

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 967**

51 Int. Cl.:

**C07H 17/08** (2006.01)

**A61K 31/70** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2003** **E 03714754 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014** **EP 1478653**

54 Título: **Macrólidos con actividad antibacteriana**

30 Prioridad:

**28.02.2002 EP 02004295**

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

**26.09.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUERRY, PHILIPPE;  
KELLENBERGER, JOHANNES LAURENZ y  
BLANCHARD, STÉPHANIE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 498 967 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).

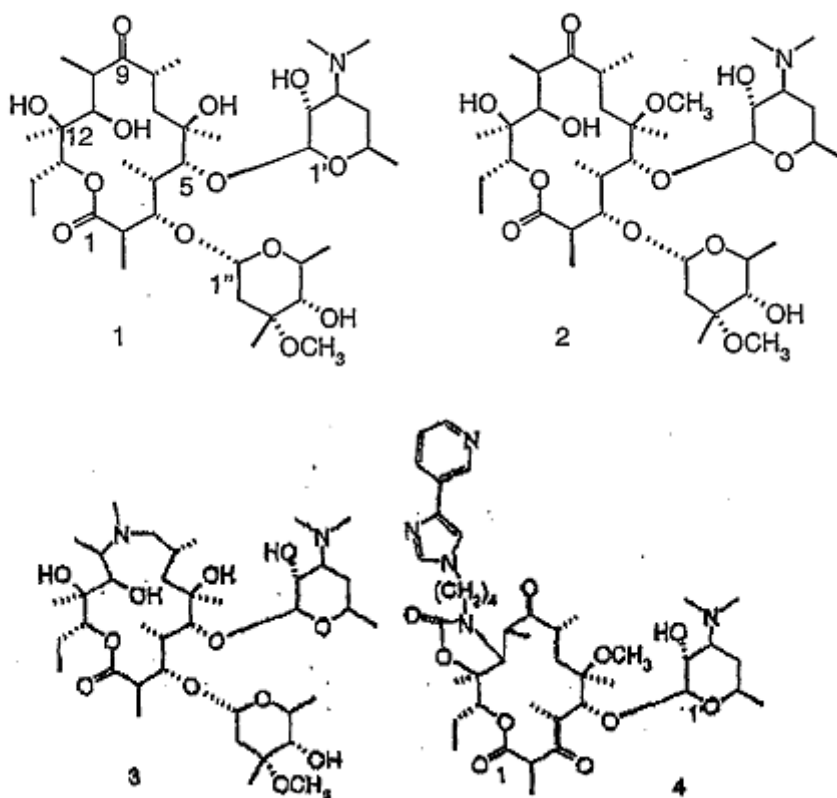
## DESCRIPCIÓN

Macrólidos con actividad antibacteriana

5 La presente invención se refiere a nuevos antibióticos macrólidos con mayor actividad, y métodos para prepararlos, al uso de dichos antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas y a composiciones que contienen dichos macrólidos.

10 El interés por los antibióticos macrólidos es creciente porque estos compuestos son una clase de agentes muy eficaz y segura frente a patógenos gram positivos. La amplia difusión de la resistencia a la eritromicina A entre aislados de cocos gram positivos planteó la necesidad urgente de nuevos derivados con mayor actividad, estabilidad y espectros antimicrobianos. Los dos agentes de segunda generación con más éxito derivados de la eritromicina A (1) a través de semisíntesis eran su derivado 6-O-metilado, la claritromicina (2) y la azitromicina de azalida de 15 miembros (3) que surge de una transposición de Beckman (Figura 1). Sin embargo, aunque presentan mayor farmacocinética, ninguno de estos agentes poseía una actividad significativa frente a aislados bacterianos que muestran resistencia cruzada a macrólido-lincosamida-estreptogramina B (MLS B).

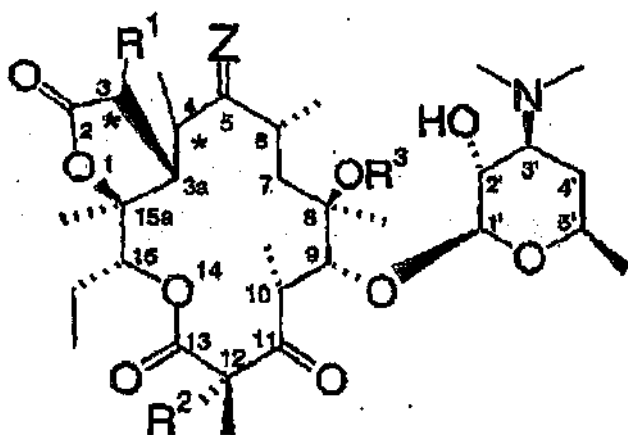
**Figura 1**



20 Se han descrito muchos derivados semisintéticos diferentes de tercera generación de la clase cetólida de antibióticos macrólidos, siendo los más potentes HMR 3647 o telitromicina (4) (documento de patente EP 680967 A1 (1995); documento de patente FR 2732684 A1 (1996); Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9 (21), 3075-3080) y ABT 773 (documento de patente WO 9809978 (1998); J. Med. Chem. 2000, 43, 1045). Sin embargo, ninguno de estos agentes descrito hasta el momento ha sido capaz de superar la resistencia a MLS B constitutiva en *Staphylococcus aureus*.

25 De acuerdo con el documento de patente WO02/060912, la búsqueda de macrólidos activos frente a cepas resistentes a MLS (MLS = Macrólidos-Lincosamidas-Estreptograminas B) se ha convertido en un objetivo principal, junto con el mantenimiento del perfil global de los macrólidos en términos de estabilidad, tolerancia y farmacocinética. El documento de patente WO02/060912 proporciona una clase de macrólidos contraídos de 14 miembros que poseen mayor actividad antibacteriana frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas así como Gram positivas resistentes a macrólidos.

La invención proporciona nuevos antibióticos macrólidos de fórmula I con mejores propiedades biológicas, es decir, que tienen la fórmula



- 5 en la que
- R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano o un resto -Y-X-Q;
- 10 Y es S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub> o CO;
- X es un enlace o un grupo lineal con hasta 9 átomos que consisten en C, N, O y/o S, de los cuales hasta 2 átomos pueden ser N, un átomo puede ser O o S, un átomo de carbono puede aparecer como un grupo CO, un 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 -G≡C-;
- 15 Q es hidrógeno, alquilo, heterociclilo o arilo, grupos heterociclilo y arilo que pueden estar sustituidos adicionalmente;
- 20 R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;
- R<sup>3</sup> es metilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-R<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH=CH-R<sup>5</sup> o -CH<sub>2</sub>C≡C-R<sup>5</sup>;
- R<sup>5</sup> es heterociclilo o arilo, grupos heterociclilo y arilo que pueden estar sustituidos adicionalmente;
- 25 Z es O o NOR<sup>4</sup>;
- R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo, heterociclilo, arilo, heterociclilalquilo o aralquilo;
- 30 \* indica un centro quiral que está en la forma (R) o (S), es decir, que incluye mezclas diastereoméricas y formas estereoméricas separadas,

y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables o ésteres de las mismas que se pueden escindir *in vivo*, con la condición de que no simultáneamente R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es O cuando simultáneamente

- 35 R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, -S(L)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)(L)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>(L)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>;
- L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>;
- m es 0 o 1;
- n es 1, 2, 3 o 4;
- 40 n' es 0, 1, 2, 3 o 4;
- Z<sup>1</sup> es O, S o NH; y
- R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, heterociclilo o arilo; grupos heterociclilo y arilo que pueden estar sustituidos adicionalmente.

45 Los compuestos que se han definido anteriormente son nuevos y poseen potentes propiedades antimicrobianas frente a organismos gram positivos y gram negativos seleccionados. Por lo tanto, son útiles como agentes frente a patógenos gram positivos tales como *estafilococos*, *estreptococos* y *neumococos* así como frente a algunas cepas gram negativas tales como *H. influenzae* y se pueden usar en medicina humana o veterinaria para el tratamiento o la prevención de infecciones causadas por organismos susceptibles.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Dichos grupos son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, y similares.

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

10 El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos, de 6 miembros con uno o más núcleos de 6 a 14 átomos de carbono. Son ejemplos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo. Estos grupos pueden estar sustituidos adicionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre, por ejemplo, fenilo, alquilo, alcoxi inferior tal como metoxi, etoxi, propiloxi o n-butoxi, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano. Pueden ser idénticos o diferentes entre sí. En caso de que más de un sustituyente se una al grupo arilo, estos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes entre sí y también están incluidos en el alcance de la presente invención. Por ejemplo dimetoxi-fenilo se refiere a que ambos sustituyentes metoxi se pueden unir al anillo de fenilo en la posición 2,3, en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 3,4, en la posición 3,5 y en la posición 3,6.

15 Ejemplos de anillos de arilo sustituidos son p-metoxi-fenilo, p-dimetilamino-fenilo, p-ciano-fenilo, 5-(dimetilamino)-1-naftalenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2'-metoxi-1,1'-bifenilo, 3,4-dimetilfenilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico insaturado o saturado, sin sustituir o sustituido de 5, 6, o 7 miembros (mono- o bicíclico) que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y/o azufre. Los sustituyentes heterocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, los siguientes grupos:

25 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-oxaditiolilo, 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, 1,6,3,4-dioxaditiopanilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, y similares, o sistemas de anillo heterocíclico condensado tales como quinolinilo, por ejemplo quinolin-8-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolinilo (6-isoquinolinilo), quinazolinilo, 1H-benzotriazolilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 5H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1,2,3,4-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, 1H-purin-6-ilo, 1H-2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2-benzo[b]tien-3-ilo, 3,4-dihidro-1H-2-oxo-quinolin-6-ilo.

40 Los grupos arilo o heterociclilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo, grupos alquilo tal como se ha definido anteriormente, grupos alcoxi tales como metoxi, etoxi, propiloxi o butiloxi, halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo, grupos alquilo sustituido con halógeno tales como trifluorometilo, tricloroetilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, mercapto, hidroxilo, carbamoilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo; o arilo sin sustituir o sustituido tal como se ha definido anteriormente; o heterociclilo.

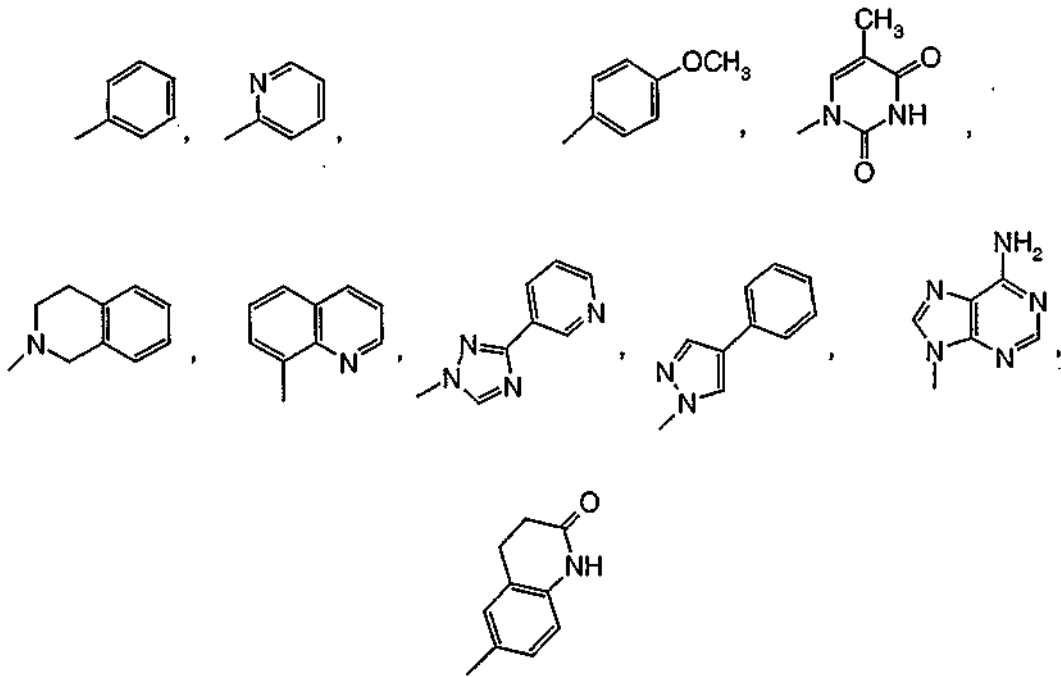
45 En caso de que más de un sustituyente esté unido al grupo heterociclilo, estos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes entre sí y también están incluidos en el alcance de la presente invención. Por ejemplo, dimetilpiridilo se refiere a que ambos sustituyentes metilo pueden estar unidos al piridilo en las posiciones químicamente posibles. Por ejemplo, ambos sustituyentes metilo pueden estar unidos al 2-piridilo en la posición 3,4, en la posición 4,5, en la posición 5,6, en la posición 3,5, en la posición 3,6, y en la posición 4,6. Ambos sustituyentes metilo pueden estar unidos al 3-piridilo en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 4,5, en la posición 4,6, y en la posición 5,6. Ambos sustituyentes metilo pueden estar unidos al 4-piridilo en la posición 2,3, en la posición 2,5, en la posición 2,6, y en la posición 3,5.

55 Ejemplos de grupos heterociclilo sustituido son 5-(2-piridinil)tien-2-ilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 5-cianopiridin-2-ilo; 6-(1H-imidazol-1-ilo)-3-piridinilo, 6-(1H-pirazol-1-ilo)-3-piridinilo, 6-bromo-2-metil-quinazolin-4-ilo.

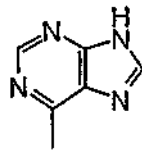
60 Los sustituyentes especialmente preferentes para los grupos heterociclilo son alquilo, alcoxi, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino o arilo sin sustituir o sustituido. Ejemplos de anillos heterocíclicos sustituidos preferentes son 1H-pirimidin-2,4-diona-1-ilo, 1H,3H-pirimidin-2,4-diona-5-metil-1-ilo, 1H-pirimidin-4-amino-2-ona-1-ilo, 6-amino-9H-purin-9-ilo, 6-dimetilamino-9H-purin-9-ilo, 4-fenil-1H-pirazol-1-ilo, 3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-ilo, 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-1-ilo, 3-(piridin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-1-ilo y 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilo.

65 En las combinaciones "heterociclilalquilo" y "aralquilo", los componentes "heterociclilo", "ar" (arilo) y "alquilo" tienen los significados que se han indicado anteriormente.

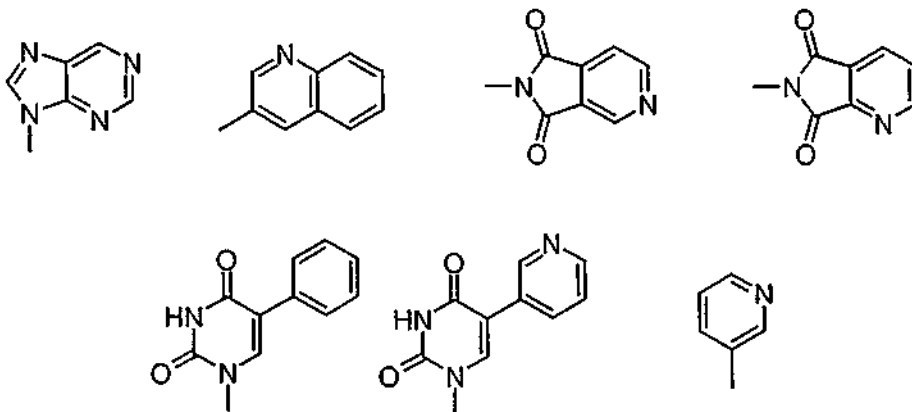
Los grupos Q preferentes son:



5 Otro grupo Q preferente es



10 Además, grupos Q preferentes son:



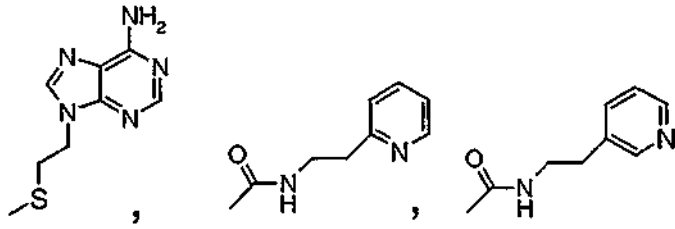
15 El símbolo X representa un enlace; es decir está "ausente" o un espaciador que es un grupo lineal con hasta 9 átomos y se define tal como se ha hecho anteriormente. El grupo lineal con hasta 9 átomos puede llevar átomos adicionales de hidrógeno, para saturar un átomo de C que es un grupo metileno o para saturar un átomo de N que es un grupo amino. Preferentemente, este espaciador consta de 2 a 5 átomos.

