ([MH]<sup>+</sup>), 512,9 ([M+2H]<sup>++</sup>)

#### 30 Ejemplo 17

35 Preparación de I-17, compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[5-[(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-2-metoxi-fenoxi]etil]tio, R2 y R3 tomados juntos forman un grupo C=O, R4 es hidrógeno, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

40 A] Preparación de 2-(2-cloro-etoxi)-1-metoxi-4-nitrobenceno

45 Una mezcla de 40 g (0,236 mol) de 2-metoxi-5-nitrofenol, 135 g (0,946 mol) de 1-bromo-2-cloroetano y 130,7 g (0,946 mol) de carbonato de potasio en 500 ml de acetona se calentó a temperatura de reflujo hasta que no quedó material de partida (8 h).. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se capturó en acetato de etilo y se filtró a través de dicalita. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo para obtener 39,6 g del producto deseado como un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,95 (m, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 4,39 (t, 3H); 3,98 (t, 3H); 3,93 (s, 3H).

B] Preparación de 3-(2-cloro-etoxi)-4-metoxi-fenilamina

50 25,9 g (0,112 mol) de 2-(2-cloro-etoxi)-1-metoxi-4-nitrobenceno (ejemplo 17, etapa A) se disolvieron en 250 ml de tetrahidrofurano y la disolución se desgasificó. A continuación se añadieron 2,16 g de paladio en carbón activo (10%) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso (1 atm, 101 kPa) hasta que no quedó material de partida. La mezcla se filtró a través de dicalita y el filtrado se evaporó. El compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

55 C] Preparación de [3-(2-cloro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetil)-amina

60 20 g (99 mmol) de 3-(2-cloro-etoxi)-4-metoxi-fenilamina (ejemplo 17, etapa B) se disolvieron en 200 ml de metanol y se añadieron 17,8 g (101 mol) de 3,5-dicloro-4-piridinacarboxaldehído y 26,5 ml (436 mmol) de ácido acético. Se forma un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se añadieron 23,3 g (370 mmol) de cianoborohidruro de sodio. El precipitado desapareció, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida (-30 min). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se capturó en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a *vacío* para obtener el producto bruto como un sólido. El producto bruto se cristalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener 17,4 g de un sólido de color crema. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,63 (s, 2H); 6,76 (d, 1H); 6,39 (d, 1H); 6,23 (dd, 1H); 5,60 (t, 1H); 4,37 (d, 2H); 4,15 (t, 2H); 3,90 (t, 2H); 3,65 (s, 3H).

D] Preparación de compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[5-[(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-2-metoxifenoxi]etil]tio, R2 y R3 tomados juntos forman un grupo C=O, R4 es hidrógeno, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-17).

El compuesto del título se preparó a partir de [3-(2-cloro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetil)-amina (ejemplo 17, etapa C) y el compuesto de fórmula XVIII donde R2 y R3 tomados juntos forman un enlace C=O, R4 es hidrógeno, R14 es metilo, Rp1 es acetilo y Rp4 es metilo (sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 03/072588) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 15, etapas C y D. MS (ESI): 968,5 ([MH]<sup>+</sup>), 485,0 ([M+2H]<sup>++</sup>)

#### Ejemplo 18

Preparación de I-18, compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[5-(3,5-dicloropiridina-4-il-aminocarbonil)-2-metoxifenoxi]etil]tio, R2 es 2-(4-morfolinil)acetoxi, R3 y R4 son hidrógeno, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

A] Preparación del ácido 3-(2-cloro-etoxi)4-metoxi-benzoico

500 mg (2,97 mmol) de ácido isovainílico se disolvieron en 5 ml de DMF y se añadieron 1,07 g (7,74 mmol) de carbonato de potasio y 0,7 ml (8,49 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano. La mezcla se calentó a 50°C durante 6 horas y a 70°C durante una hora. A continuación, se evaporó el DMF y se añadieron 20 ml de agua al residuo. La capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de THF y se añadieron 20 ml de metanol y 20 ml de una disolución acuosa de NaOH 4 N. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y los disolventes orgánicos se evaporaron. La fase acuosa se ajustó a pH=7 con una disolución acuosa concentrada de HCl que conduce a la precipitación del producto que se aisló mediante filtración y se lavó con agua para obtener 347 mg del producto deseado como un sólido de color gris.

B] Preparación de 3-(2-cloro-etoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida

31 mg (0,74 mmol) de hidruro de sodio se disolvieron en 2 ml de DMF y se añadieron 134 mg (0,82 mmol) de 4-amino-3,5-dicloropiridina. La mezcla se agitó durante 3 horas a 28°C para obtener la "disolución A". 50 mg (0,22 mmol) del compuesto 14-A, 99 mg (0,26 mmol) de HATU y 45 ml (0,26 mmol) de etildisopropilamina se disolvieron en 20 ml de DMF y la disolución resultante se agitó a 29°C durante 45 minutos. La disolución A (véase anteriormente) se añadió gota a gota a 0-10°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con una disolución acuosa de HCl, y el DMF se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 70 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con 50 ml de una disolución acuosa de HCl 0,5 N, con 50 ml de agua y dos veces con 50 ml de salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para obtener 120 mg de producto bruto como un sólido de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo 1:2) para conseguir 60 mg del producto deseado como un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,86 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,73 (s, 2H), 10,45 (s, 1H)

C] Preparación de compuesto de fórmula XIX donde R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio y Rp<sub>1</sub> es acetilo y R14 es metilo

300 mg del compuesto VII-1 (ejemplo 1, producto de la etapa K) se suspendieron en 30 ml de HCl 1 N y la mezcla se agitó a 40°C durante 13 horas. Se añadieron 2 ml de acetonitrilo y la agitación continuó durante 17 horas más. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con disolución acuosa de NaOH 2 N y la mezcla se extrajo dos veces con 30 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener el producto bruto como una espuma de color marrón claro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH 40:1) para obtener 130 mg del producto deseado como un sólido de color crema. EM (IEN): 808,3 ([MH]<sup>+</sup>)

D] Preparación de compuesto de fórmula XXIV donde R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio y Rb es CH<sub>2</sub>Cl, Rp<sub>1</sub> es acetilo y R14 es metilo

60 mg (0,07 mmol) del compuesto del ejemplo 18 etapa C se disolvieron en 5 ml de DCM y se añadieron 28 mg (0,16 mmol) de anhídrido de ácido 2-cloroacético, 18 mg (0,15 mmol) de DMAP y 15 mg de piridina. La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora y a continuación se vertió sobre 50 ml de agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de HCl al 5%, agua, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener el producto bruto como un sólido de color crema. El producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM (IEN): 884,4 ([MH]<sup>+</sup>)

E] Preparación de compuesto de fórmula XXV donde R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio y R2b y R2c tomados juntos forman un anillo de morfolina (que incluye el átomo de nitrógeno al que están unidos), Rp<sub>1</sub> es acetilo y R14 es metilo

600 mg (0,68 mmol) del compuesto del ejemplo 18 etapa C se disolvieron en 30 ml de etanol y se añadieron 280 mg (3 eq) de carbonato de potasio, 150 mg de morfolina (1,7 mmol) y 20 mg de NaI. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 20 horas y a 50°C durante 12 horas. El disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo. La capa acuosa se extrajo tres veces con 30 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM/MeOH 80:1) para obtener 220 mg del producto deseado como un sólido de color blanco. EM (IEN): 935,3 ([MH]<sup>+</sup>), 468,2 ([M+2H]<sup>++</sup>)

F] Preparación de compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[5-(3,5-dicloropiridina-4-il-aminocarbonil)-2-metoxifenoxi]etil]tio, R2 es 2-(4-morfolinil)acetoxi, R3 y R4 son hidrógeno, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-18).

El compuesto del título se preparó a partir de la 3-(2-cloro-etoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (ejemplo 18, etapa B) y el compuesto del ejemplo 18, etapa E siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 15, etapas C y D.

EM (IEN): 1111,3 ([MH]<sup>+</sup>), 556,4 ([M+2H]<sup>++</sup>)

Tiempo ret. (sistema Ca): 28,0 min

#### Ejemplo 19

Preparación de I-19, compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[5-(3,5-dicloropiridina-4-il-aminocarbonil)-2-metoxifenoxi]etil]tio, R2 es 3-(4-morfolinil)-1-oxopropoxi, R3 y R4 son hidrógeno, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo.

A] Preparación de compuesto de fórmula XXIV donde R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio y Rb es -CH=CH<sub>2</sub>, Rp<sub>1</sub> es acetilo y R14 es metilo

30 mg (0,04 mmol) del compuesto del ejemplo 18 etapa C se disolvieron en 10 ml de DCM y se añadieron 6,7 mg (2 eq) de cloruro de acrilóilo y 11,3 mg de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se añadieron 3,35 mg más de cloruro de acrilóilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida (1,5 h). La mezcla se lavó con 10 ml de salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto (44 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): 862,2 ([MH]<sup>+</sup>)

B] Preparación de compuesto de fórmula XXVI donde R1 es [(4-metoxifenil)metil]tio y R2b y R2c tomados juntos forman un anillo de morfolina (que incluye el átomo de nitrógeno al que están unidos), Rp<sub>1</sub> es acetilo y R14 es metilo

54 mg (0,06 mmol) del compuesto del ejemplo 19, etapa A se disolvieron en 4 ml de acetonitrilo y se añadieron 54,6 mg (0,63 mmol) de morfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se secó a vacío. El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM (IEN): 949,3 ([MH]<sup>+</sup>), 475,2 ([M+2H]<sup>++</sup>)

C] Preparación de compuesto de fórmula I donde R1 es [2-[5-(3,5-dicloropiridina-4-il-aminocarbonil)-2-metoxifenoxi]etil]tio, R2 es 3-(4-morfolinil)-1-oxopropoxi, R3 y R4 son hidrógeno, R12 y R13 tomados juntos forman un grupo C=O y R14 es metilo (I-19).

El compuesto del título se preparó a partir de la 3-(2-cloro-etoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (ejemplo 18, etapa B) y el compuesto del ejemplo 19, etapa B siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 15, etapas C y D.

EM (IEN): 1125,5 ([MH]<sup>+</sup>), 563,5 ([M+2H]<sup>++</sup>)

Tiempo ret. (sistema Ca): 28,0 min

#### B. Actividad biológica

Los compuestos de la invención muestran una actividad inhibitoria sustancial relativa a las fosfodiesterasas (PDE) humanas, en particular respecto a PDE4. Se ha utilizado el siguiente ensayo para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos.

#### Ensayo

PDE4 hidroliza específicamente el AMPc y libera el AMP producido. La potencia de la inhibición de PDE mediante dichos agentes se determina con un ensayo enzimático *in vitro*. El ensayo está disponible comercialmente (ensayo IMAP™ FP Molecular Devices Corp.(MDS)) y está optimizado para su uso con la PDE4 humana El AMPc marcado

de forma fluorescente se hidroliza mediante PDE4 y, en una segunda etapa, la unión del producto marcado a un ligando de unión más grande permite la detección del producto por medición de la polarización fluorescente (PF).

5 PDE4 se purifica de forma parcial a partir de células monocíticas humanas no diferenciadas (U-937) de acuerdo con Thorpy y col. 1992 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 263: 1195). Las preparaciones finales son específicas de AMPc y no hidrolizan el GMPc por encima del límite de detección del ensayo. Además, Las preparaciones de PDE4 se validan mediante estudios de inhibición con inhibidores de PDE específicos y no específicos de PDE4.

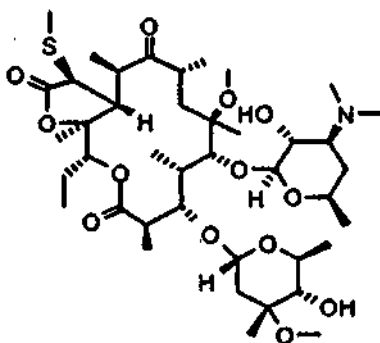
10 Se preparan disoluciones madre de los compuestos de ensayo en DMSO y se diluyeron en tampón de ensayo buffer (Tris-HCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA al 0,1 %, NaN<sub>3</sub> al 0,05 %, pH 7,2) hasta las concentraciones deseadas. Las disoluciones utilizadas en los compuestos de ensayo incluidos en el ensayo junto con el tampón de ensayo con DMSO al 2 %.