Grupos X preferentes son:

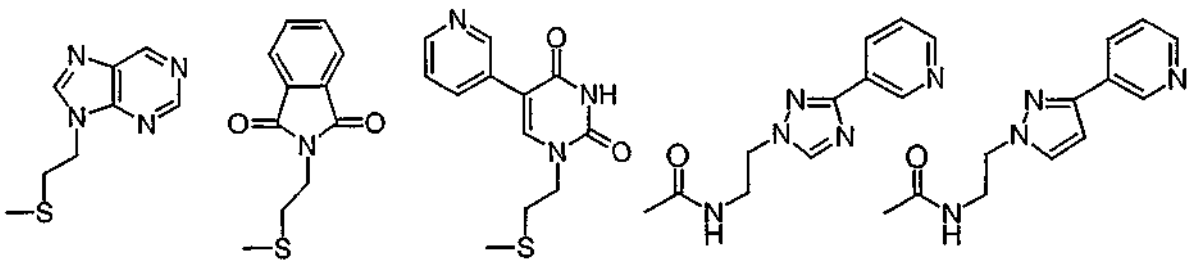
20  $(\text{CH}_2)_n$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{OCH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2$ , y  $(\text{CH}_2)_p\text{COW}$ ,



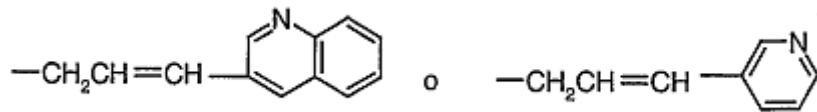
Además, grupos R<sup>1</sup> preferentes son



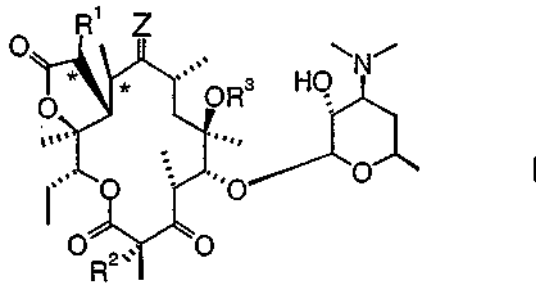
5 Además, grupos R<sup>1</sup> interesantes son:



10 Grupos R<sup>3</sup> preferentes son metilo,

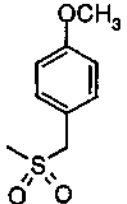
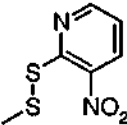
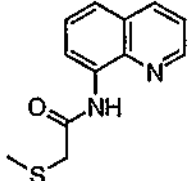
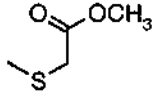
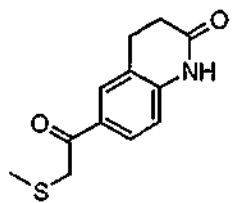
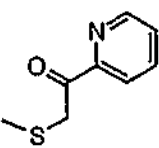
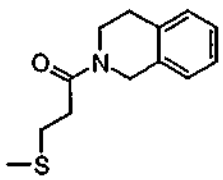
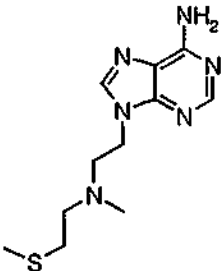


Compuestos preferentes de fórmula I Son los que siguen a continuación:

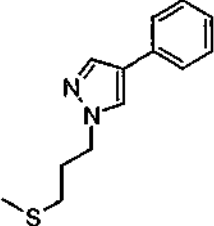
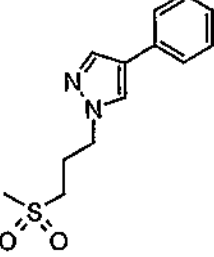
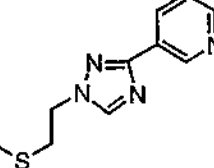
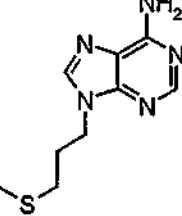
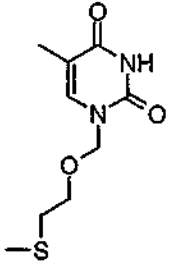

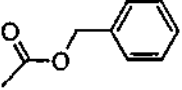


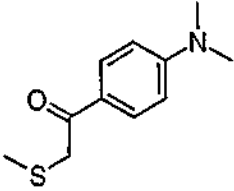
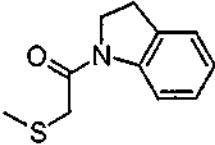
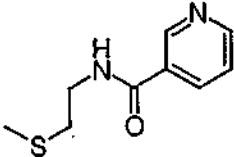
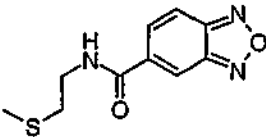
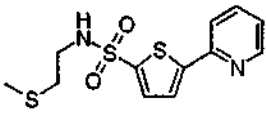
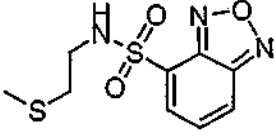
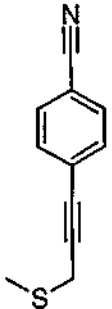
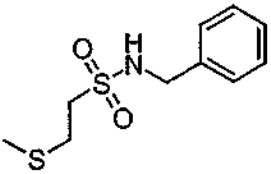
15

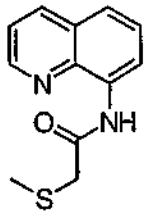
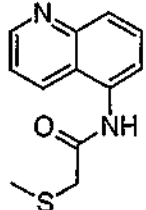
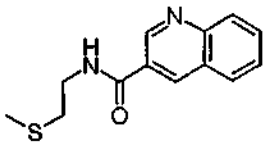
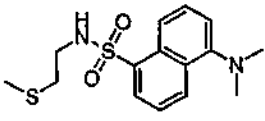
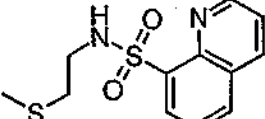
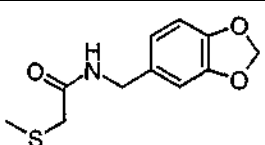
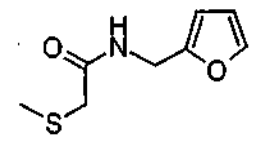
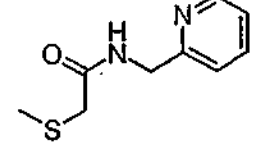
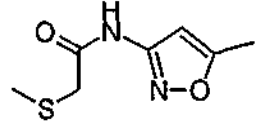
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
1		F	Me	O

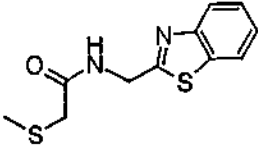
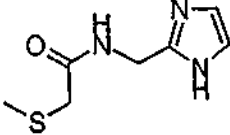
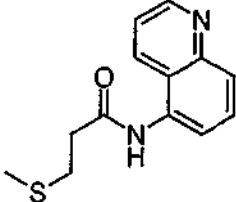
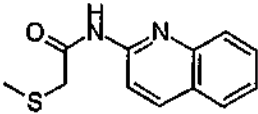
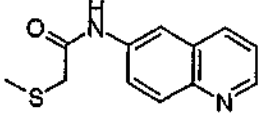
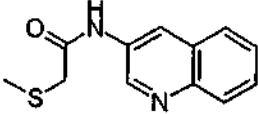
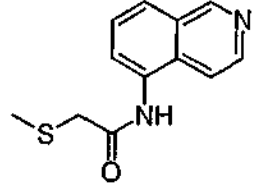
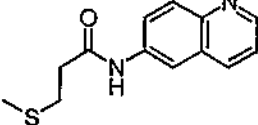
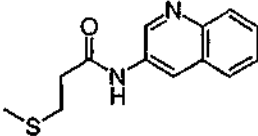
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
2		F	Me	O
3		H	Me	O
4		H	Me	O
5		H	Me	O
6		H	Me	O
7		H	Me	O
8		H	Me	O
9		H	Me	O

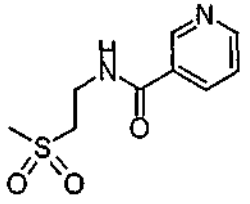
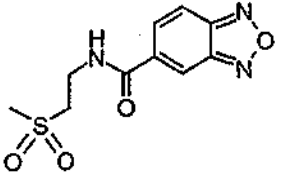
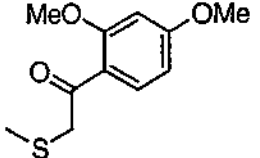
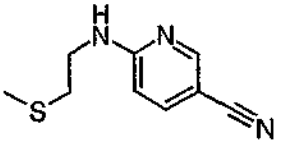
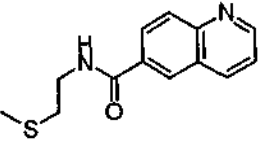
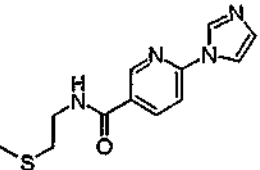
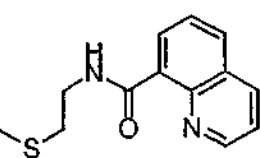
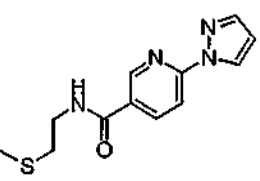
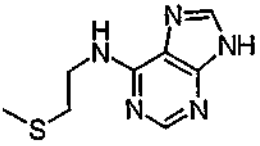


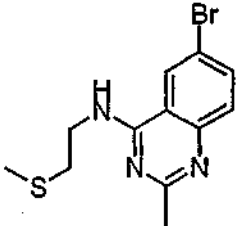
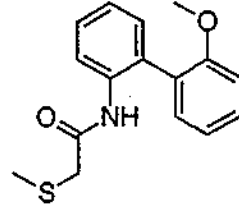
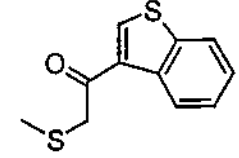
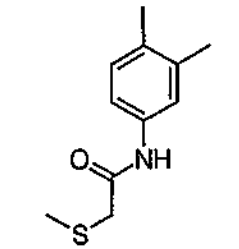
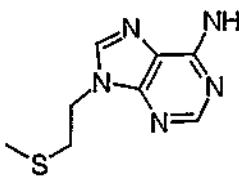
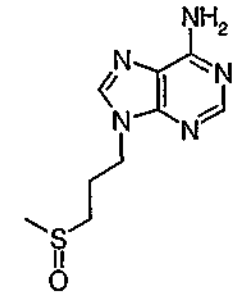
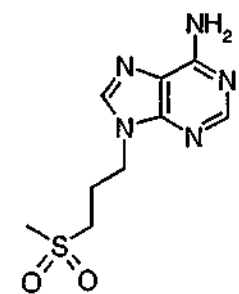
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
10		F	Me	O
11		F	Me	O
12		F	Me	O
13		F	Me	O
14		F	Me	O
15	-≡N	H		O
16		H	Me	O

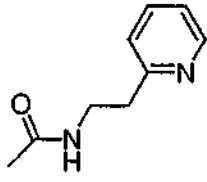
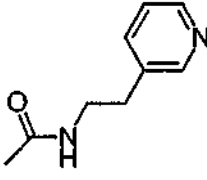
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
17		H	Me	O
18		H	Me	O
19		H	Me	O
20		H	Me	O
21		H	Me	O
22		H	Me	O
23		H	Me	O
24		H	Me	O

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
25		F	Me	O
26		H	Me	O
27		H	Me	O
28		H	Me	O <sup>-</sup>
29		H	Me	O
30		H	Me	O
31		H	Me	O
32		H	Me	O
33		H	Me	O

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
34		H	Me	O
35		H	Me	O
36		H	Me	O
37		H	Me	O
38		H	Me	O
39		H	Me	O
40		H	Me	O
41		H	Me	O
42		H	Me	O

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
43		H	Me	O
44		H	Me	O
45		H	Me	O
46		H	Me	O
47		H	Me	O
48		H	Me	O
49		H	Me	O
50		H	Me	O
51		H	Me	O

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
52		H	Me	O
53		H	Me	O
54		H	Me	O
55		H	Me	O
56		F	Me	O
57		F	Me	O
58		F	Me	O

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
59		H	Me	O
60		H	Me	O

Los compuestos de los Ejemplos 12, 13 y 56 son particularmente preferentes.

5 Si se desea, los compuestos de fórmula I se pueden convertir en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable. La formación de sales se realiza a temperatura ambiente con métodos que son conocidos *per se* y que son familiares para cualquier persona experta en la materia. No solamente se tienen en cuenta sales con ácidos inorgánicos, sino también sales con ácidos orgánicos. Clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y similares son ejemplos de dichas sales.

10 Además, los compuestos se pueden convertir en ésteres que se pueden escindir *in vivo*, por ejemplo en ésteres con el grupo 2'-hidroxi del resto de azúcar, dichos ésteres son por ejemplo acetatos, ésteres de pivaloilo, tartratos, maleatos, succinatos, y similares. Estos ésteres se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por reacción con un anhídrido apropiado.

15 Los compuestos de la presente invención y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables o ésteres de las mismas que se pueden escindir *in vivo* son útiles como agentes terapéuticos antibacterianos. Los compuestos de fórmula I poseen una actividad antibacteriana excelente frente a bacterias patógenas seleccionadas tales como cepas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Por lo tanto, se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, especialmente de infecciones causadas por estafilococos tales como septicemia, infecciones de piel y de tejido blando, infecciones profundas después de traumatismo, cirugía, o inserción de material extraño, endocarditis, neumonía, artritis, bursitis, y osteomielitis; o infecciones causadas por estreptococos tales como septicemia, infecciones de piel y de tejido blando, infecciones profundas después de traumatismo, cirugía, o inserción de material extraño, endocarditis, tonsilofaringitis, neumonía, bronconeumonía, bronquitis, otitis, sinusitis, y fiebre escarlata.

25 Además, los compuestos de fórmula I se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes tales como *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Rickettsia* spp., *Bartonella* spp., *Coxiella burnetti*, *Chlamydia* spp., o cepas susceptibles de *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp., y *Actinomyces* spp.

30 Las actividades antibacterianas de los compuestos se han determinado mediante técnica de microdilución convencional (Comité Nacional para Normas de Laboratorio Clínico. 2000. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 5ª edición. Norma M7-A5 aprobada. Comité Nacional para Normas de Laboratorio Clínico, Wayne, Pa). Las actividades expresadas como las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) ( $\mu\text{g/ml}$ ) se proporcionan en la siguiente Tabla.

35 Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención frente a *Haemophilus influenzae* se han determinado mediante el método convencional de dilución en agar usando medio HTM (Comité Nacional para Normas de Laboratorio Clínico. 2000. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 5ª edición. Norma M7-A5 aprobada. Comité Nacional para Normas de Laboratorio Clínico, Wayne, Pa). Sus MIC junto con las MIC de los compuestos de referencia seleccionados se proporcionan en la siguiente Tabla.

Microorganismo	Código
<i>Staphylococcus aureus</i> 29213 de la ATCC	A
<i>Staphylococcus aureus</i> 1086	B
<i>Staphylococcus aureus</i> 745	C

ES 2 498 967 T3

Microorganismo	Código
<i>Escherichia coli</i> 25922 de la ATCC	D
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1/1	E
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1/4	F
<i>Streptococcus pneumoniae</i> SL199T	G
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 12288	H
<i>Haemophilus influenzae</i> QK12/87	I
<i>Haemophilus influenzae</i> 12214	K
<i>Haemophilus influenzae</i> QK50	L
<i>Haemophilus influenzae</i> B1501	M

Cepa Ejemplo	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M
1	2	2	> 32	> 32	0,5	8	32	> 32	> 32	> 32	32	32
2	2	2	> 32	> 32	<= 0,06	4	> 32	> 32	> 32	> 32	32	> 32
3	2	2	> 32	> 32	<= 0,06	16	32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
4	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	<= 0,06	1	4	2	2	2	1
5	1	1	> 32	> 32	0,125	> 32	> 32	> 32	32	32	32	16
6	1	1	> 32	> 32	<= 0,06	> 32	32	> 32	> 32	32	32	32
7	1	0,5	> 32	> 32	<= 0,06	32	32	> 32	32	32	32	32
9	1	1	> 32	> 32	<= 0,06	0,5	8	32	8	16	8	4
10	0,5	0,5	> 32	> 32	0,5	2	8	16	32	> 32	32	> 32
11	0,125	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	0,25	4	16	8	8	4	4
12	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	<= 0,06	0,25	4	8	4	4	4
13	<= 0,06	<= 0,06	> 32	32	<= 0,06	<= 0,06	<= 0,06	0,25	2	2	2	2
14	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	2	1	16	2	2	2	2
15	<= 0,06	<= 0,06	32	> 32	<= 0,06	0,25	2	16	4	4	2	2
16	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
17	16	8	> 32	> 32	1	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
18	0,25	0,25	> 32	> 32	<= 0,06	2	16	> 32	8	8	8	8
19	0,25	0,25	> 32	> 32	0,125	2	32	> 32	4	4	8	4
20	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	0,5	8	> 32	2	2	4	2
21	0,125	0,125	> 32	> 32	<= 0,06	8	16	32	32	16	16	16
22	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	8	8	> 32	4	4	4	4
23	16	16	> 32	> 32	1	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
24	2	1	> 32	> 32	<= 0,06	> 32	32	> 32	32	> 32	> 32	32
25	0,25	0,125	32	> 32	<= 0,06	0,125	2	4	8	4	4	8
26	0,25	0,25	> 32	> 32	<= 0,06	0,125	1	4	4	2	2	4
27	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	8	8	> 32	16	16	16	8
28	1	1	> 32	> 32	<= 0,06	32	16	> 32	32	> 32	32	> 32
29	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	> 32	2	> 32	8	8	8	8
30	0,125	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	32	16	> 32	16	16	16	8



ES 2 498 967 T3

Cepa Ejemplo	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M
31	0,5	0,25	> 32	> 32	<= 0,06	> 32	32	> 32	8	8	8	8
32	1	0,5	> 32	> 32	<= 0,06	> 32	32	> 32	8	8	8	8
33	0,5	0,5	> 32	> 32	<= 0,06	> 32	32	> 32	16	8	8	8
34	0,25	0,5	> 32	> 32	<= 0,06	8	> 32	> 32	32	> 32	> 32	32
35	8	8	> 32	> 32	<= 0,06	> 32	16	> 32	16	32	16	16
36	0,125	0,125	> 32	> 32	<= 0,06	0,125	2	16	8	8	4	4
37	0,125	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	4	> 32	> 32	8	16	8	8
38	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	4	8	32	8	16	16	8
39	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	32	8	32	16	16	16	8
40	0,125	0,125	> 32	> 32	<= 0,06	0,125	0,5	4	4	4	4	4
41	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	16	8	> 32	8	8	16	8
42	0,125	0,125	> 32	> 32	<= 0,06	32	32	> 32	16	16	16	16
43	2	1	> 32	> 32	nd	nd	32	> 32	16	16	16	8
44	0,5	0,125	> 32	> 32	<= 0,06	<= 0,06	16	> 32	16	16	16	8
45	0,25	0,25	> 32	> 32	<= 0,06	0,5	16	> 32	8	8	8	4
46	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	<= 0,06	4	32	1	2	4	1
47	0,125	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	<= 0,06	8	> 32	4	8	4	2
48	0,25	0,25	> 32	> 32	<= 0,06	> 32	> 32	> 32	16	32	16	16
49	<= 0,06	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	<= 0,06	2	16	4	16	4	4
50	0,25	0,125	> 32	> 32	<= 0,06	32	32	> 32	8	16	8	4
51	1	1	> 32	32	<= 0,06	0,125	0,5	8	1	4	1	2
52	0,125	<= 0,06	> 32	> 32	<= 0,06	0,125	4	8	8	16	8	8
53	0,5	0,25	> 32	> 32	<= 0,06	1	16	> 32	8	16	8	16
54	1	0,5	> 32	> 32	<= 0,06	32	> 32	> 32	16	16	32	8
55	0,25	0,125	> 32	> 32	<= 0,06	<= 0,06	0,25	2	8	8	16	8
56	<= 0,06	<= 0,06	> 32	32	<= 0,06	<= 0,06	<= 0,06	1	1	1	0,5	0,5
57	2	2	> 32	> 32	<= 0,06	0,125	1	32	4	8	8	4
58	0,5	0,5	> 32	> 32	<= 0,06	<= 0,06	0,5	8	4	4	4	4
59	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
60	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Referencias												
Eritromicina	0,25	> 32	> 32	> 32	<= 0,06	> 32	> 32	> 32	4	4	8	4
Claritromicina	0,125	> 32	> 32	> 32	<= 0,06	32	> 32	> 32	4	4	8	4

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar como medicamentos. Poseen buenas propiedades de absorción oral. Por lo tanto, otra realización de la presente invención son medicamentos que comprenden compuestos de fórmula I, sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables o ésteres de las mismas que se pueden escindir *in vivo* para el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral (oral). Los productos de acuerdo con la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía peroral, tal como en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, tal como en forma de supositorios, o por vía parenteral por ejemplo por inyección, o por vía local por ejemplo mediante administración tópica; preferentemente los compuestos se administran por vía oral.

5  
10

Se pueden preparar composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos usando procedimientos convencionales familiares para los expertos en la materia, tales como mediante combinación de los ingredientes en una forma de dosificación junto con materiales vehículo sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Se contempla que los compuestos se incorporan en última instancia en composiciones de formas de dosificación oral, parenteral o tópica adecuadas. Las composiciones de la presente invención pueden contener, como ingredientes opcionales, cualquiera de los diversos adyuvantes que se usan habitualmente en la producción de preparaciones farmacéuticas. Por lo tanto, por ejemplo, en la formulación de las presentes composiciones en las formas deseadas de dosificación oral, se pueden usar, como ingredientes opcionales, cargas, tales como hidróxido de aluminio-carbonato de calcio coprecipitado, fosfato dicálcico o lactosa; agentes disgregantes, tales como almidón de maíz; y agentes lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, y similares. Sin embargo, se debería entender totalmente que los ingredientes opcionales que se mencionan en el presente documento se proporcionan solamente a modo de ejemplo y que la invención no se restringe al uso de los mismos. En la realización de la presente invención se pueden usar otros de los adyuvantes mencionados, que son bien conocidos en la técnica.

Materiales adecuados como los vehículos mencionados no son solamente materiales vehículo inorgánicos, sino también orgánicos. Por lo tanto, para comprimidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas de gelatina dura, se pueden usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales. Vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa; sin embargo, no se necesitan vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Materiales vehículo adecuados para la preparación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Materiales vehículo adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos.

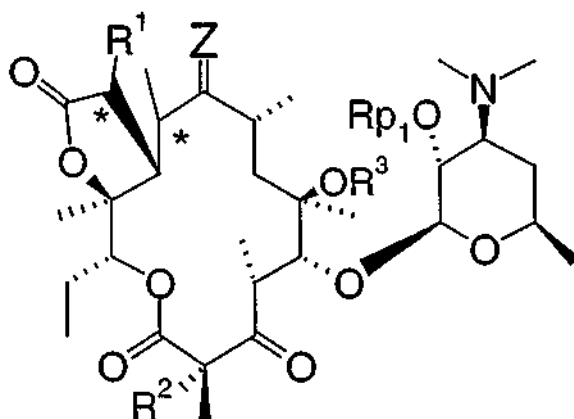
Como adyuvantes farmacéuticos se contemplan los conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de revestimiento y antioxidantes habituales.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición ácida o ésteres de las mismas que se pueden escindir *in vivo* se pueden usar para administración parenteral y para este fin se preparan preferentemente en preparaciones para inyección en forma de liofilizados o polvos secos para la dilución con agentes habituales, tales como agua o solución salina isotónica común.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición ácida o ésteres de las mismas que se pueden escindir *in vivo* se pueden usar para administración tópica y para este fin se preparan preferentemente en preparaciones en forma de pomadas, cremas o geles.

Para la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas en mamíferos, humanos y no humanos, es habitual una dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, especialmente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, observando los expertos habituales en la materia que la dosificación dependerá también de la edad, condiciones de los mamíferos, y el tipo de enfermedades que se están previniendo o tratando. La dosificación diaria se puede administrar en una sola dosis o se puede dividir en varias dosis. Se puede contemplar una sola dosis promedio de aproximadamente 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante desacilación de un compuesto de fórmula general

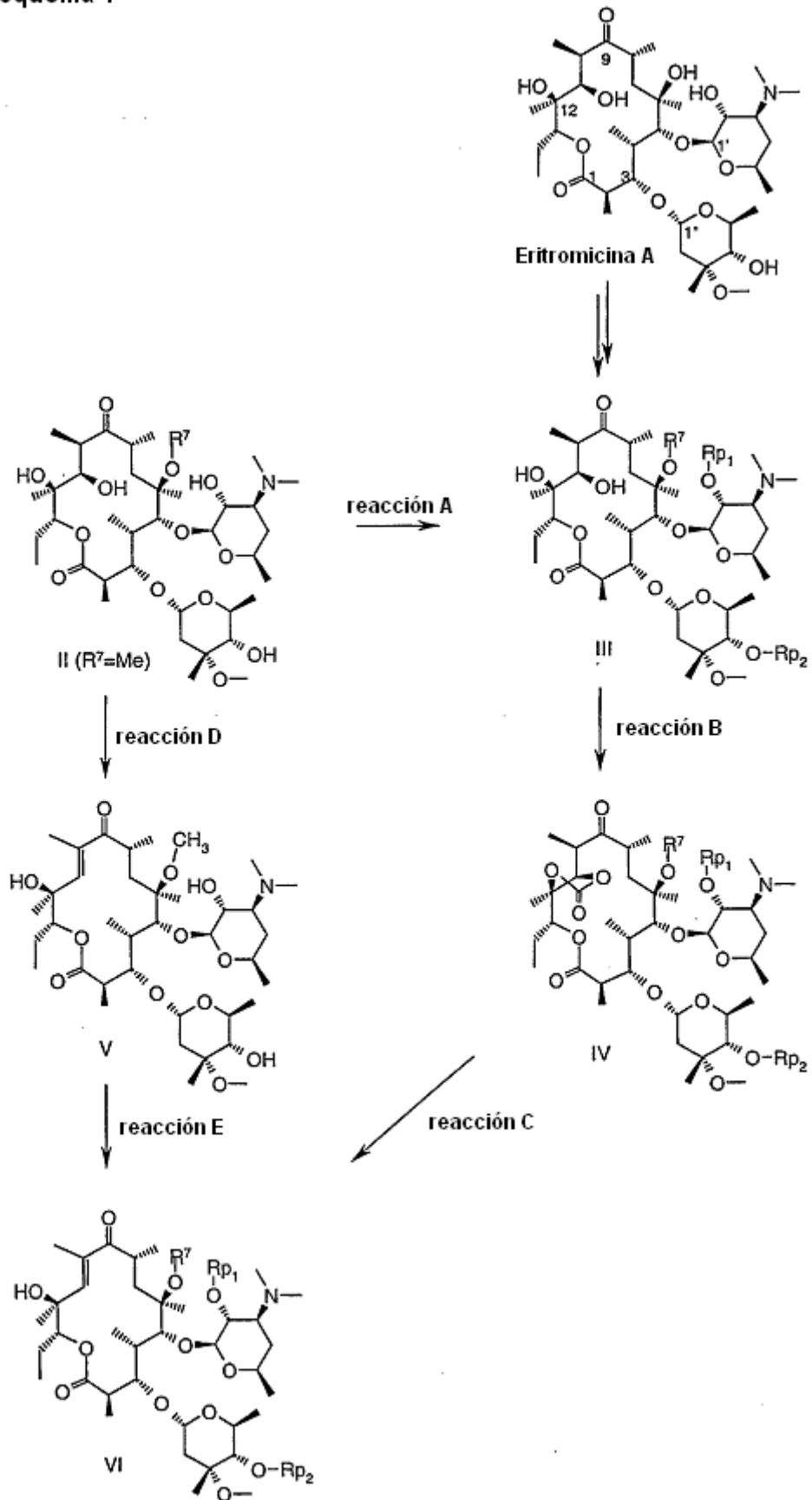


A

en la que  $R^1$ - $R^3$ , Z y \* son tal como se ha mencionado anteriormente y  $R_{p1}$ , es acetilo o benzoilo, y, si se desea, por conversión del compuesto de la fórmula I obtenida en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable o en un éster de la misma que se puede escindir *in vivo*.

- 5 Las etapas de reacción que comienzan con compuestos conocidos que conducen a los compuestos de partida de fórmula A y los productos finales de fórmula I se realizan de acuerdo con los esquemas 1-11 que siguen a continuación. En el análisis general y en los ejemplos de trabajo que siguen a continuación, se usan determinadas abreviaturas; esas incluyen:
- 10 TLC para cromatografía en capa fina;  
HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento;  
DMSO para dimetilsulfóxido;  
DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;  
DIPEA para diisopropiletilamina (base de Huenig);
- 15 DIAD para azadicarboxilato de diisopropilo;  
DMF para dimetilformamida;  
THF para tetrahidrofurano;  
DCC para dicitclohexilcarbodiimida;  
DMAP para 4-dimetilaminopiridina;
- 20 EDC•HCl para clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida;  
 $R_f$  indica la retención del compuesto en cromatografía en capa fina;  
KO<sup>t</sup>Bu para terc-butolato potásico;  
MS para espectrometría de masas;  
RMN para resonancia magnética nuclear;
- 25 ISP para nebulización iónica.

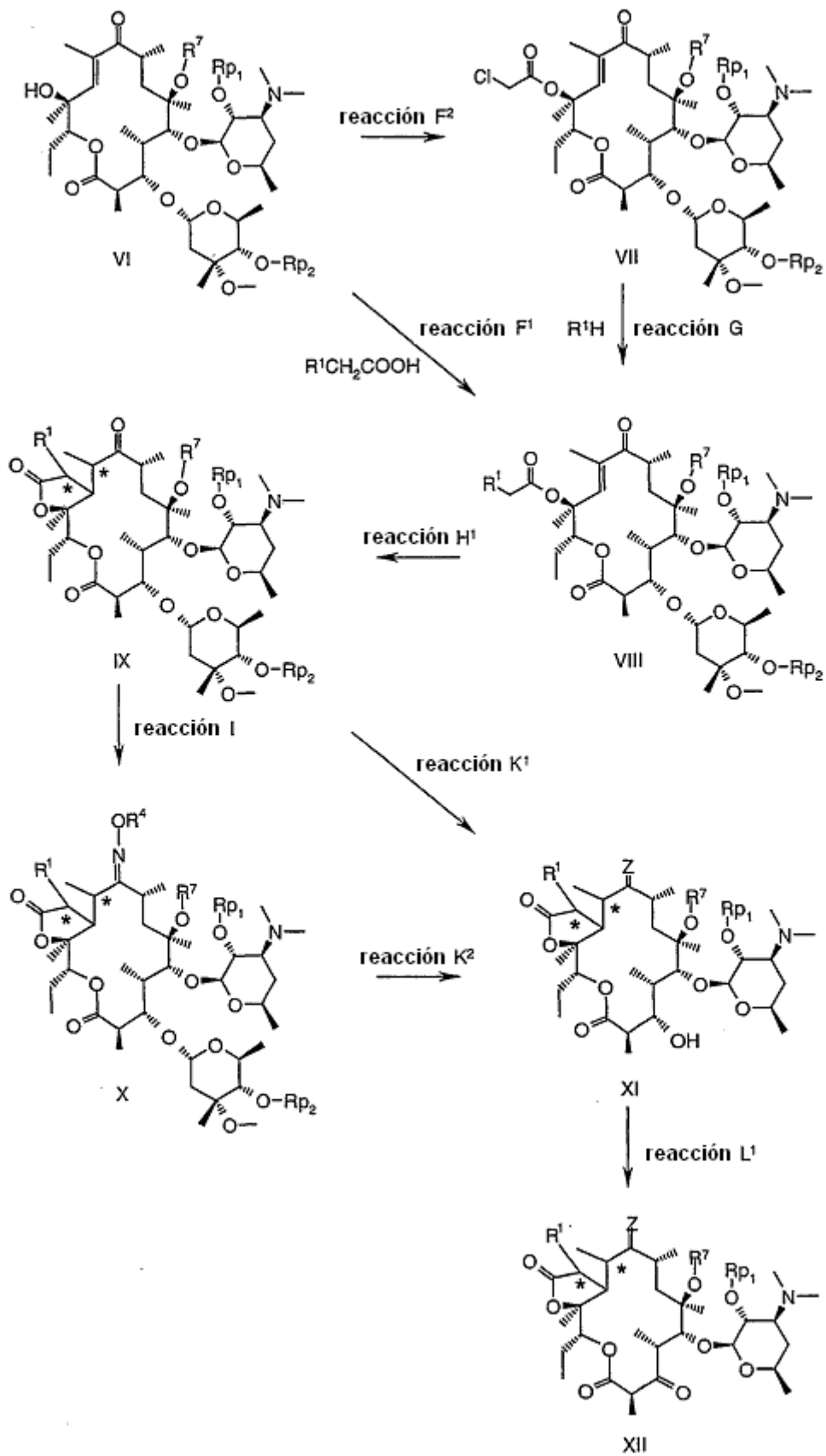
Esquema 1

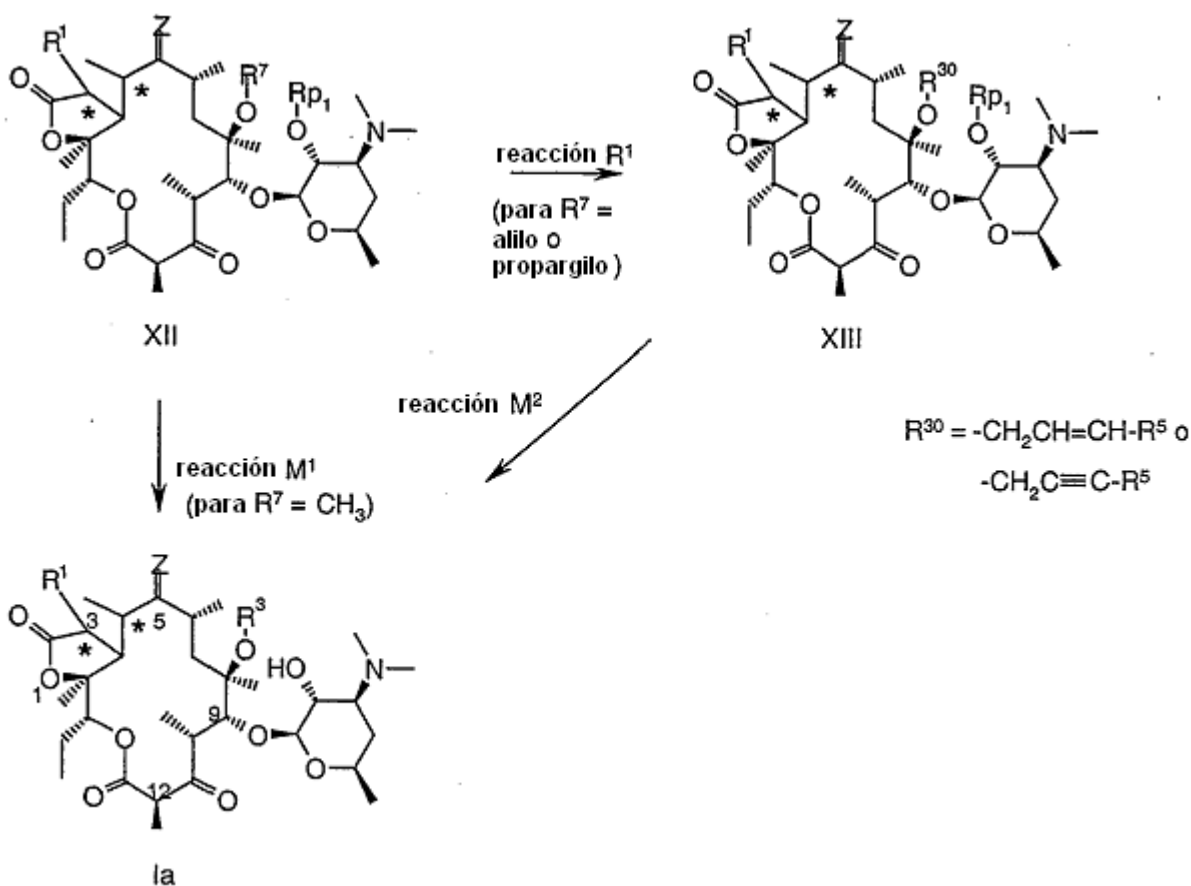


Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante modificación química del compuesto intermedio disponible fácilmente de fórmula VI (esquema 1) en el que  $R_{p1}$  puede ser, por ejemplo, acetilo, benzoilo o similar,  $R_{p2}$  acetilo, benzoilo, benciloxicarbonilo o similar y  $R^7$  metilo, alilo o propargilo. Los compuestos de fórmula VI se pueden preparar a partir de eritromicina o a partir de claritromicina de acuerdo con procedimientos publicados