15 10 ml de sustrato (a una concentración recomendada por el fabricante) se mezclaron con 5 ml del PDE adecuadamente diluido y 5 ml de la disolución de compuesto de ensayo. Se utilizaron 5 ml de tampón de reacción con DMSO al 2 % para las reacciones de control. La concentración final de DMSO en el ensayo es 0,5 %, que no altera significativamente la actividad de PDE. Tras incubar durante 90 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 60 ml del reactivo de unión tal como especifica el fabricante. Se deja que la unión transcurra durante 30 minutos y se mide la polarización fluorescente. La dependencia de la dosis en la inhibición de PDE se mide ensayando series de dilución de los compuestos de ensayo por duplicado. Los valores de CI<sub>50</sub> se determinaron a partir de las actividades medidas según el ajuste de la curva.

#### Resultados

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (PDE4) [mM]
1	13,4
2	3,9
3	3,4
4	0,28
5	0,85
6	0,37
7	7,6
8	4,7
9	24,2
10	1,0
11	0,008
12	3,8
13	2,6
14	0,0049
15	0,48
16	0,11

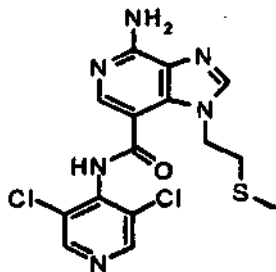
25 La actividad inhibidora de PDE4 descubierta para los compuestos de la presente invención tal como se muestra en los ejemplos es especialmente sorprendente porque el macrólido base de los compuestos ilustrados, que tiene la siguiente fórmula:



30

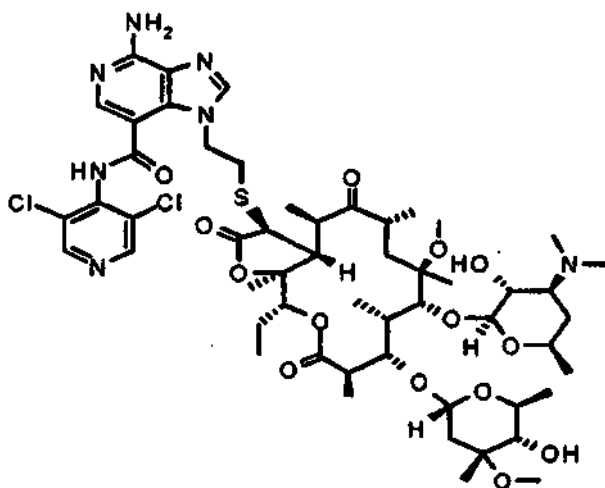
no muestra ninguna actividad inhibitoria de PDE4 hasta una concentración de 50 mM en el ensayo utilizado en los ejemplos y, incluso aunque el sustituyente unido a dicho macrólido básico en uno de los compuestos de la presente invención cuando se utiliza en forma libre muestra cierta actividad inhibitoria de PDE4 en dicho ensayo tal como, por ejemplo, el siguiente compuesto

5



que tiene un valor de  $Cl_{50}(PDE4)$  de 3,6 mM, la actividad inhibitoria de PDE4 del correspondiente compuesto de acuerdo con la presente invención donde exactamente los mismos compuestos están unidos entre sí para formar una molécula de fórmula (I-A), muestra por lo general una actividad inhibitoria de PDE4 que se ve fuertemente mejorada comparada con la correspondiente actividad de sus componentes parciales, así como comparada con la actividad que se esperaría razonablemente de una mezcla de dichos componentes parciales. En este caso, por ejemplo, se ha encontrado un valor de  $Cl_{50}(PDE4)$  de 0,008 mM para el compuesto del ejemplo 11 que tiene la fórmula:

15

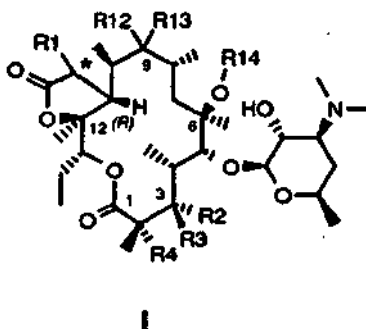


que es solo aproximadamente quinientas veces el valor de  $Cl_{50}(PDE4)$  del sustituyente del macrólido en forma libre.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto macrólido de fórmula (I)



5

donde

- 10 R1 es un resto -Y-X-Q;  
 Y es S, SO o SO<sub>2</sub>;  
 X es un enlace o un grupo lineal que consiste en átomos de hidrógeno y de 1 a 9 átomos seleccionados entre C,  
 N, O y/o S,  
 de los cuales, hasta 2 átomos pueden ser N y un átomo puede ser Q o S, un átomo de carbono puede aparecer  
 como un grupo CO y el átomo de azufre puede aparecer como un grupo SO<sub>2</sub> y dos átomos de C adyacentes  
 pueden estar presentes como -CH=CH- o -C≡C- y cuyo grupo X está no sustituido o sustituido por -COO-W o -  
 15 CONH-W; Q es un resto -V-A1-L-A2-W o, si X no representa un enlace, también puede ser -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; V es un  
 grupo divalente aromático o heterocíclico, opcionalmente sustituido; W es arilo o heterociclilo opcionalmente  
 sustituido;  
 A1 y A2 pueden, independientemente entre sí, estar ausentes o ser un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 20 L es -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -CO-, -(CO)O-, -O(OC)-, -(CO)NH-, -NH(CO)-, -(SO<sub>2</sub>)NH-, -HN(SO<sub>2</sub>)-, -HN(CO)NH-, -  
 O(CO)NH-, -HN(CO)O-, o también pueden estar ausentes si A1 y/o A2 están presentes; R2 es OR<sub>2a</sub> y R3 es  
 hidrógeno o  
 R2 y R3 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo C=O; R2a es  
 hidrógeno, acetilo, -(C=O)CH<sub>2</sub>NR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>, o -(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>2b</sub>R<sub>2c</sub>;  
 25 R2b y R2c son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido o sin sustituir,  
 y en el que hasta dos átomos de carbono pueden ser N, O o S y un átomo de carbono puede aparecer como  
 C=O o junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forman un anillo de 4-7 miembros de los que hasta dos  
 átomos pueden ser N, O o S y un átomo de carbono puede ser C=O; R4 es hidrógeno o  
 30 R2 y R4 tomados junto con el enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, forman un enlace  
 doble; R6 y R7 se seleccionan independientemente entre sí entre arilo opcionalmente sustituido; aralquilo;  
 heterociclilo y heterociclilalquilo; y uno de R6 y R7 también puede ser un grupo -L-A2-W; R12 es hidrógeno y R13  
 es OR<sub>14</sub> o  
 R12 y R13, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, representan un grupo C=O; R14  
 35 es, independientemente en cada caso en la fórmula I, hidrógeno o un grupo alifático saturado o insaturado con  
 de 1 a 6 átomos de carbono; y \* indica un centro quiral que está en forma (R) o (S).