Los compuestos de fórmula III en la que  $R^7$  es alilo o propargilo y  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son tal como se han definido anteriormente, se pueden preparar a partir de eritromicina mediante métodos que se describen, por ejemplo, en Clark *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 815-819 y en el documento de patente WO 0078773. Para obtener los compuestos de fórmula III en la que  $R^7$  es metilo y  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son tal como se han definido anteriormente, los grupos 2'- y 4"- hidroxilo de la claritromicina disponible en el mercado se pueden proteger secuencial o simultáneamente por reacción con un anhídrido de ácido o cloruro de ácido adecuados (reacción A, esquema 1) tal como se describe, por ejemplo, en Baker *et al.*, J. Org. Chem. 1988, 53, 2340-2345 y en Kashimura *et al.*, J. Antibiotics, 2001, 54, 664-678. A continuación, los compuestos de fórmula III se pueden transformar en los compuestos de fórmula VI (reacciones B y C) de una forma similar a la que se describe en Baker *et al.*, J. Org. Chem. 1988, 53, 2340-2345. Como alternativa, los compuestos de fórmula VI con  $R^7 = CH_3$  también se pueden obtener por tratamiento de la claritromicina (II,  $R^7 = CH_3$ ) con carbonato de etileno en trietilamina a reflujo (reacción D) tal como se describe por ejemplo en Elliott *et al.*, J. Med. Chem., 1998, 41, 1651-1659 o por tratamiento de la claritromicina con carbonato de etileno y una base tal como carbonato potásico en DMF caliente, preferentemente a 110 °C y protección posterior de los grupos 2'- y 4"- hidroxilo por reacción con un anhídrido de ácido adecuado en un disolvente aprótico (reacción E) similar a la del procedimiento que se describe por ejemplo en Kashimura *et al.*, J. Antibiotics, 2001, 54, 664-678.

Esquema 2





A continuación, los compuestos de fórmula VI se pueden hacer reaccionar adicionalmente tal como se resume en el esquema 2:

5

El grupo hidroxilo en la posición 12 de los compuestos de fórmula VI se esterifica por tratamiento con un ácido carboxílico ( $\text{R}^1\text{CH}_2\text{COOH}$ ) apropiado, DCC y DMAP en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno (reacción  $\text{F}^1$ , esquema 2). Dependiendo de la naturaleza de  $\text{R}^1$ , los compuestos de fórmula VIII también se pueden sintetizar a través de un procedimiento de dos etapas en el que el grupo hidroxilo en la posición 12 se hace reaccionar primero con ácido 2-cloro acético tal como se ha descrito anteriormente (reacción  $\text{F}^2$ ) para dar los compuestos de fórmula VII. A continuación, el compuesto intermedio se trata con el nucleófilo  $\text{R}^1\text{H}$  apropiado en acetona en presencia de una base tal como DBU (reacción  $\text{G}^1$ ) para dar los compuestos de fórmula VIII. Si los compuestos de fórmula VII se tratan con cianuro de tetrabutilamonio, los compuestos de fórmula IX en la que  $\text{R}^1$  es ciano se obtienen directamente en una etapa sin la adición de ninguna base. Los compuestos de fórmula VIII se tratan con una base de metal alcalino tal como NaH o *tert*-butóxido potásico en un disolvente aprótico tal como DMF o THF (reacción  $\text{H}^1$ ) para dar los compuestos de fórmula IX en forma de mezcla de diastereoisómeros en diversas relaciones.

10

15

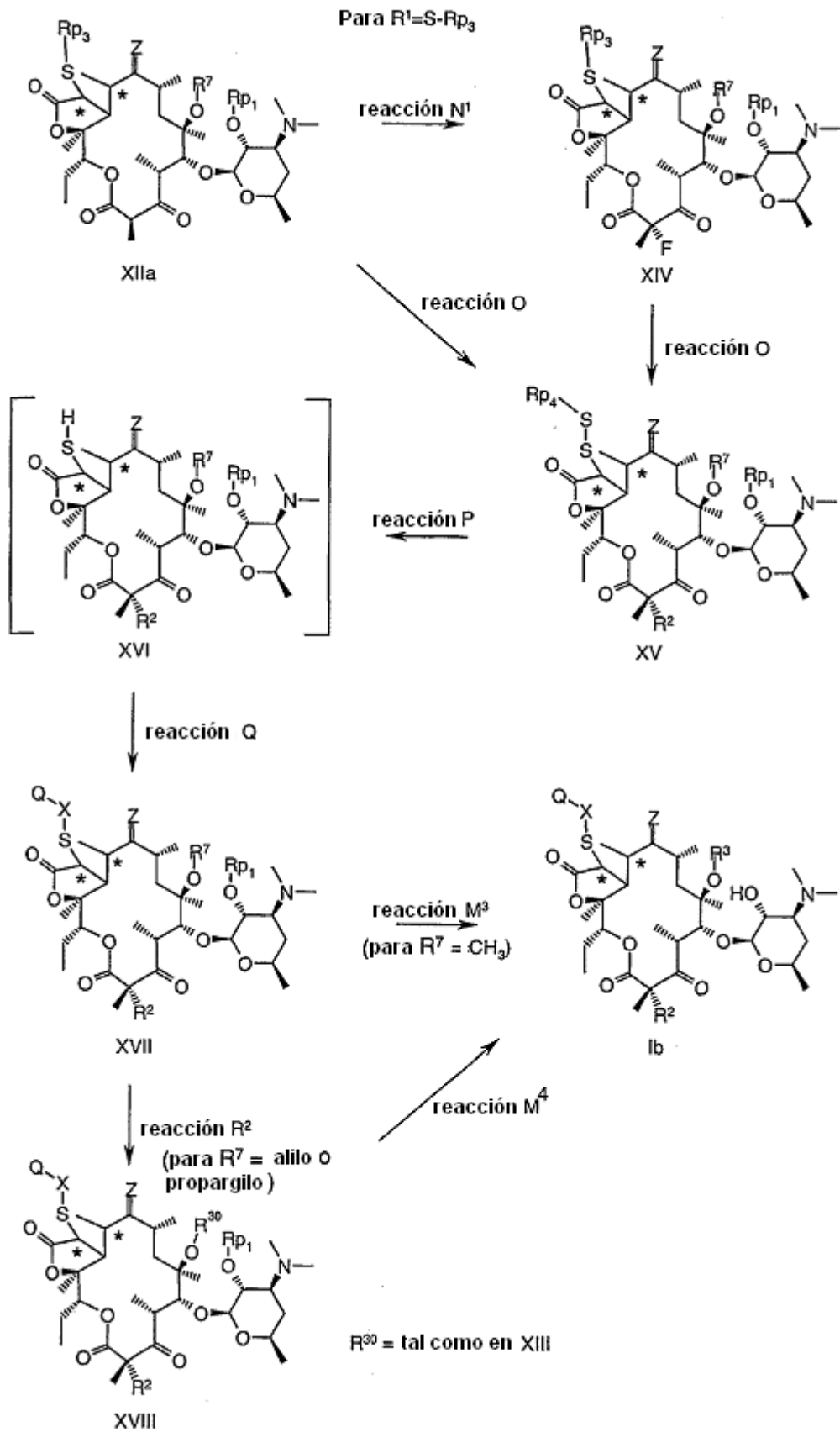
Para preparar los compuestos de fórmula XI en la que  $\text{Z} = \text{O}$ , el compuesto intermedio IX se trata con HCl de un 1 % a un 5 % en un disolvente alcohólico, por ejemplo, metanol o etanol, a temperatura ambiente (reacción  $\text{K}^1$ ). Para obtener los compuestos de fórmula XI en la que  $\text{Z} = \text{NOR}^4$ , los compuestos IX se hacen reaccionar primero con una hidroxilamina ( $\text{R}^4\text{ONH}_2$ ) apropiada en un disolvente tal como etanol, isopropanol, butanol o piridina a temperaturas que varían de 80 °C a 120 °C durante 12 horas a 72 horas (reacción I) para dar los compuestos de fórmula X tal como se describe, por ejemplo, en el documento de patente EP 1088828 o en el documento de patente EP 1132392. Estos compuestos intermedios se tratan posteriormente tal como se ha descrito anteriormente (reacción  $\text{K}^2$ ) con el fin de obtener los compuestos de fórmula XI en la que  $\text{Z} = \text{NOR}^4$ . La oxidación de los compuestos XI se realiza con EDC\*HCl, DMSO y trifluoroacetato de piridinio en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno o usando 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (reactivo de Dess-Martin) en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno para dar los compuestos de fórmula XII (reacción  $\text{L}^1$ ). A continuación, los compuestos de fórmula XII se pueden hacer reaccionar adicionalmente de acuerdo con los esquemas 3 y 4 si fuera apropiado o desproteger (para  $\text{R}^7 = \text{CH}_3$ ) por agitación en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol durante 12 a 72 horas a temperaturas que varían de 20 °C a 80 °C para dar el compuesto 2'-hidroxilo libre de fórmula I en forma de un diastereoisómero individual (reacción  $\text{M}^1$ ).

30

- 5 Cuando  $R^7$  es alilo o propargilo, el grupo  $R^5$  se introduce de acuerdo con la variante  $R^1$  del proceso para producir los compuestos XIII por medio de una, así denominada, "reacción de Heck" (para  $R^7 =$  alilo en XII) o una, así denominada, "reacción de Sonogashira" (para  $R^7 =$  propargilo en XII). En el caso de la "reacción de Heck", los compuestos de fórmula XIII se obtienen por reacción de un compuesto XII con compuestos  $Lg-R^5$ , en los que  $R^5$  se define tal como anteriormente y Lg representa un grupo saliente, por ejemplo bromo, yodo, metanosulfonoxi, trifluorometanosulfonoxi, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi. Preferentemente, se usa un disolvente orgánico, por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida. La reacción se realiza preferentemente en presencia de una base tal como carbonato de metal alcalino, y/o una amina terciaria, por ejemplo una tri(alquil inferior)amina tal como trietilamina, tri-n-butilamina, diisopropiletilamina o N-etilpiperidina, y junto con un catalizador, preferentemente un complejo de paladio, tal como acetato de paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), diacetato de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis (trifenilfosfina)paladio, y trifenilfosfina o tri-o-tolilfosfina, opcionalmente con la adición de un catalizador de transferencia de fase tal como una sal de tetraalquilamonio, por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio. La temperatura de la "reacción de Heck" se produce preferentemente en la región entre aproximadamente 40 °C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.
- 15 En el caso de la "reacción de Sonogashira", los compuestos de fórmula XIII se obtienen por reacción de un compuesto XII con  $R^7 =$  propargilo con compuestos  $Lg-R^5$  en los que  $R^5$  se define tal como anteriormente y Lg representa un grupo saliente, por ejemplo bromo, yodo, metanosulfonoxi, trifluorometanosulfonoxi, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi. Preferentemente, se usa un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida. La reacción se realiza preferentemente en presencia de una base tal como una amina secundaria, por ejemplo dietilamina o di-isopropilamina, o una amina terciaria, por ejemplo una tri(alquil inferior)amina tal como trietilamina, tri-n-butilamina, diisopropil-etilamina o N-etilpiperidina, y junto con un catalizador, preferentemente un complejo de paladio, tal como acetato de paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), diacetato de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina) paladio, yoduro de cobre (I) y trifenilfosfina o tri-o-tolilfosfina, opcionalmente con la adición de un catalizador de transferencia de fase tal como una sal de tetraalquilamonio, por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio. La temperatura de la "reacción de Sonogashira" se produce preferentemente en la región entre aproximadamente 0 °C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferentemente a temperatura ambiente.
- 20
- 25
- 30 Los productos XIII de "Heck" y "Sonogashira" obtenidos de este modo, en concreto en los que  $R^{30}$  es  $-CH_2CH=CH-R^5$  o  $-CH_2C\equiv C-R^5$ , se pueden saturar a  $R^3 = -(CH_2)_3-R^5$  por hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio en un alcohol inferior tal como etanol o en acetato de etilo a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 80 °C, preferentemente a temperatura ambiente.
- 35 La desprotección de los compuestos XIII (reacción  $M^2$ ) así como para la reacción  $M^1$  mencionada anteriormente proporciona los compuestos 2'-hidroxi libres la.



Esquema 3



En el esquema 3, de acuerdo con la reacción O, el compuesto XII en el que R<sup>1</sup> es -S-Rp<sub>3</sub> 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, y Z, Rp<sub>1</sub> y R<sup>7</sup> se definen tal como se ha hecho anteriormente (compuesto XIIa) se trata con un agente de alquilación de azufre, preferentemente cloruro de 3-nitro-2-piridilsulfenilo en diclorometano en presencia de un ácido orgánico, preferentemente ácido trifluoroacético, a 0 °C a temperatura ambiente de 20 min a 24 horas, preferentemente durante 1 hora, para preparar el compuesto de bisulfuro XV con Rp<sub>4</sub>, por ejemplo 3-nitro-2-piridinilo. Además, el compuesto XIIa se puede tratar con tetrafluoroborato de dimetil(metil)io)sulfonio en un disolvente orgánico tal como metanol, dimetilformamida o diclorometano en presencia de cantidades traza de agua a 0 °C a temperatura ambiente de 1 hora a 24 horas, preferentemente 6 horas para obtener el compuesto XV en el que Rp<sub>4</sub> = metilo. (Se aplica tratamiento análogo para otros alquilos Rp<sub>4</sub>).

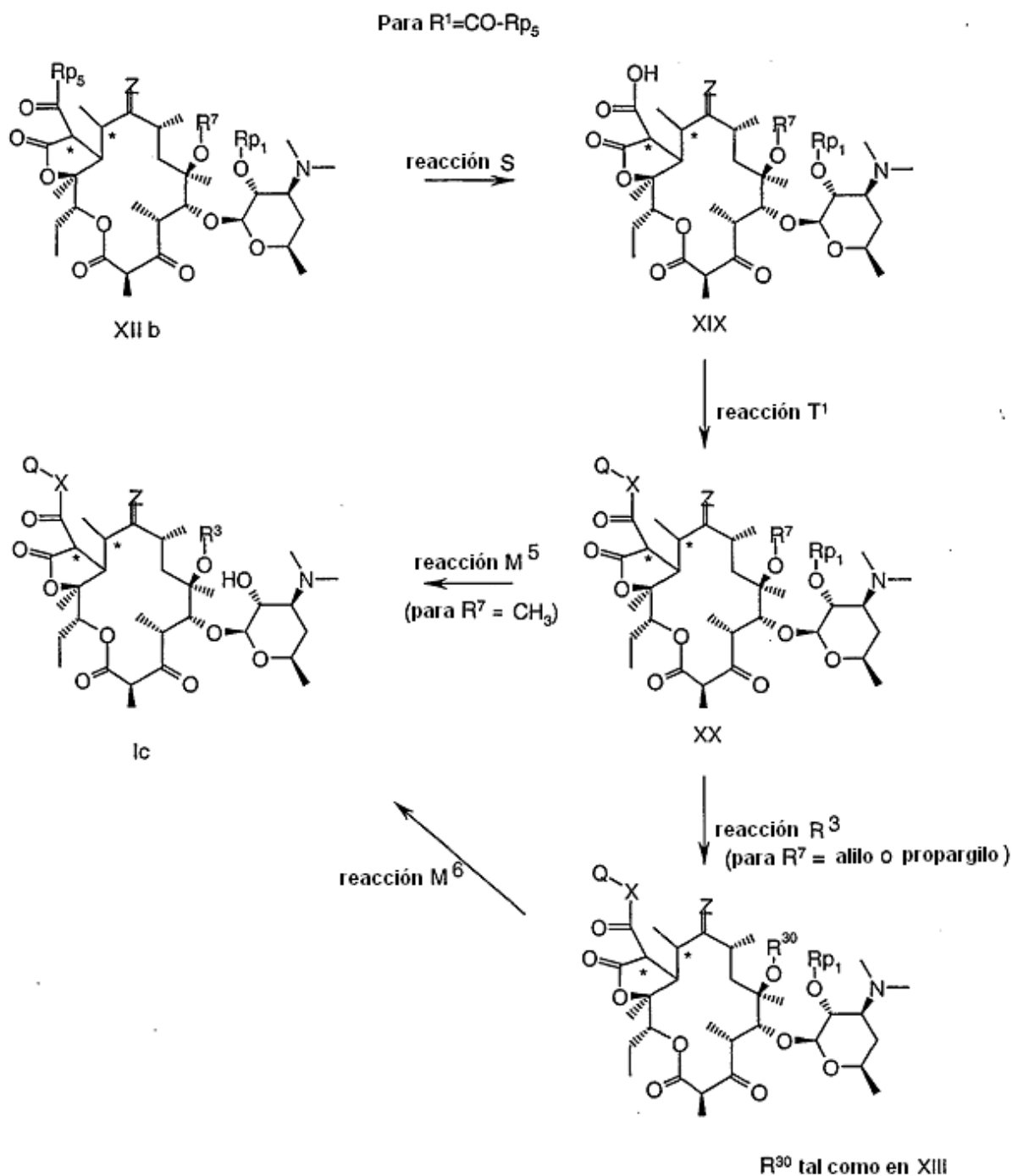
De acuerdo con la reacción P, un compuesto de fórmula XV se trata con un agente reductor tal como una trialkil fosfina, preferentemente tributil fosfina, o una triaril fosfina, preferentemente trifenil fosfina, en un disolvente tal como acetona acuosa, dimetil formamida acuosa, dioxano acuoso o tetrahidrofurano acuoso, preferentemente dimetil formamida acuosa, de 0 °C a 60 °C, preferentemente a temperatura ambiente de 1 minuto a 1 hora, preferentemente 15 minutos, para dar el compuesto XVI.

De acuerdo con la reacción Q, el Compuesto XVI se trata, preferentemente sin aislamiento, directamente en el mismo sistema disolvente tal como en la reacción P con compuestos de fórmula Q-X-Lg, en la que Q y X son tal como se han definido anteriormente y Lg es un grupo saliente, por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonilo, p-tosilsulfonilo, trifluoroetanosulfonilo o un grupo vinilo en el caso en el que X representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo. La reacción se realiza preferentemente en presencia de una base tal como carbonato de metal alcalino o hidrogenocarbonato, por ejemplo carbonato potásico, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato sódico, o una base orgánica, por ejemplo trietilamina, N-etil N,N-diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, preferentemente 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a temperatura entre 0 °C y 50 °C, preferentemente a 20 °C. Puede ser ventajoso añadir cantidades catalíticas de una sal de yoduro, preferentemente yoduro sódico, a la mezcla de reacción.

La introducción de flúor (reacción N<sup>1</sup>) en la posición 12 del compuesto XIIa se realiza mediante métodos conocidos en la técnica por tratamiento de XIIa con bases fuertes tales como hidruro sódico, hidruro potásico, diisopropilamida de litio, hexametildisililamida de litio, hexametildisililamida sódica o terc-butóxido potásico, preferentemente hidruro sódico o t-butóxido potásico, y un agente de fluoración tal como N-Flúor-bis-(fenilsulfonil)-amina o bis-(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazonia-bicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor). Esta reacción se realiza preferentemente en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, o dimetil formamida, preferentemente dimetilformamida a temperatura entre aproximadamente -80 °C y +20 °C, preferentemente -20 °C en una atmósfera inerte.

Los compuestos XVII se convierten en los compuestos Ib mediante reacción de desprotección M<sup>3</sup> o mediante reacciones de "Heck"/"Sonogashira" R<sup>2</sup> y reacción de desprotección M<sup>4</sup>; ésto se produce por analogía con las reacciones M<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> y M<sup>2</sup> mencionadas anteriormente en el Esquema 2.

## Esquema 4

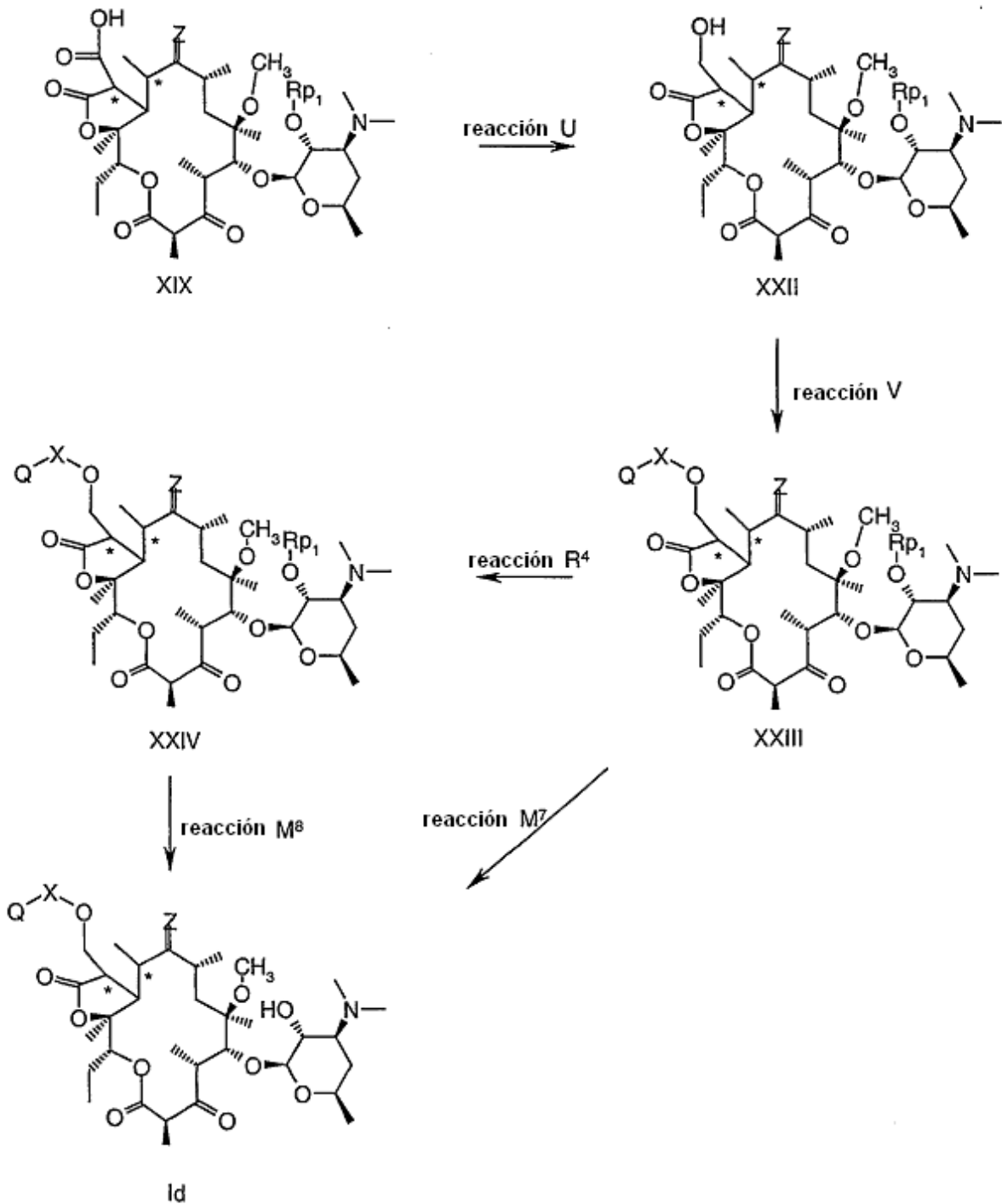


Los compuestos de fórmula XII, en la que  $R^1$  es  $\text{CO-Rp}_5$  y  $\text{Rp}_5$  representa benciloxi, p-metoxibenciloxi, metoxi o *t*-butiloxi y  $\text{Rp}_1$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{Z}$  son tal como se han definido anteriormente (compuestos XIIb), se pueden elaborar adicionalmente tal como se describe en el esquema 4. En la primera etapa (reacción S), el resto de éster se escinde en el caso de  $\text{Rp}_5 = \text{benciloxi}$  y p-metoxibenciloxi por tratamiento con  $\text{H}_2$  gaseoso en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o similar en un disolvente tal como etanol, metanol, acetato de etilo, o THF a temperaturas que varían de 0 °C a 80 °C, preferentemente a temperatura ambiente de 1 hora a 24 horas preferentemente 6 horas para obtener los compuestos de fórmula XIX en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones. En el caso en el que  $\text{Rp}_5 = \text{metoxi}$ , el compuesto se trata con  $\text{LiOH}$  en una mezcla de agua y metanol, preferentemente a 3:1 a temperaturas que varían de 0 °C a 20 °C, preferentemente 5 °C de 5 a 30 horas, preferentemente 15 horas. En el caso en el que  $\text{Rp}_5 = \text{t-butiloxi}$ , el compuesto se trata con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno a temperaturas que varían de 10 a 40 °C preferentemente 25 de 30 minutos a

5 horas, preferentemente 2 horas o HCl de un 1 % a un 5 % en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol a temperatura ambiente de 1 a 24 horas, preferentemente 12 horas, para producir los compuestos de fórmula XIX en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones (comparar con T. W. Green *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Hijos, 1999.)

5 Los compuestos de fórmula XIX se acoplan a continuación con un compuesto apropiado Q-X-H en el que X tiene un átomo de nitrógeno terminal usando un reactivo de acoplamiento tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-bis(tetrametileno)uronio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio o cloroformiato de isobutilo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropil etilamina y opcionalmente 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) y/o 1-Hidroxibenzotriazol (HOBT) en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, DMF o THF a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente de 1 a 24 horas para obtener los compuestos de fórmula XX en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones (reacción T<sup>1</sup>). Los compuestos de fórmula XX en la que R<sup>7</sup> = CH<sub>3</sub> se pueden desproteger a continuación en la posición 2' siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente (reacción M<sup>5</sup>) para obtener los compuestos de fórmula Ic en forma de diaestereoisómeros individuales. En el caso en el que R<sup>7</sup> = alilo o propargilo, los compuestos XX se pueden someter a una reacción de "Heck" o de "Sonogashira" respectivamente, tal como se ha descrito anteriormente (reacción R<sup>3</sup>) proporcionando los compuestos de fórmula XXI. A continuación, estos compuestos se desprotegen tal como se ha descrito anteriormente (reacción M<sup>6</sup>) para obtener los compuestos de fórmula Ic en forma de diaestereoisómeros individuales.

## Esquema 5



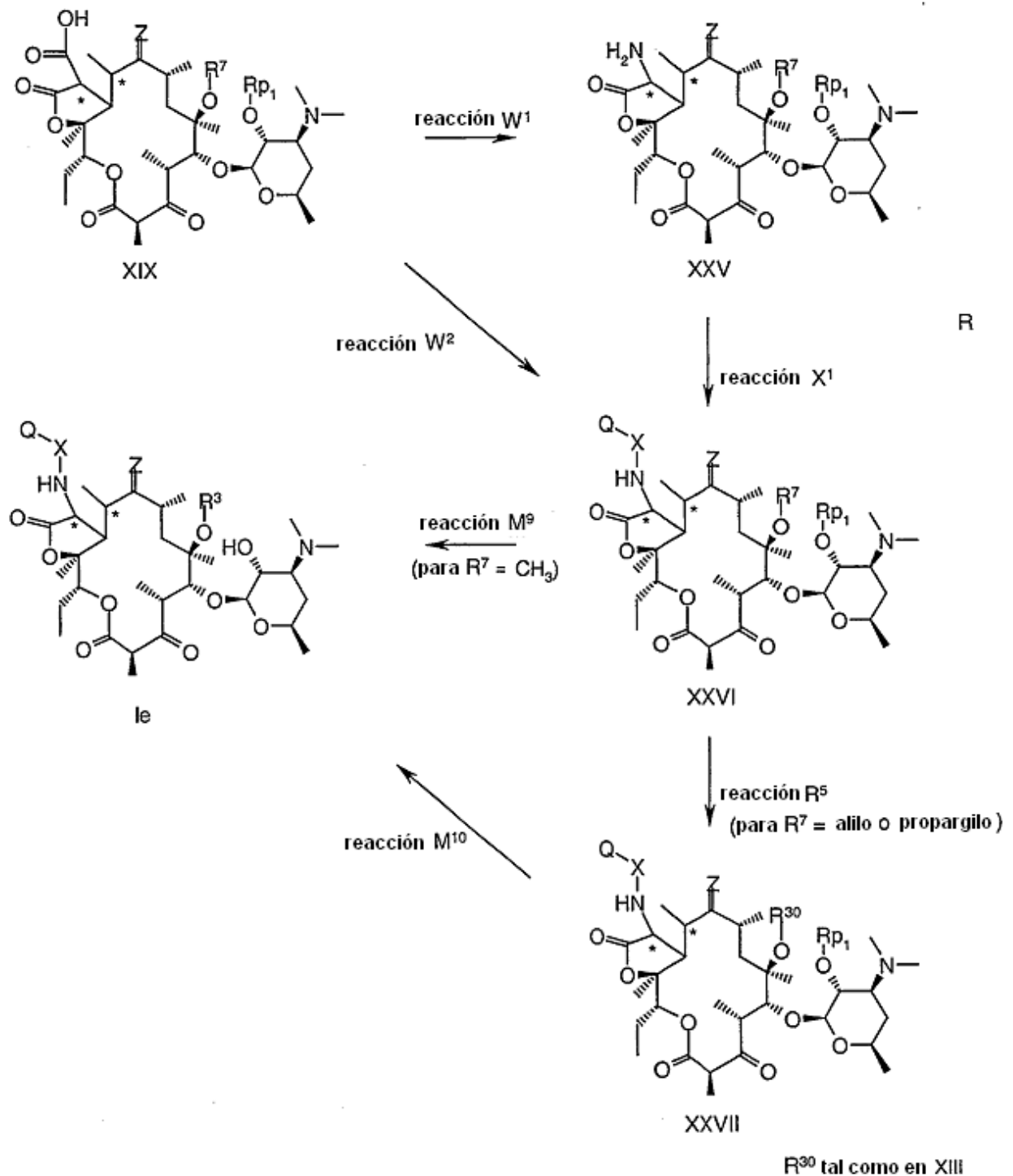
El grupo ácido carboxílico de los compuestos de fórmula XIX en la que  $R^7 = CH_3$ ,  $Z = O$  y  $Rp_1$  es tal como se ha definido anteriormente, se reduce con un agente reductor tal como  $BH_3$  en un disolvente tal como THF a temperaturas que varían de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  de 1 hora a 24 horas, preferentemente 3 horas (esquema 5, reacción U) para dar los compuestos de fórmula XXII en forma de una mezcla de diastereoisómeros en diversas relaciones. El grupo hidroxilo de los compuestos de fórmula XXII se alquila a continuación (reacción V) de forma análoga a la de la reacción que se describe en el documento de patente WO 0078773 con carbonato de alilo y *t*-butilo (preparación que se describe en el documento de patente WO 0078773) en presencia, por ejemplo, de tris(dibencilideno)acetonadipaladio y 1,4-bis(difenilfosfina)butano a temperaturas que varían de  $50\text{ }^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente en un disolvente aprótico tal como THF durante 2 horas para dar los compuestos de

5  
10

fórmula XXIII en la que X es alilo y Q es H en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones. Como alternativa, el grupo hidroxilo se hace reaccionar de forma análoga a la de las condiciones que se describen en Clark *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 815-819 con bromuro de propargilo en presencia de una base tal como t-butoxido potásico, hidróxido potásico o hidruro sódico en una mezcla de DMSO y THF a 0 °C durante 1 hora para dar los compuestos de fórmula XXIII en la que X es propargilo y Q es H en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones. Los compuestos de fórmula XXIII en la que Z, R<sub>p1</sub>, X y Q son tal como se ha definido en este párrafo, se someten a continuación a una reacción de "Heck" en el caso en el que X = alilo o una reacción de "Sonogashira" en el caso en el que X = propargilo, tal como se ha descrito anteriormente (reacción R<sup>4</sup>) para dar los compuestos de fórmula XXIV. Estos compuestos se desprotegen a continuación en la posición 2' tal como se ha descrito anteriormente (reacción M<sup>8</sup>) para obtener los compuestos de fórmula Id en forma de diaestereoisómeros individuales.

Los compuestos de fórmula XXII también se pueden hacer reaccionar con isocianatos en un disolvente tal como cloruro de metileno, DMF, acetonitrilo o tolueno, preferentemente en presencia de una base tal como trietilamina, DBU o piridina a temperaturas que varían de 20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente de 5 a 24 horas para dar los compuestos de fórmula XXIII que se desprotegen a continuación para dar los compuestos de fórmula Id en forma de un diastereoisómero individual (reacción M<sup>7</sup>).

Esquema 6



Los compuestos de fórmula XIX en la que Z = O, R<sup>7</sup> es metilo, alilo o propargilo y Rp<sub>1</sub> es tal como se ha definido anteriormente se puede modificar adicionalmente tal como se resume en el esquema 6. En la primera etapa, los compuestos XIX se someten a la denominada transposición de Curtius (reacción W<sup>1</sup>) por reacción con difenilfosforil azida y trietilamina en un disolvente tal como benceno, tolueno o acetonitrilo a temperaturas que varían de 25 °C hasta el punto de ebullición del disolvente. Después de 1 hora, se añade alcohol bencílico, alcohol p-metoxibencílico, alcohol t-butílico, 2-trimetilsililetanol o agua y la mezcla se calienta a temperaturas que varían de 50 a 110 °C de 5 a 24 horas. Como alternativa, el mismo material de partida se trata con cloroformiato de etilo y trietilamina en una mezcla de acetona y agua a temperaturas que varían de -5 a 10 °C, preferentemente 0 °C de 1 a 2 horas. a

5 continuación, se añade azida sódica y la mezcla se agita de 1 a 5 horas a la misma temperatura. Si se ha añadido uno de los alcoholes mencionados anteriormente a la mezcla de reacción, la amina libre se libera del carbamato intermedio, dependiendo de la naturaleza del alcohol, con  $H_2/Pd/C$  (en el caso de alcohol bencílico o alcohol p-metoxibencílico), HCl o ácido trifluoroacético (en el caso de alcohol t-butílico) o fluoruro de tetrabutilamonio (en el caso de 2-trimetilsililetanol) de acuerdo con procedimientos convencionales que se describen en T. W. Green *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Hijos, 1999 para dar los compuestos de fórmula XXV en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones. Si el isocianato intermedio, que se forma durante la transposición de Curtius, se hace reaccionar con los compuestos Q-XH, que tienen un grupo NH u OH terminal, los compuestos de fórmula XXVI se pueden formar en una etapa a partir de los compuestos XIX (reacción W<sup>2</sup>).