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención y/o el tratamiento del  
 cáncer en animales o seres humanos.

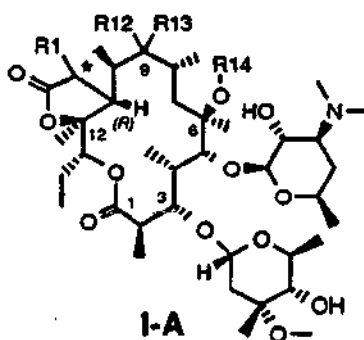
40 3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cáncer en  
 animales o seres humanos.

45 4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o un compuesto para su uso de acuerdo con una  
 cualquiera de las reivindicaciones 2-3 donde R2a y/o R4 son hidrógeno.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o un compuesto para su uso de acuerdo con una  
 cualquiera de las reivindicaciones 2-3 donde R2 y R3, tomados junto con los átomos de carbono a los que están  
 unidos, representan un grupo C=O.

50 6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o un compuesto para su uso de acuerdo con una  
 cualquiera de las reivindicaciones 2-3 donde R2 y R4, tomados junto con el enlace entre los átomos de carbono a los  
 que están unidos, forman un enlace doble.

55 7. Un compuesto macrólido de fórmula (I-A)



donde

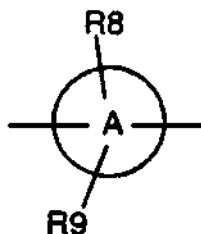
- 5 R1 es un resto -Y-X-Q;  
 Y es S, SO o SO<sub>2</sub>;  
 X es un enlace o un grupo lineal que consiste en átomos de hidrógeno y hasta 9 átomos seleccionados entre C,  
 N, O y/o S, de los que hasta 2 átomos pueden ser N y un átomo puede ser O o S, un átomo de carbono puede  
 aparecer como un grupo CO y el átomo de azufre puede aparecer como un grupo SO<sub>2</sub> y dos átomos de C  
 10 adyacentes pueden estar presentes como -CH=CH- o -C≡C- y cuyo grupo X está no sustituido o sustituido por -  
 COO-W o -CONH-W; Q es un resto -V-A1-L-A2-W o, si X no representa un enlace, también puede ser -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;  
 V es un grupo divalente aromático o heterocíclico opcionalmente sustituido;  
 W es un arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; o en un grupo -V-A1-L-A2-W, donde al menos uno de los  
 15 grupos A1; L o A2 está presente,  
 también puede ser un grupo lineal monovalente sustituido o no sustituido saturado o no saturado con hasta 5  
 átomos  
 compuesto de C, N, O y/o S de los que un átomo de carbono puede aparecer como un grupo CO un átomo de  
 azufre puede aparecer  
 como un grupo SO<sub>2</sub>,  
 20 A1 y A2 independientemente entre sí, pueden estar bien ausente, o ser un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 L es un enlace simple, -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -CO-, -(CO)O-, -O(OC)-, -(CO)NH-, -NH(CO)-, -(SO<sub>2</sub>)NH-, -HN(SO<sub>2</sub>)-  
 ,  
 -HN(CO)NH-, -O(CO)NH-, -NH(CO)O-, o también puede estar ausente si A1 y/o A2 están presente;  
 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre sí entre arilo; aralquilo; heterociclilo y heterociclilalquilo; y uno  
 25 de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> también pueden ser también un grupo -L-W  
 R<sub>12</sub> es hidrógeno y  
 R<sub>13</sub> es OR<sub>14</sub> o  
 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo C=O;  
 R<sub>14</sub> es, independientemente en cada caso en la fórmula (I-A), son hidrógeno o un grupo alifático saturado o  
 30 insaturado  
 con de 1 a 6 átomos de carbono; y  
 \* indica un centro quiral que está en forma (R) o (S);

para su uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer en animales o seres humanos.

- 35 8. Un compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7, o un compuesto de  
 acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,6 donde  
 R<sub>13</sub> es hidroxilo o aliloxi.
- 40 9. Un compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7, o un compuesto de  
 acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,6 donde  
 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo C=O.
- 45 10. Un compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-9, o un compuesto de  
 acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,6 donde  
 R<sub>14</sub> representa hidrógeno o, preferentemente, metilo.
- 50 11. Un compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-9, o un compuesto de  
 acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,6 donde R<sub>14</sub> representa hidrógeno, o bien, preferentemente,  
 metilo y donde OR<sub>14</sub> en la posición 6 del anillo macrolídico representa metoxi.
12. Un compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-11, o un compuesto de  
 acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,6 donde  
 Y es SO<sub>2</sub> o, preferentemente, S.

13. Un compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-12, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,6 donde Q es un resto -V-A1-L-A2-W.


5 14. Un compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-13, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,6 donde V es un grupo divalente de fórmula



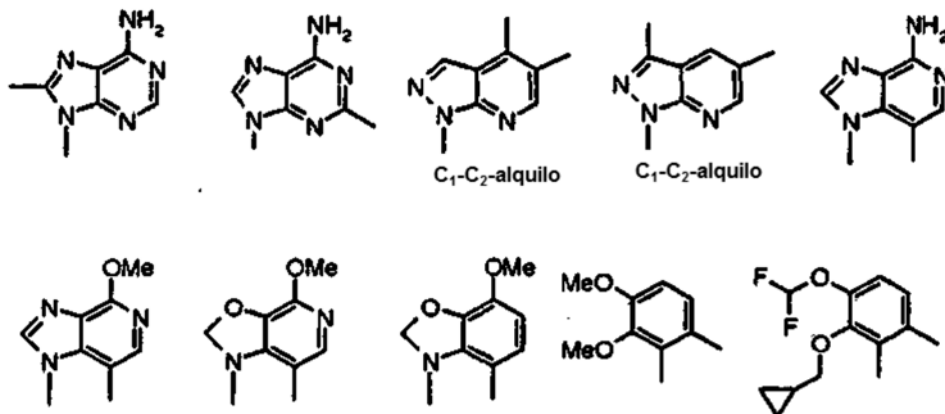
10 donde



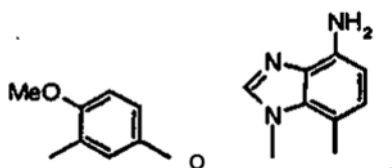
15 es un anillo de fenileno o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático divalente saturado o insaturado de x miembros que contiene de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x de 5 a 8, preferentemente 5 o 6, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre, y preferentemente oxígeno y nitrógeno, R8 y R9 se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos con halógeno, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo; o arilo o heterocicilo, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriormente identificados diferentes de arilo o heterocicilo, o cuando

20 ambos sustituyentes R8 y R9 están ubicados en átomos de carbono adyacentes en el anillo , estos dos sustituyentes, tomados junto con dichos átomos de carbono adyacentes, también pueden formar un anillo aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x miembros que contiene de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x de 5 a 8, preferentemente 5 o 6, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre y preferentemente, oxígeno y nitrógeno, y donde V puede tener también conjuntamente de uno a cuatro sustituyentes del tipo definido para R8 y R9 y las valencias libres se pueden localizar bien en uno o bien en ambos anillos del grupo V.

30 15. Un compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-13, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,6 donde V es un grupo divalente de fórmula

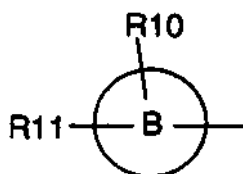




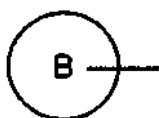


16. Un compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-15, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,6 donde W es heterociclilo.


17. Un compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-15, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,6 donde W es un grupo de fórmula



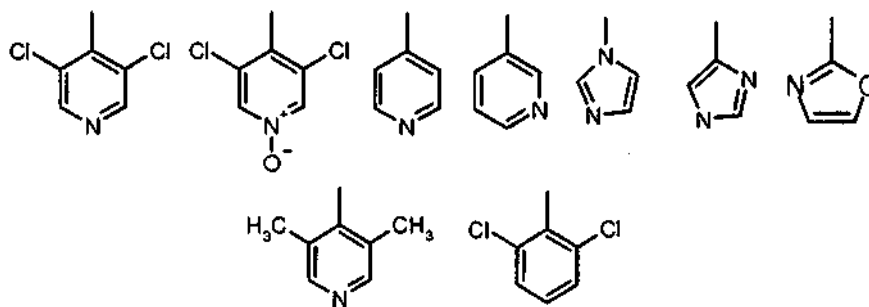
10 donde



es un anillo de fenilo o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x miembros que contiene de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x de 5 a 8, preferentemente 5 o 6, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre, y preferentemente oxígeno y nitrógeno, R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos con halógeno, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, mercapto, hidroxilo, carbamilo, un grupo carboxilo, y un grupo oxo; o cuando ambos sustituyentes R10 y R11 están ubicados en átomos

de carbono adyacentes en el anillo , estos dos sustituyentes, tomados junto con dichos átomos de carbono adyacentes, también pueden formar un anillo aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heterocicloalifático o heteroaromático saturado o insaturado de x miembros que contiene de 2 a (x-1) átomos de carbono siendo x de 5 a 8, preferentemente 5 o 6, y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre y preferentemente, oxígeno y nitrógeno, donde W puede tener conjuntamente de uno a cuatro sustituyentes del tipo definido para R10 y R11 y las valencias libres se pueden localizar bien en cualquiera de los anillos del grupo W.

18. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-15 o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,4-6 donde W es un grupo de una de las fórmulas



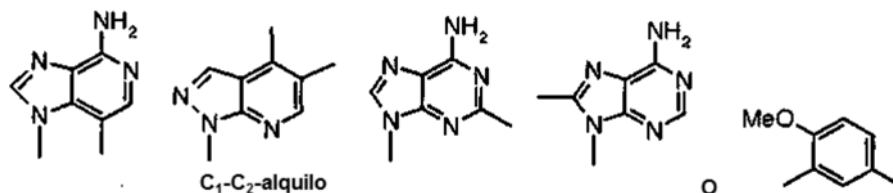
19. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-15 o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,4-6 donde Q es -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, si X no es un enlace.

20. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-15 o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,4-6 donde

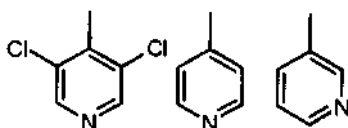
A1, A2 independientemente entre sí, pueden estar bien ausente, o ser un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y L es -NH-, -(CO)NH- o -NH(CO)- o está ausente.

21. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-15 o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,4-6 donde

A1, A2 independientemente entre sí, pueden estar bien ausente, o ser un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; L es -NH-, -(CO)NH- o -NH(CO)-; V es un grupo divalente de fórmula



10 y W es un grupo de fórmula



15 22. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-15 o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,4-6 donde