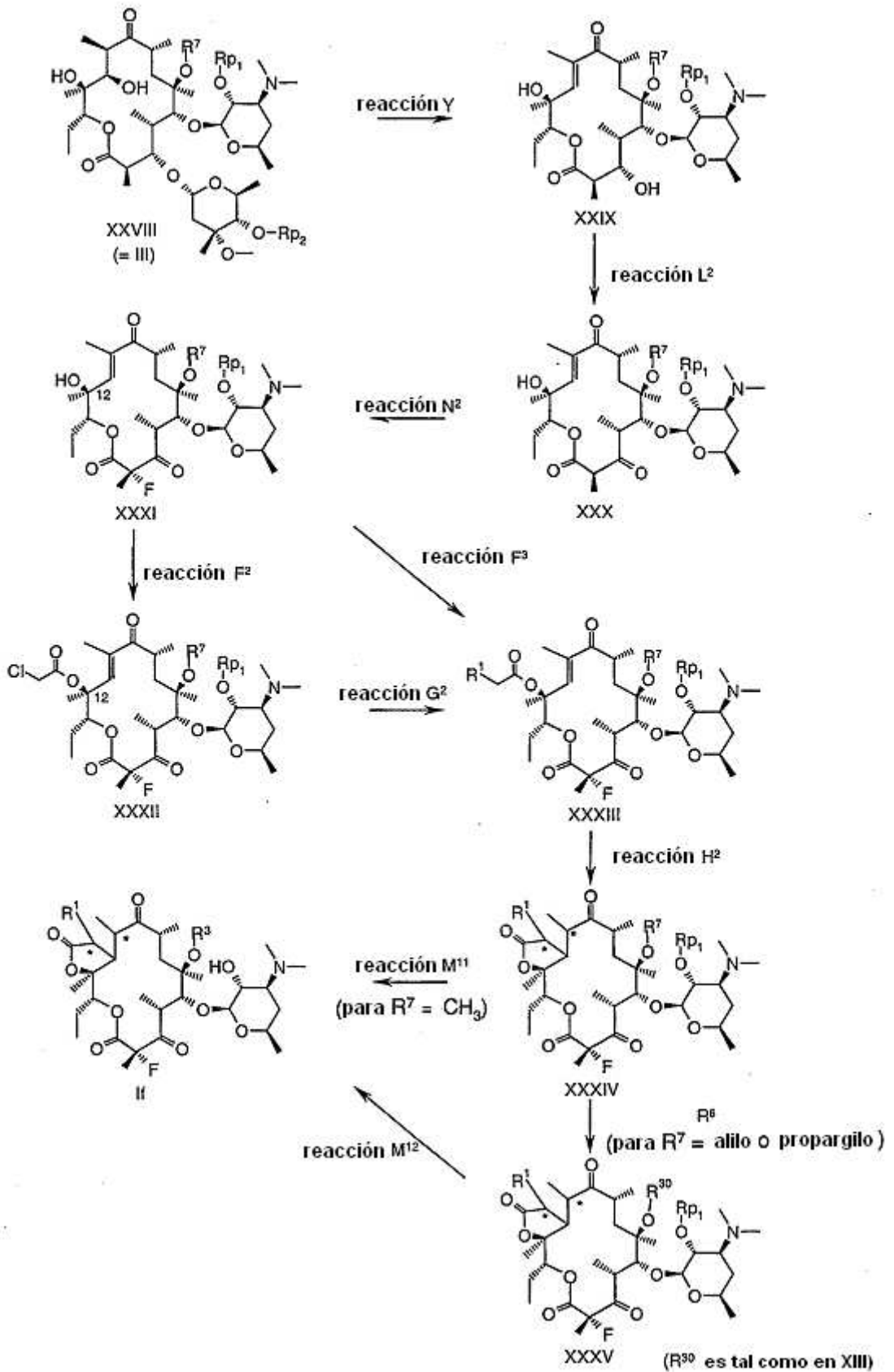
10 Los compuestos XXV se acoplan a los ácidos carboxílicos apropiados (reacción X<sup>1</sup>) en condiciones que se describen para la reacción T<sup>1</sup>, esquema 4 o como alternativa a cloruros de ácido, ésteres de cloroformiato o cloruros de sulfonilo apropiados en presencia de una base de amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina o similares en un disolvente tal como cloruro de metileno o THF a temperatura que varía de -78 °C a temperatura ambiente de 1 hora a 24 horas para dar los compuestos de fórmula XXVI en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones.

20 Los compuestos de fórmula XXVI en los que  $R^7 = CH_3$  se pueden desproteger a continuación en la posición 2' siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente (reacción M<sup>9</sup>) para obtener los compuestos de fórmula I en forma de diaestereoisómeros individuales o en el caso de  $R^7 =$  alilo o propargilo, los compuestos XXVI se pueden someter a una, reacción de Heck o de Sonogashira respectivamente tal como se ha descrito anteriormente (reacción R<sup>5</sup>) proporcionando los compuestos de fórmula XXVII. A continuación, estos compuestos se desprotegen tal como se ha descrito anteriormente (reacción M<sup>10</sup>) para obtener los compuestos de fórmula I en forma de diaestereoisómeros individuales.

25

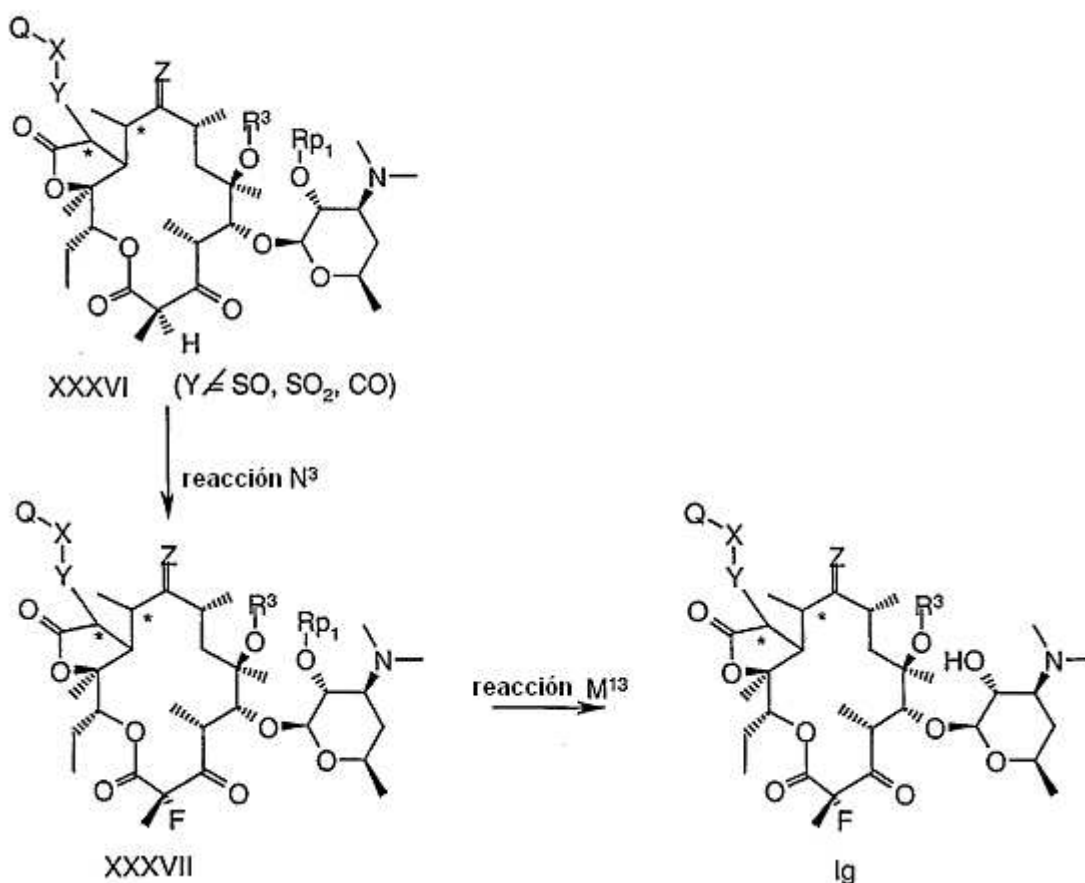


Esquema 7



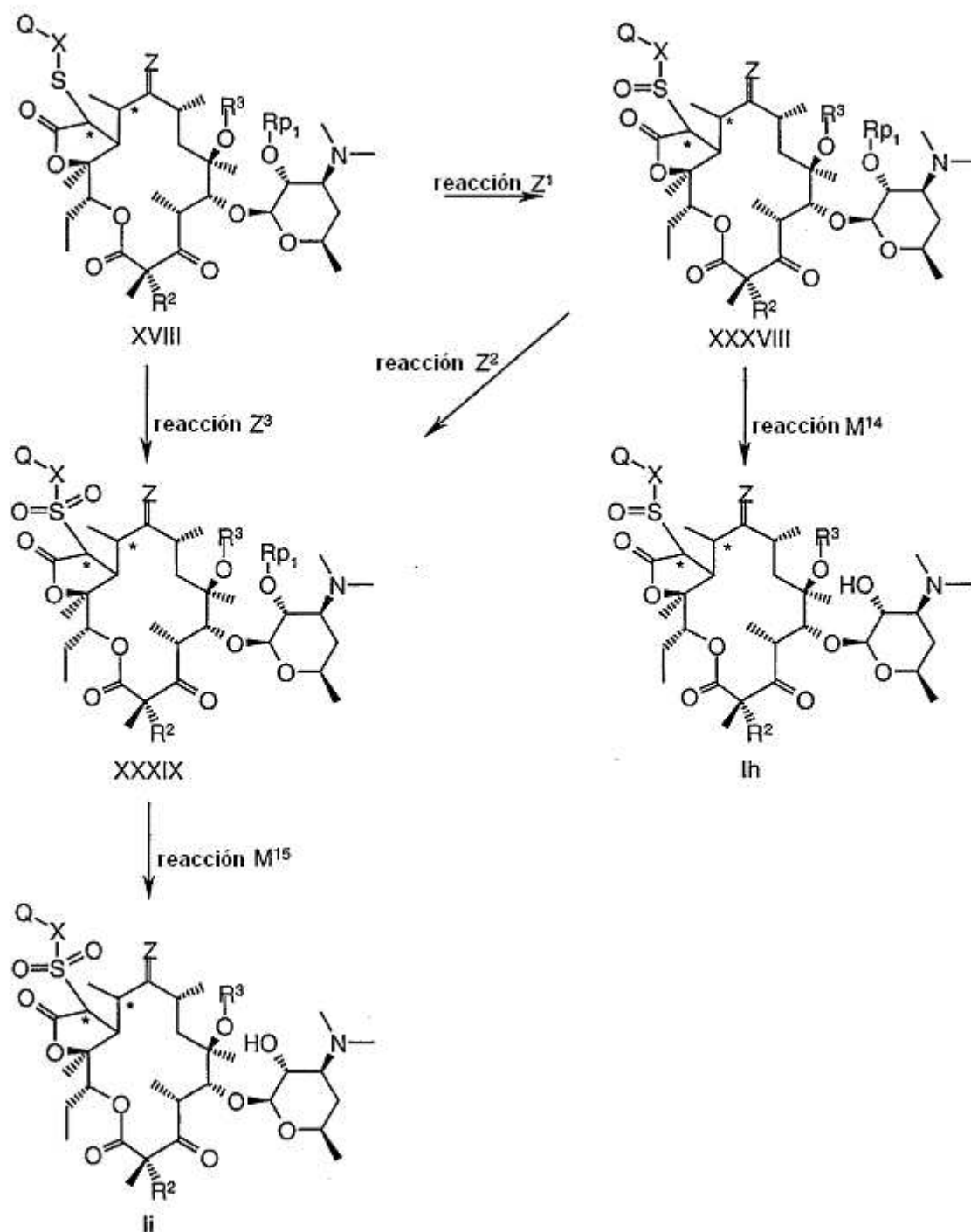
Los compuestos de fórmula XXVIII (=III) en la que  $R^7$  es tal como se ha definido anteriormente y  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son tal como se han definido anteriormente o H se transforman en los compuestos de fórmula XXIX en la que  $R_{p1}$  es tal como se ha definido anteriormente, pero no es H, siguiendo un procedimiento que se describe en Elliott *et al.*, J. Med. Chem., 1998, 41, 1651-1659 (reacción Y). El grupo hidroxilo en la posición 3 de los compuestos XXIX se oxida a continuación de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el esquema 2 (reacción  $L^2$ ) y a continuación, el producto obtenido se flaura posteriormente en la posición 2 siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el esquema 3 mencionado anteriormente (reacción  $N^2$ ) para producir los compuestos de fórmula XXXI. El grupo hidroxilo en la posición 12 de los compuestos de fórmula XXXI se esterifica a continuación para dar los compuestos de fórmula XXXIII en un procedimiento de dos etapas o directamente tal como se ha especificado en el esquema 2 mencionado anteriormente (reacciones  $F^2$  y  $G^2$  o reacción  $F^3$ ). A continuación, los compuestos de fórmula XXXIII se ciclan en condiciones similares a las que se han descrito en el esquema 2 mencionado anteriormente (reacción  $H^2$ ) para dar los compuestos de fórmula XXXIV en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones. A continuación, los compuestos de fórmula XXXIV (para  $R^7 = CH_3$ ) se pueden desproteger en la posición 2' siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente (reacción  $M^{11}$ ) para obtener los compuestos de fórmula If en forma de diaestereoisómeros individuales, o en el caso en el que  $R^7 =$  alilo o propargilo, los compuestos XXXIV se pueden someter a una reacción de "Heck" o de "Sonogashira" reacción, respectivamente, tal como se ha descrito anteriormente (reacción  $R^6$ ) proporcionando los compuestos de fórmula XXXV. A continuación, estos compuestos se desprotegen tal como se ha descrito anteriormente (reacción  $M^{12}$ ) para obtener los compuestos de fórmula If en forma de diaestereoisómeros individuales.

Esquema 8



Tal como se resume en el esquema 8, los compuestos de fórmula XXXVI en la que  $R^3$ ,  $R_{p1}$ , Q y X son tal como se han definido anteriormente e Y es tal como se ha definido (excluyendo SO,  $SO_2$  y CO) se fluoran en la posición 12 siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente (reacción  $N^3$ ) para dar los compuestos de fórmula XXXVII en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones. A continuación, estos compuestos se desprotegen tal como se ha descrito anteriormente (reacción  $M^{13}$ ) para obtener los compuestos de fórmula Ig en forma de diaestereoisómeros individuales.

Esquema 9

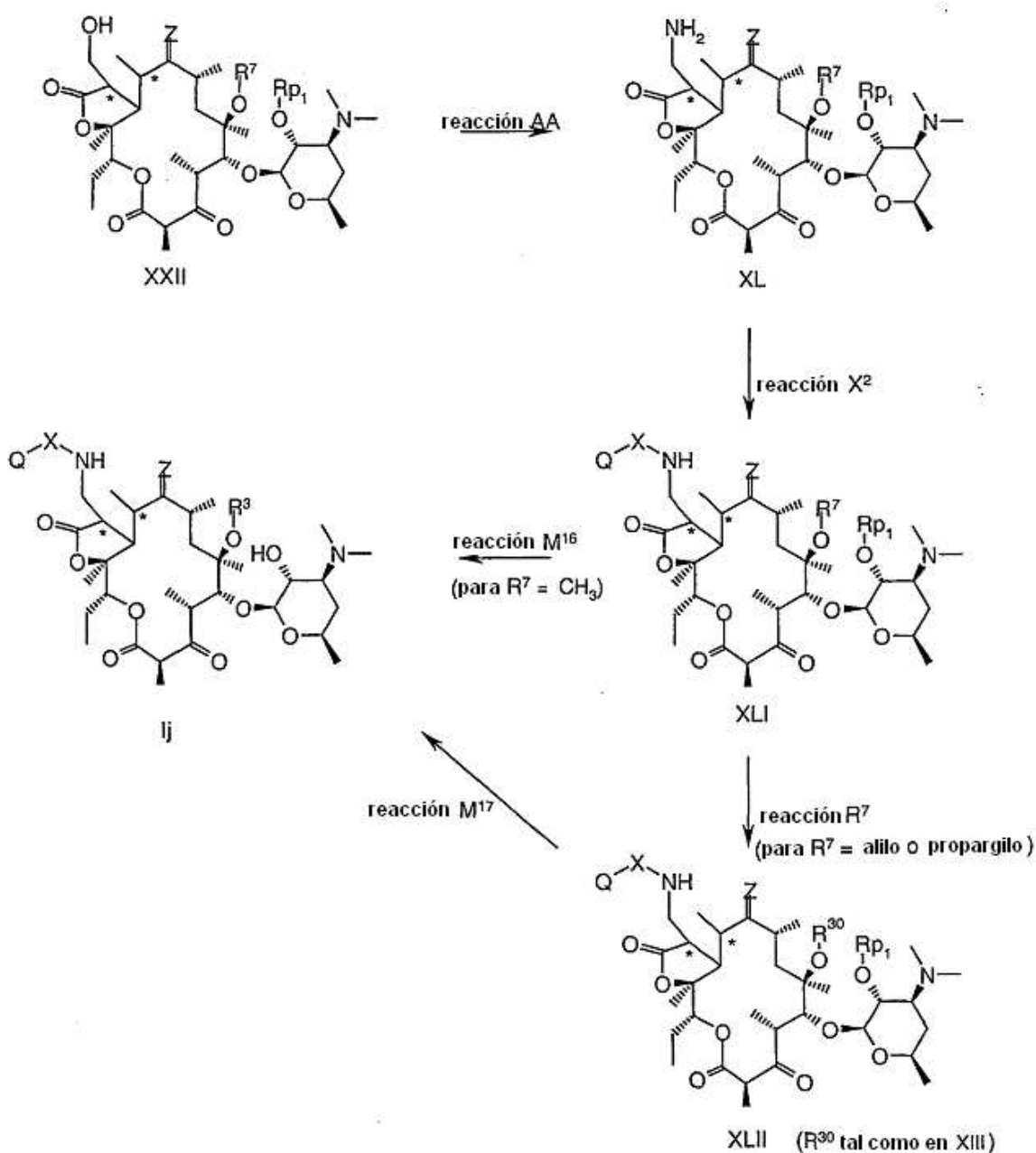


- Los compuestos de fórmula XVIII se tratan con 2 a 2,5 equivalentes de ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) y de 4 a 5 equivalentes de  $\text{NaHCO}_3$  en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente preferentemente 0 °C de 1 hora a 3 horas (reacción  $Z^1$ ). El N-óxido que se forma sobre el grupo dimetilamino del resto de azúcar durante la reacción se reduce en el tratamiento, al tratar la fase orgánica con una solución acuosa de piro-sulfito sódico a temperatura ambiente de 5 minutos a 24 horas para dar los compuestos de fórmula XXXVIII en forma de una mezcla de diaestereoisómeros. Como alternativa, si fuera apropiado, el N-óxido se reduce por hidrogenación catalítica de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de fórmula XXXVIII se pueden desproteger a continuación en la posición 2' siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente (reacción  $M^3$ ) para obtener los compuestos de fórmula lh en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones o se oxidan adicionalmente tal como se ha descrito anteriormente pero a temperatura ambiente de 1 a 48 horas para dar, después de la reducción del N-óxido, los compuestos de fórmula