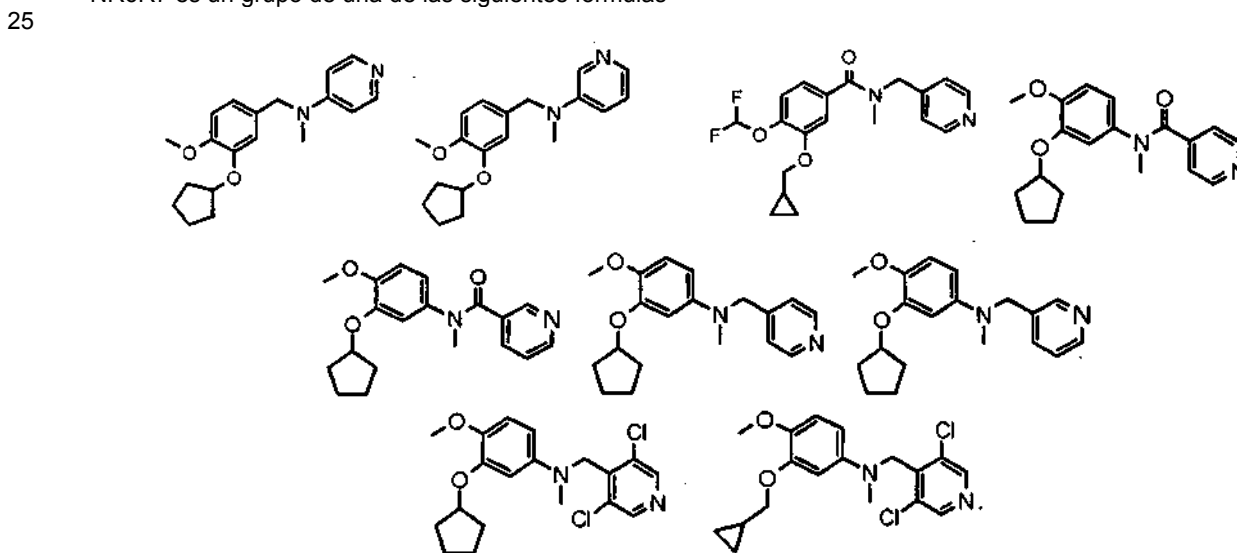
Y es -S- y

X es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- que están unidos al resto Q mediante el grupo NH o el átomo de oxígeno, respectivamente, o preferentemente -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

20 23. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7-15 o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,4-6 donde

Q es -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y

-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> es un grupo de una de las siguientes fórmulas

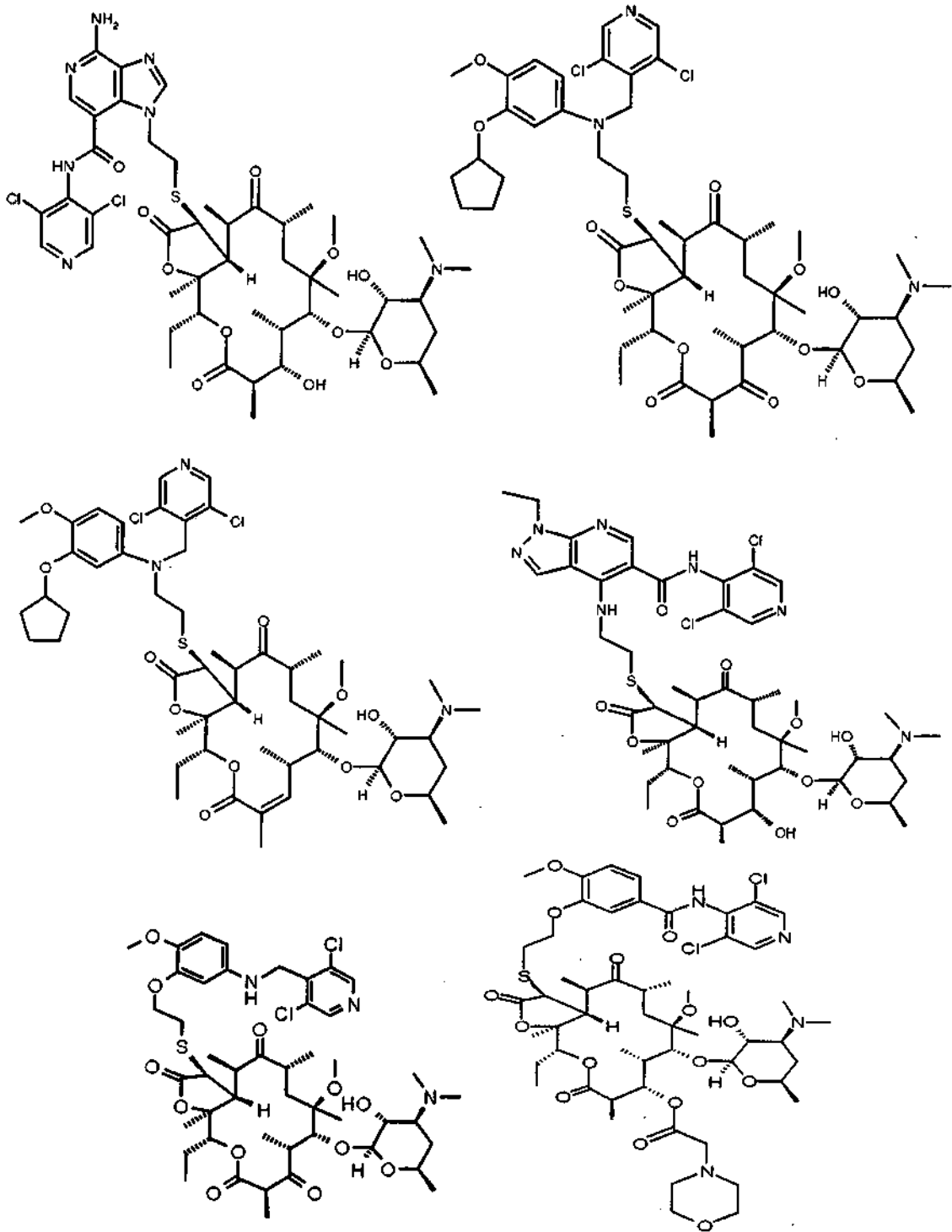


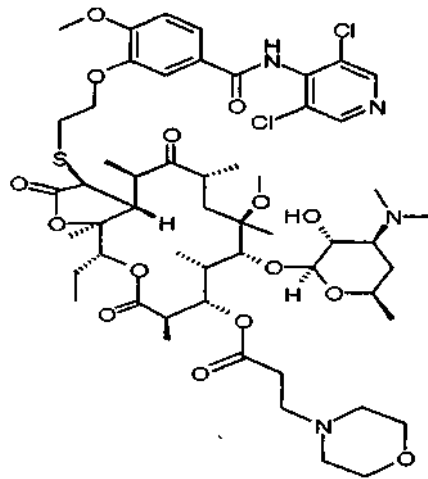
donde

30

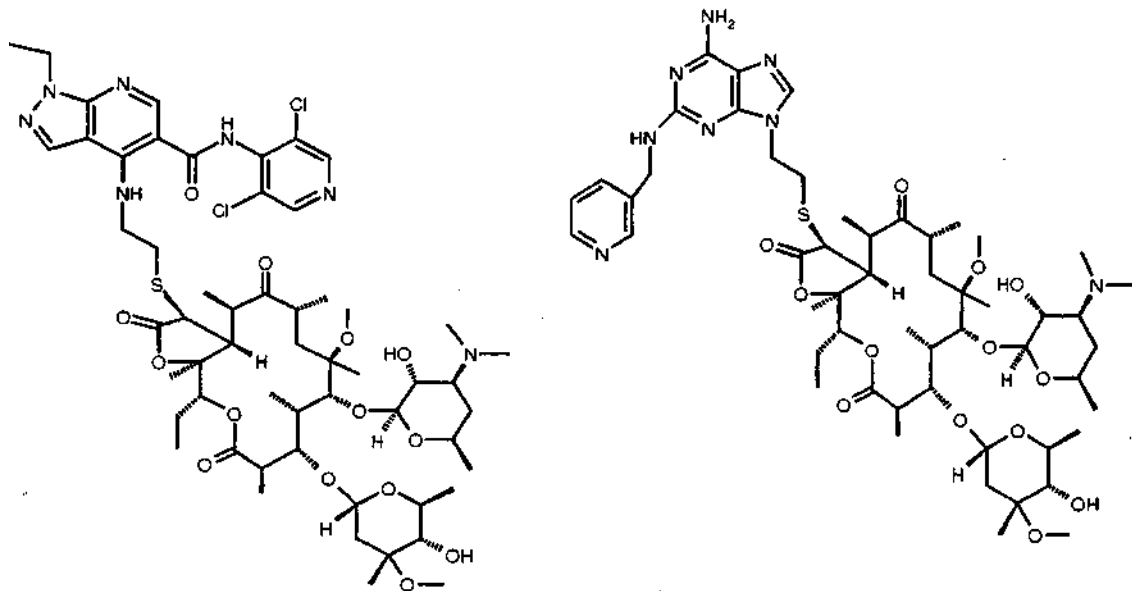
significa un resto metoxi.

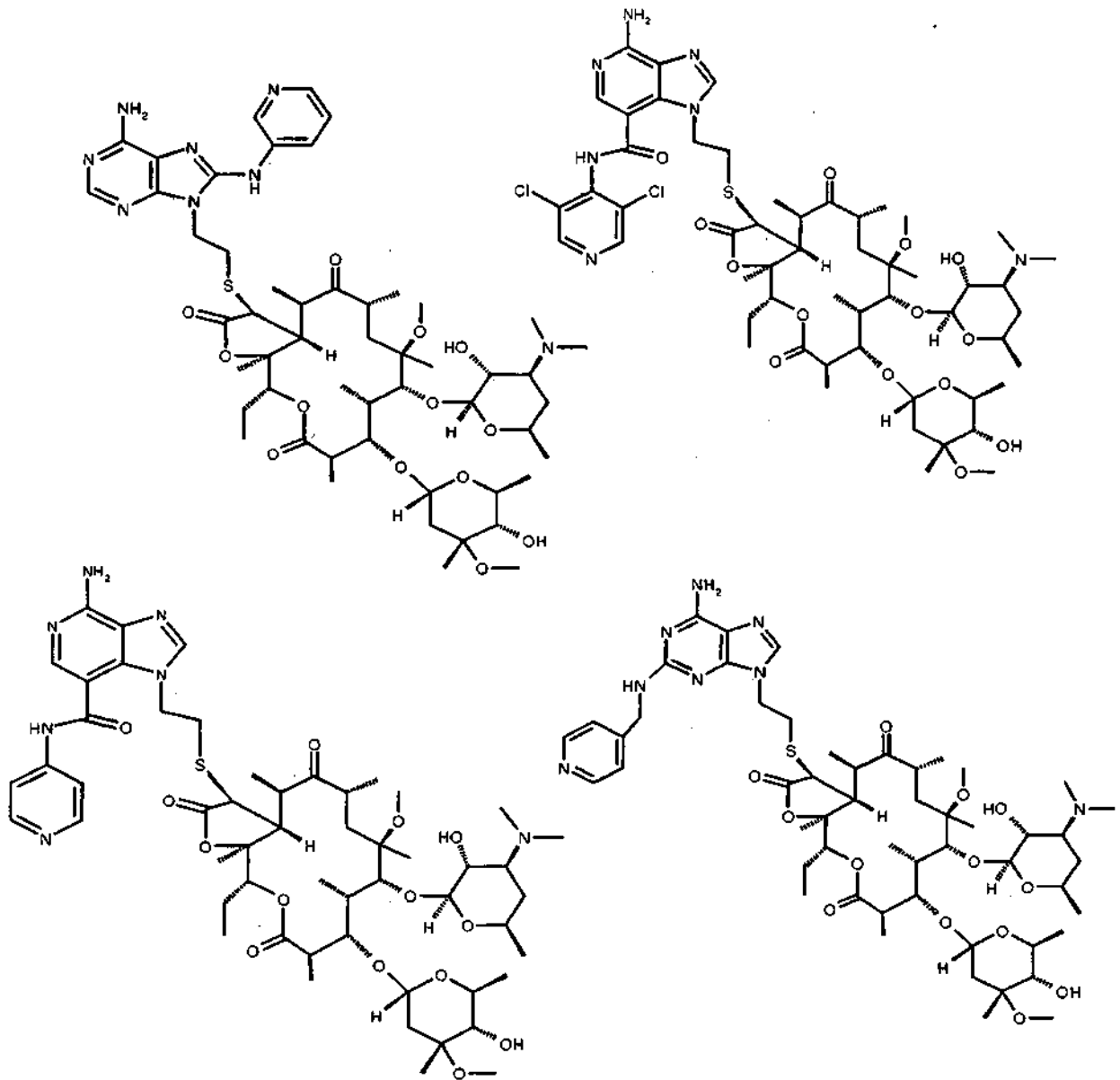
35 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde dicho compuesto tiene una de las siguientes fórmulas:



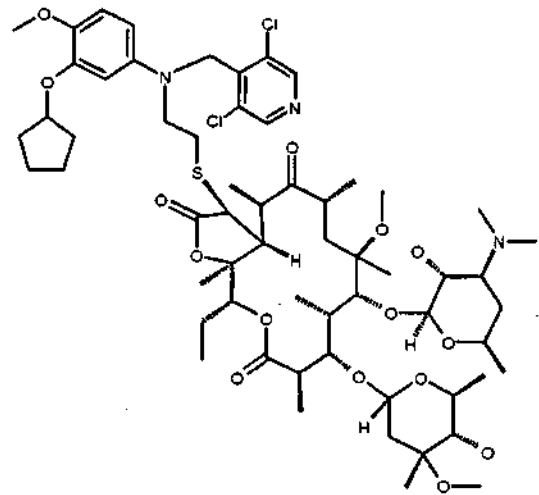
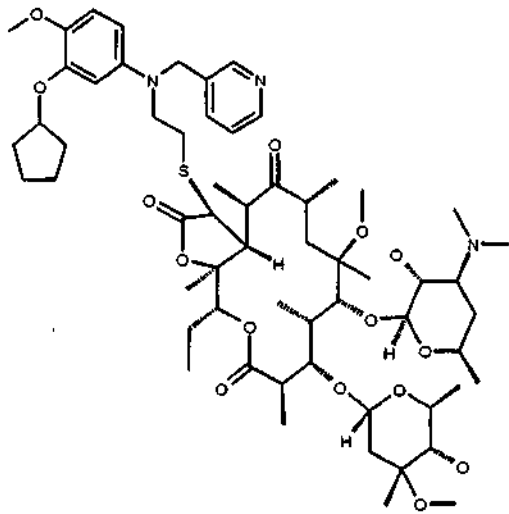
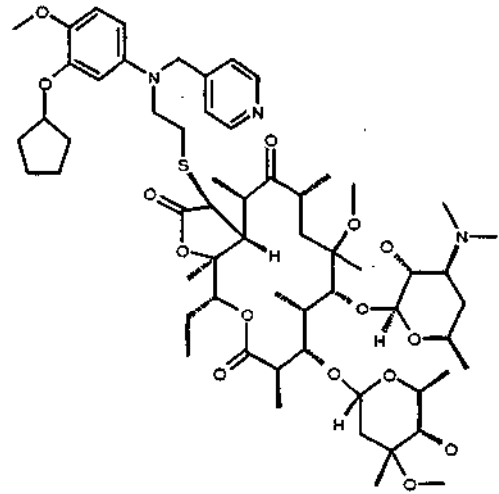
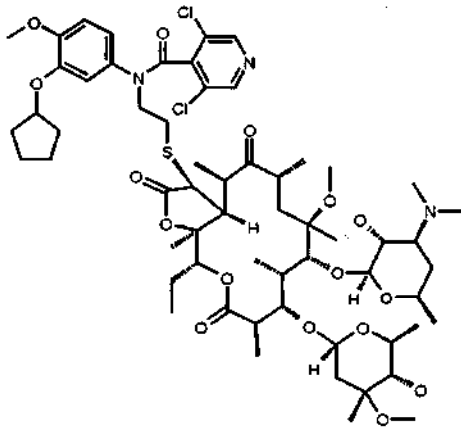
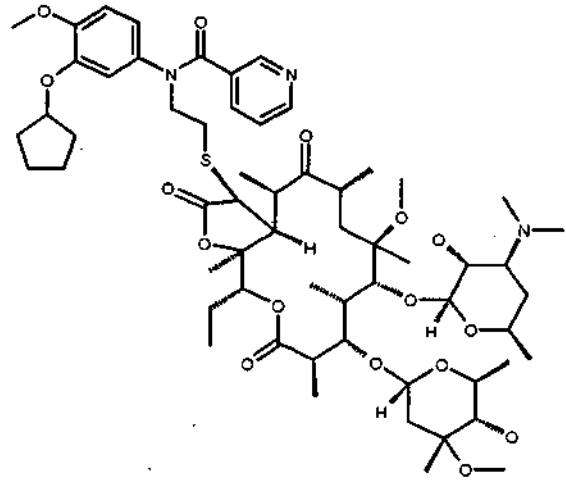
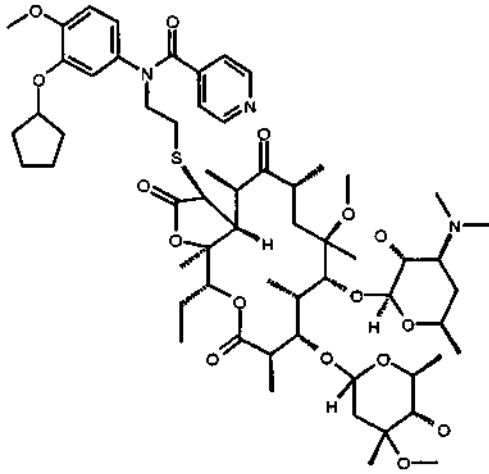


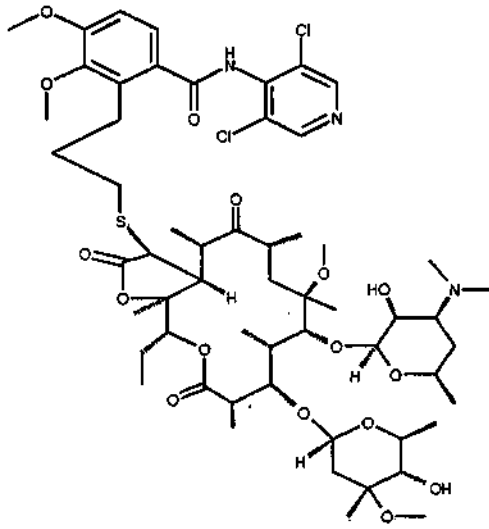
25. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 donde dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:





26. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 y donde dicho compuesto tiene las siguientes fórmulas:





27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5
28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un portador farmacéuticamente aceptable para la prevención o el tratamiento del cáncer en seres humanos.
- 10
29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un portador farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del cáncer en seres humanos.