5 XXXIX en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones (reacción Z<sup>2</sup>). Los compuestos XXXIX también se pueden obtener en una etapa (reacción Z<sup>3</sup>) usando de 3,5 a 10 equivalentes del agente de oxidación y de 7 a 20 equivalentes de NaHCO<sub>3</sub> a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente de 5 a 48 horas seguido del procedimiento de tratamiento que se ha descrito anteriormente. A continuación, los compuestos de fórmula XXXIX se desprotegen en la posición 2' siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente (reacción M<sup>15</sup>) para obtener los compuestos de fórmula Ii en forma de diaestereoisómeros individuales.

10 En el caso en el que Q está sustituido adicionalmente con sustituyentes sensibles a la oxidación tales como grupos amino, es necesario proteger a estos sustituyentes antes de someter al sulfuro XVIII a oxidación. Los grupos protectores adecuados conocidos habitualmente en la técnica se pueden introducir de acuerdo con procedimientos convencionales que se describen en T. W. Green *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Hijos, 1999. Después de la oxidación (reacción Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup>), el grupo protector se puede retirar siguiendo procedimientos convencionales que también se describen en T. W. Green *et al.*

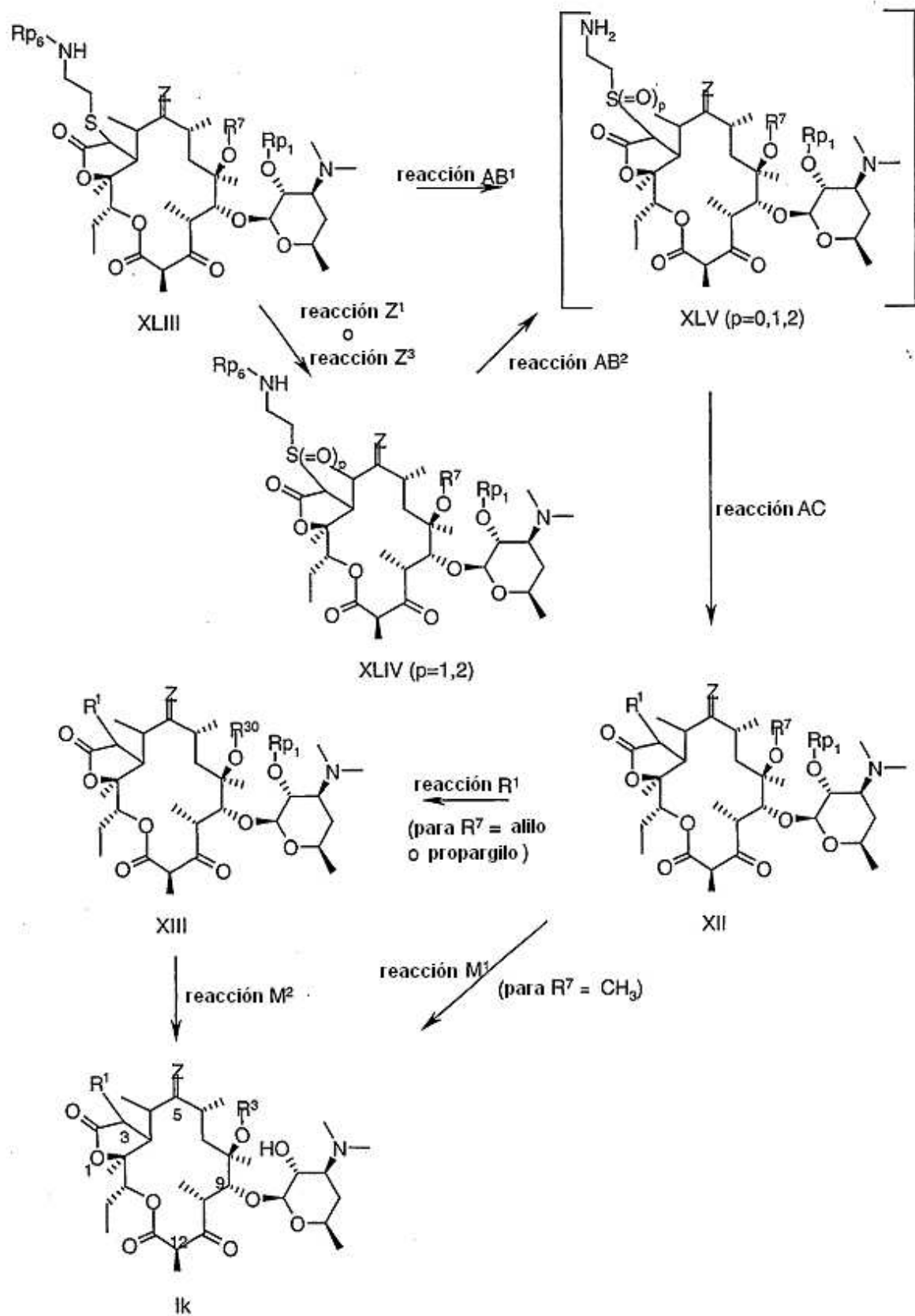
Esquema 10



15 Los compuestos de fórmula XXII, trifetilfosfina y HN<sub>3</sub> se disuelven en un disolvente tal como benceno o THF y se

tratan con azodicarboxilato de dietilo a temperaturas que varían de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente de 1 a 24 horas. Se añade otro equivalente de trifenilfosfina seguido después de 3 a 24 horas por agua o ácido clorhídrico diluido a temperaturas que varían de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  (reacción AA) para dar los compuestos de fórmula XL en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones. A continuación, los compuestos de fórmula XL se modifican adicionalmente (reacción X<sup>2</sup>) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el esquema 6 para la reacción X<sup>1</sup> para dar los compuestos de fórmula XLI en forma de una mezcla de diaestereoisómeros en diversas relaciones. Los compuestos de fórmula XLI se pueden desproteger a continuación en la posición 2' siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente (reacción M<sup>16</sup>) para obtener los compuestos de fórmula Ij en forma de diaestereoisómeros individuales, o en el caso en el que R<sup>7</sup> = alilo o propargilo, los compuestos XLI se pueden someter a una reacción de "Heck" o de "Sonogashira", respectivamente, tal como se ha descrito anteriormente (reacción R<sup>7</sup>) proporcionando los compuestos de fórmula XLII. A continuación, estos compuestos se desprotegen tal como se ha descrito anteriormente (reacción M<sup>17</sup>) para obtener los compuestos de fórmula Ij en forma de diaestereoisómeros individuales.

Esquema 11



Los compuestos de fórmula XLIII en la que R<sup>7</sup> y Rp<sub>1</sub> son tal como se han descrito anteriormente y Rp<sub>6</sub> es un grupo protector de amino tal como t-butoxi carbonilo (t-BOC), benciloxycarbonilo (Z) o aliloxycarbonilo (Alloc), preferentemente t-butoxi carbonilo, se obtienen siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el esquema 2 usando 2-aminoetano tior con N protegido en la reacción G. Los compuestos de fórmula XLIII se transforman en los compuestos de fórmula XLV por escisión del grupo protector de amino Rp<sub>6</sub>. Los grupos protectores de amino se pueden retirar por escisión mediante hidrólisis ácida (por ejemplo, el grupo t-butoxicarbonilo), preferentemente con la ayuda de un ácido alcanocarboxílico inferior que se puede halogenar. En particular, se usa ácido fórmico o ácido trifluoroacético. La reacción se realiza en el ácido o en presencia de un cosolvente tal como un alcano inferior halogenado, por ejemplo cloruro de metileno preferentemente a temperatura ambiente aunque se puede realizar a temperatura ligeramente inferior o ligeramente superior (por ejemplo, a temperatura en el intervalo de aproximadamente -30 °C a +40 °C). El grupo benciloxycarbonilo se puede retirar por escisión mediante hidrogenación a presión atmosférica en presencia de un catalizador, por ejemplo Paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol, metanol o acetato de etilo. El grupo aliloxycarbonilo se extiende en una transalilación catalizada con paladio (0) en presencia de un neutralizante de grupo alilo tal como, por ejemplo trimetilsilanildimetilamina, tal como se describe en Tetrahedron Letters, 33, 477,-480 (1992). Como alternativa, los compuestos de fórmula XLIII se pueden oxidar primero a los compuestos de fórmula XLIV tal como se ha descrito para el esquema 9. Los compuestos de fórmula XLIV se transforman posteriormente en los compuestos de fórmula XLV siguiendo procedimientos que se han descrito anteriormente. Los compuestos de fórmula XLV en bruto se acoplan a ácidos carboxílicos apropiados (reacción AC) en condiciones que se han descrito para la reacción T<sup>1</sup>, esquema 4 o como alternativa a cloruros de ácido apropiados, ésteres de cloroformiato o cloruros de sulfonilo tal como se ha descrito para la reacción XI, esquema 6 para dar los compuestos de fórmula XII. Como alternativa, los compuestos de fórmula XII se pueden obtener realizando una sustitución aromática nucleofílica de derivados aromáticos o heteroaromáticos halogenados con compuestos de fórmula XLV en un disolvente prótico tal como etanol o metanol a temperaturas entre 20 °C y temperatura de reflujo, de 1 a 48 horas en presencia de una base orgánica tal como trietilamina. La sustitución también se puede realizar en un disolvente aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetil acetamida, N-metil pirrolidona o acetonitrilo a temperatura que varía de 20 °C a 150 °C de 1 a 24 horas. El acoplamiento cruzado también se puede catalizar con complejos de Pd (0) siguiendo los procedimientos que se describen por ejemplo en J. Org. Chem. 1996, 61, 7240-7241. A continuación, los compuestos XII se desprotegen tal como se ha descrito anteriormente (reacción M<sup>1</sup>) para obtener los compuestos de fórmula Ik en forma de diaestereoisómeros individuales. Los compuestos XII se pueden transformar adicionalmente sometiendo a una reacción de Heck o de Shonogashira tal como se ha descrito anteriormente (reacción R<sup>1</sup>, esquema 2). A continuación, los productos finales de fórmula Ik se desprotegen tal como se ha descrito anteriormente (reacción M<sup>1</sup>).

Los productos de "Heck" y de "Sonogashira" XVIII, XXI, XXIII, XXVII, XXXV y XLII pueden estar saturados por analogía con los compuestos XIII tal como se ha descrito anteriormente.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención sin que se consideren limitantes.

#### Ejemplo 1:

Preparación de (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-15-Etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-3-[[[(4-metoxifenil)metil]tio]-4,6,8,10,12,15a-hexametil-9-[[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxaciclotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-1)], compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [(4-metoxifenil) metil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A] 2'-Acetato 12-(cloroacetato) 4''-(fenilmetil carbonato) de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina (VII-1) (Esquema 2, fórmula VII):

A una solución de 14 g (15,4 mmol) de 2'-acetato-4''-(fenilmetil carbonato) de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina (VI) y 566 mg de DMAP en 280 ml de diclorometano, se añadieron simultáneamente una solución de 4,38 g (46,35 mmol) de ácido cloroacético en 70 ml de diclorometano y una solución de 9,56 g (46,35 mmol) de DCC en 70 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gota a gota durante 2 horas en una atmósfera de argón. Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. El volumen de la mezcla de reacción se redujo a presión reducida hasta 100 ml y el precipitado insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se lavó dos veces con 50 ml de una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 50 ml de agua, 50 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub>OH al 1 % en diclorometano/MeOH a 90:10). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, se evaporó y se secó a presión reducida para dar 15 g (98 %) de producto en forma de una espuma incolora. MS (ISP): 982,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,90 (t, 3H), 0,93 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,40 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,56 (m, 2 H), 3,81 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 5,21 (dd, 2H), 5,71 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,35 (s, 5H).

B] 2'-acetato 4''-(fenilmetil carbonato) 12-[[[(4-metoxifenil)metil]tio]acetato] de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina (VIII-1):

A una solución de 10 g (10,1 mmol) de VII-1 disuelto en 400 ml de acetona se añadieron 1,74 g (11,4 mmol) DBU y una cantidad catalítica de yoduro sódico. Se añadió (4-metoxifenil)-metanotiol (1,66 g, 10,78 mmol) en una porción y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con 11 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se extrajo dos veces con 400 ml de acuoso NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar 10,55 g de un compuesto espumoso de color beige. El producto en bruto se usó sin purificación para la siguiente etapa. MS (ISP): 1100,6 (MH<sup>+</sup>).

C] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tri-desoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-11-[[2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-4-O-[(fenilmetoxi)carbonil]-α-L-ribo-hexopiranosil]oxi]15-etil-decahidro-8-metoxi-3-[[4-metoxifenil]metil]tio]-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxaciclotetradecin-2,5,13 (3H,6H)-triona; mezcla de diastereómeros (IX-1):

A una solución enfriada con hielo de 3 g (2,72 mmol) del éster VIII-1 en 30 ml de DMF seca mantenida en atmósfera de argón se añadieron de una vez 164 mg de una dispersión oleosa de hidruro sódico al 60 %. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas que a continuación se repartió entre 50 ml de éter dietílico y 50 ml de solución de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,5 M. La fase orgánica se lavó dos veces con 50 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub> al 3 % y 50 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para producir 2,97 g de producto en bruto en forma de una espuma de color amarillo. MS (ISP): 1100,6 (MH<sup>+</sup>).

D] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etildecahidro-11-hidroxi-8-metoxi-3-[[4-metoxifenil]metil]tio]-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxaciclotetradecin-2,5,13(3H,6H)-triona; mezcla de diastereómeros (XI-1):

2,96 g (2,69 mmol) de IX-1 se disolvieron en 150 ml de metanol que contenía HCl al 3 %. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas y se evaporó. La sal de clorhidrato en bruto se disolvió de nuevo en 100 ml de diclorometano, se lavó dos veces con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 5 % y 50 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar 2,8 g de producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol a 9:1 para dar 1,52 g de una espuma incolora. MS (ISP): 808,5 (MH<sup>+</sup>).

E] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etiloctahidro-8-metoxi-3-[[4-metoxifenil]metil]tio]-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxaciclotetradecin-2,5,11,13 (3H,6H,12H)-tetrona; mezcla de diastereómeros (XII-1):

19,6 g de una solución de reactivos de Dess-Martin al 15 % en peso en diclorometano se añadió gota a gota durante un periodo de 10 minutos a una solución de 1,5 g (2,69 mmol) de XI-1 en 130 ml de diclorometano a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h 30 y a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante de color amarillo se diluyó con 25 ml de éter dietílico y después se vertió en una mezcla de 148 g de una solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 % y 13,5 g de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agitó durante 1 h. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 3 %, 100 ml de agua, 100 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano/metanol/amoniaco a 90:10:1 proporcionó 1,34 g (61 %) del cetólido XII-1 protegido en forma de una espuma beige como una mezcla de diastereómeros. MS (ISP): 806,6 (MH<sup>+</sup>).

F] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tridesoxi-3-dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etil-12-fluoroctahidro-8-metoxi-3-[[4-metoxifenil]metil]tio]-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxaciclotetradecin-2,5,11,13 (3H,6H,12H)-tetrona; (XIV-1)

A una solución de 200 mg (0,248 mmol) del cetólido XII-1 en 3 ml de DMF a 0 °C en atmósfera de argón se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite, 21,8 mg, 0,546 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A esta solución de color naranja enfriada a -20 °C se añadió N-fluoro-bencenosulfonimida (86,1 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se trató a continuación gota a gota con una solución de 30 mg de ácido acético en 0,7 ml de DMF durante un periodo de 10 min, se diluyó con 50 ml de Acetato de etilo y se lavó dos veces con 25 ml de una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 3 % y con 35 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol/amoniaco a 95:5:1 para dar 40 mg (20 %) del compuesto deseado XIV-1 en forma de una espuma de color ligeramente amarillo. MS (ISP): 824,2 (MH<sup>+</sup>) y 145 mg (70 %) del derivado N-óxido de XIV-1 MS (ISP): 840,2 (M<sup>+</sup>).

G] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-15-Etilochoctahidro-12-fluoro-8-metoxi-3-[[4-metoxifenil]metil]tio]-4,6,8,10,12,15a-hexametil-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxaciclotetradecin-2,5,11,13 (3H,6H,12H)-tetrona (-1):

230 mg del cetólido XIV-1 protegido se disolvieron en 5 ml de metanol y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de diclorometano y la solución resultante se agitó con 10 ml de una solución acuosa de piro-sulfito sódico al 10 % durante 1 h. El pH de la solución se fijó en pH 8 con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos



veces con 10 ml de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco a 90:10:1 para dar 111 mg (51 %) del compuesto deseado I-1 en forma de un diastereómero individual. MS (ISP): 782,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,91 (t, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,78 (d, 3H), 2,26 (s ancho, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,98 (c, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,06 (dd, 2H), 4,37 (d, 1H), 5,42 (dd, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,32 (d, 2H).

#### Ejemplo 2:

Preparación de I-2, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [(4-metoxifenil)metil]-sulfonilo, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A] A una solución agitada de 65 mg (79 μmol) del sulfuro XVIII-1 en 3 ml de diclorometano a 0 °C se añadieron 46 mg (550 μmol) de bicarbonato sódico y 68 mg (276 μmol) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadieron 5 ml de una solución acuosa de piro-sulfito sódico y el sistema de dos fases se agitó durante 1 h. El pH de la solución se ajustó a pH 9 con solución saturada de carbonato sódico y se extrajo dos veces con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 3 %, 10 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar 55 mg (81 %) del compuesto XXXIX-2 en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ISP): 856,3 (MH<sup>+</sup>).

La desprotección de XXXIX-2 se realizó tal como se ha descrito en el ejemplo 1G para dar el producto I-2 en forma de un sólido incoloro como un diastereómero individual. MS (ISP): 814,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,94 (t, 3H), 1,03 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,55-1,75 (m, 2H), 1,74 (d, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,06 (d, 1H), 4,61 (dd, 2H), 5,53 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,46 (d, 2H).

#### Ejemplo 3:

Preparación de I-3, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es (3-nitro-2-piridinil)ditio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

[A] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etilooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[(3-nitro-2-piridinil)ditio]-2H-furo[2,3-c]oxacictotradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona; (XV-3)

A una solución del compuesto XII-1 (1 g, 1,24 mmol) en 25 ml de diclorometano a temperatura ambiente se añadió cloruro de 3-nitro-2-piridinasulfenilo (0,473 g, 2,48 mmol) y ácido trifluoroacético (0,285 ml, 3,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de color rojo oscuro se recogió con 50 ml de diclorometano y se lavó con 40 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 %, 40 ml de agua y 40 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La cromatografía del producto en bruto sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol de un 0 a un 10 %/hidróxido de amonio a 9:1 en diclorometano proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color verdoso. MS (ISP): 840,3 (MH<sup>+</sup>).

La desprotección de XV-3 se realizó tal como se ha descrito en el ejemplo 1G para dar el producto I-3 en forma de una espuma de color verdoso como un diastereómero individual. MS (ISP): 798,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 1,02 (t, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,55-1,75 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,79 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,89 (c, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 5,91 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

#### Ejemplo 4:

Preparación de (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-(2-amino-quinolin-8-il) 2-oxoetil]-tio]-15-etilooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacictotradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-4) compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-(8-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A una solución de 30 mg (36 μmol) del compuesto XV-3 en 1 ml de DMF y 0,05 ml de agua en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadieron 7,2 mg (36 μmol) de tributil fosfina y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Un espectro de MS de una alícuota de la mezcla de reacción muestra la presencia del tiol XVI inestable, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>7</sup> es metilo, R<sub>p1</sub> es acetilo y Z es oxígeno (esquema 3). MS (ISP): 686,2 (MH<sup>+</sup>). La mezcla se trató a continuación secuencialmente con 2 mg de yoduro sódico, 25 mg (71 μmol) de 2-bromo-N-quinolin-8-il-acetamida y 21,7 mg de DBU (143 μmol) y se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida a 30 °C y el residuo en bruto se disolvió en 3 ml de metanol y se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío a 30 °C y el residuo se purificó por HPLC RP-C18 con un gradiente de acetonitrilo de un 10 a un 50 % en agua/ácido fórmico a 99,5:0,5 para dar 17,6 mg (59 %) del

compuesto del título en forma de un compuesto amorfo de color ligeramente beige en forma de un diastereómero individual. MS (ISP): 828,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,89 (t, 3H), 1,09 (2d, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,50 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,00- 3,30 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,84 (c, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 5,58 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 8,12 (dd, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,81 (1H).

#### Ejemplo 5:

Preparación del compuesto I-5 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-metoxi-2-oxoetil]-tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y éster de metilo del ácido bromoacético. MS (ISP): 716,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,86 (t, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,60 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,00- 3,30 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (c, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 5,53 (dd, 1H).

#### Ejemplo 6:

Preparación del compuesto I-6 compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-(3,4-dihidro-1H-2-oxo-quinolin-6-il)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 6-(2-bromo-acetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona. MS (ISP): 831,2 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,91 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,90-3,10 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,82 (c, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 5,58 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,84(d, 1H), 7,88 (s, 1H).

#### Ejemplo 7:

Preparación del compuesto I-7 compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-oxo-2-(piridin-2-il)etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-bromo-1-piridin-2-il-etanona. MS (ISP): 763,2 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,89 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,82 (c, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,63(d, 1H), 5,49 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,61 (m, 1H).

#### Ejemplo 8

Preparación del compuesto I-8 compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es 3-[3-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-2-il)propil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 1,2,3,4-tetrahidro-2-(1-oxo-2-propenil)-isoquinolina. MS (ISP): 831,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,87 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,63 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,70-3,30 (m, 6H), 3,48 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 6H), 4,22 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,70 (m, 4H), 5,41 (dd, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H).

#### Ejemplo 9

Preparación del compuesto I-9 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es 3-[[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etil] metilamino]-etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A) [[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etil]metilamino]-etanol

0,6 g (3 mmol) de 9-(cloroetil)-6-amino-9H-purina (Chemistry or heterocyclic Compounds, 1996, 32, 333-337) se disolvió en 10 ml de n-butanol y se trató con 0,684 g (9 mmol) de N-metilaminoetanol a 110 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de metanol de un 0 a un 25 % en diclorometano para producir 0,68 g (94 %) de un sólido de color naranja claro. MS (ISP): 237,3 (MH<sup>+</sup>).

B) Éster de S-[2-[(6-amino-9H-purin-9-il)etil]metilamino]etilo] del ácido etanoico

Azodicarboxilato de diisopropilo (0,829 g, 4,1 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1,075 g (4,1 mmol) de trifetilfosfina en 20 ml de THF mantenido a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió

una solución de 0,473 g (2 mmol) de [[2-(6-amino-9H-purin-9-il) etil] metilamino]-etanol y 0,312 g de ácido tioacético (4,1 mmol) en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y durante una noche a TA. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de metanol de un 0 a un 20 % en diclorometano. Se aislaron 0,547 g (92 %) de un producto de color amarillo claro. MS (ISP): 295,4 (MH<sup>+</sup>).

C) [[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etil]metilamino]-1-etanol:

0,27 g (0,92 mmol) de éster de S-[2-[(6-amino-9H-purin-9-il)etil]metil-amino]etilo] del ácido etanotioico se suspendieron en 10 ml de metanol desgasificado, mantenido en una atmósfera de argón. Se burbujeó amoniaco a través de la solución durante 5 minutos y la temperatura interna se elevó a 40 °C. La solución resultante se agitó durante 60 minutos, a continuación se concentró y el producto en bruto se secó al vacío a 60 °C. Rendimiento: 210 mg (90 %). MS (EI): 253,4 (MH<sup>+</sup>).

El compuesto del título (I-9,) se preparó de acuerdo con el ejemplo 1, etapas B-E y G partiendo de [[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etil]metilamino]-1-etanol y VII-1. MS (ISP): 862,5 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,89 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 2H), 3,02-3,25 (m, 3H), 3,40-3,60 (m, 4H), 3,84 (c, 1H), 4,25-4,40 (m, 4H), 5,41 (m, 2H), 5,49 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

#### Ejemplo 10

Preparación de I-10, compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es [3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)-propil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A) 1-(3-cloroprop-1-il)-4-yodo-1H-pirazol

2,0 g (10,31 mmol) de 4-yodopirazol se disolvieron en 20 ml de DMF y se añadieron 1,22 g (10,8 mmol) de t-butoxido potásico. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadieron 1,06 ml (10,83 mmol) de 1-bromo-3-cloropropano. Un precipitado de color blanco apareció rápidamente. Después de 30 minutos, se añadieron 50 ml de agua y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con 100 ml de hexano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró para dar 2,65 g del producto deseado en forma de un aceite incoloro. MS (ISP): 270,1 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,31 (quint, 2H), 3,47 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

B) 1-(3-cloroprop-1-il)-4-fenil-1H-pirazol

A una solución de 0,50 g (1,85 mmol) de 1-(3-cloroprop-1-il)-4-yodo-1H-pirazol en 10 ml de dioxano se añadieron 0,34 g (2,78 mmol) de ácido fenilborónico, 0,107 g (0,09 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) y 3 ml de una solución acuosa de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 2 M y la solución se desgasificó 3 veces y se calentó a 60 °C durante 3 horas en una atmósfera de argón. Se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (primero hexano/acetato de etilo a 8:2, a continuación acetato de etilo) para dar 233 mg del producto deseado en forma de cristales de color amarillo. MS (ISP): 221,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,36 (quint, 2H), 3,50 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

C) Éster de S-[(4-fenil-1H-pirazol-1-il)propilo] del ácido etanotioico

0,23 g (1,04 mmol) de 1-(3-cloroprop-1-il)-4-fenil-1H-pirazol se disolvieron en 6 ml de acetona, se añadió tioacetato potásico (0,15 g, 1,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, gradiente de 9:1 a 7:3) para dar 240 mg del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. MS (EI): 260,1 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,19 (quint, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

D) 3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)propanotiol

240 mg (0,92 mmol) de éster de S-[(4-fenil-1H-pirazol-1-il)propilo] del ácido etanotioico se disolvieron en 10 ml de metanol desgasificado mantenido en una atmósfera de argón. Se burbujeó amoniaco seco a través de la solución durante 5 minutos y la temperatura se elevó a aprox. 40 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora y posteriormente se evaporó y se secó al vacío. El producto en bruto se usó inmediatamente para la siguiente reacción. MS (ISP): 219,2 (MH<sup>+</sup>).

El compuesto del título I-10 se preparó partiendo de 3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)propanotiol y VII-1 de acuerdo con el las etapas B-G del ejemplo 1. MS (ISP): 846,4 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 11

Preparación de I-11, compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es [3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)-propil]sulfonilo, R<sup>2</sup> es fluoro R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

5 El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa E del ejemplo 10 siguiendo los procedimientos que se han descrito en la etapa A del ejemplo 2 y en la etapa G del ejemplo 1. MS (ISP): 878,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,94 (t, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,23 (d, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,10 (s,1H), 3,17 (m, 3H), 3,44 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,39 (m, 3H), 4,71 (s, 1H), 5,51 (dd, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

Ejemplo 12

15 Preparación de (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-15-Etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]etil]tio]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-12), compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es [2-[3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]etil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

20 A) 3-(3-Piridinil)-1,2,4-triazol se preparó de acuerdo con *Lin et al. J. Org. Chem.* 1979, 44, 4160.

B) 1-(2-Hidroxietil)-3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol

25 3-(3-Piridinil)-1,2,4-triazol (1,6 g, 10,9 mmol) se suspendió en DMF (50 ml) y se añadieron 0,964 g (10,9 mmol) de carbonato de etileno. Después de la adición de una cantidad catalítica de NaOH (8 mg), la mezcla se agitó a 160 °C durante 2 horas. DMF se retiró al vacío y el residuo se cristalizó en EtOH para dar el producto deseado en forma de un sólido. MS (EI): 190,1 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,80 (c, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,01 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 9,17 (d, 1H).

30 C) 1-(2-Cloroetil)-3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol

35 1,22 g (6,4 mmol) de 1-(2-hidroxietil)-3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol se suspendieron en 15 ml de cloruro de tionilo y se calentó a 70 °C durante 45 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío y el residuo se disolvió en agua (100 ml). La solución acuosa se basificó con solución de NaHCO<sub>3</sub> (10 %) y la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado en forma de un sólido de color parduzco. MS (EI): 208,1 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,97 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 7,38 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 9,34 (d, 1H).

40 D) Éster de S-[[3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]etilo] del ácido etanotioico:

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-(2-cloroetil)-3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la etapa C del ejemplo 10. MS (EI): 248,1 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,34 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 7,51 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,16 (d, 1H).

45 E) 2-[3-(3-Piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]etanotiol:

50 El compuesto del título se obtuvo a partir del éster de S-[[3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]etilo] del ácido etanotioico siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la etapa D del ejemplo 10. MS (EI): 206,1 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,50 (t ancho, 1H), 2,98 (c ancho, 2H), 4,41 (t, 2H), 7,51 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

F) 2'-acetato de (10E)-3-de[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-α-L-ribo-hexopiranosil)oxil]-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-3-oxo-Eritromicina (XXX-12)

55 A una solución de 0,4 g (0,65 mmol) de 2'-acetato de (10E)-3-O-de(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-α-L-ribo-hexopiranosil)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina (XXIX, en la que R<sup>7</sup> es metilo, Rp<sub>1</sub> es acetilo; *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1651-1659) en 5 ml de diclorometano se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 2,76 g (0,98 mmol) de una solución de reactivo de Dess-Martin al 15 % en peso en diclorometano durante un periodo de 10 minutos en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h 30 a temperatura ambiente. La solución resultante de color amarillo se diluyó con 5 ml de éter dietílico y después se vertió en una mezcla de 45 g de una solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 % y 4 g de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agitó durante 1 h. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo dos veces con 25 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 3 %, 20 ml de agua, 20 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano/metanol/amoniaco a 90:10:1 proporcionó 0,36 g (90 %) de XXX-12 en forma de un sólido incoloro. MS (ISP): 612,7 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,93 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,55-2,00

(m, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,65 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,72 (c, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,98 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H).

G] 2'-acetato de (10E)-3-de[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil- $\alpha$ -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-10,11-dideshidro-11-desoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-Eritromicina (XXXI-12)

Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 1F a partir de XXX-12 (0,5 g) y N-fluorobencenosulfonimida (0,283 g). Rendimiento: 0,24 g (46 %). MS (ISP): 630,2 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,95 (t, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,96 (d, 1H), 4,72 (dd, 1H), 5,03 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H).

H] 2'-acetato 12-(cloroacetato) de (10E)-3-de[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil- $\alpha$ -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-10,11-dideshidro-11-desoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-eritromicina (XXXII-12):

Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 1A a partir de XXXI-12 (0,15 g) y ácido cloroacético (67 mg). Rendimiento: 0,148 g (88 %). MS (ISP): 706,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,97 (t, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,73 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,97 (d ancho, 1H), 6,64 (s, 1H).

I] 2'-acetato 12-[[[2-[3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]etil]tio]acetato] de (10E)-3-de[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil- $\alpha$ -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-10,11-dideshidro-11-desoxi-2-fluoro-6-O-metil-3-oxo-eritromicina (XXXIII-12)

A una solución de 35 mg (49,6  $\mu$ mol) de XXXII-12 disuelto en 3 ml de acetona se añadieron 8,1  $\mu$ l de DBU y una cantidad catalítica de yoduro sódico. Se añadieron 10,7 mg (52,0  $\mu$ mol) de 2-[3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]etanotiol en una porción y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavo con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> a 95:5:0,01) para dar 35 mg del producto deseado en forma de una espuma. MS (ISP): 876,3 (MH<sup>+</sup>), 439,1 ([MH<sub>2</sub>]<sup>++</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,94 (t, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 2,08 (2, 3H), 2,25 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,4-3,55 (m, 2H), 3,97 (d, 1H), 4,35-4,44 (m, 4H), 4,74 (dd, 1H), 5,46 (dd, 1H), 6,62 (s, a, 1H), 7,37 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 9,32 (m, 1H).

K] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]etil]tio]-2H-furo[2,3-c]oxacilotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (XXXIV-12)

A una solución de 11,4 mg (13,0  $\mu$ mol) de XXXIII-12 en 2 ml de DMF seca mantenida en atmósfera de argón a -5 °C se añadieron 17,0  $\mu$ l de una solución de t-butoxido potásico (1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó de -10 a -5 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó posteriormente con 2 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 %. La fase orgánica se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 % y una vez con salmuera semisaturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01 --> 97:3:0,01) para dar 7,7 mg del producto deseado en forma de una espuma con una mezcla de diastereómeros. MS (ISP): 876,3 (MH<sup>+</sup>), 439,0 ([MH<sub>2</sub>]<sup>++</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico (isómero principal): 0,90 (t, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,37 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 4,04 (d, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,55-4,61 (m, 2H), 4,75 (dd, 1H), 5,28 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 9,30 (m, 1H).

L] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-15-Etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[3-(3-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]etil]tio]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacilotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-12)

El cetólido protegido XXXIV-12 (13 mg, 14,8 mmol) se disolvió en 3 ml de metanol y se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> a 94:6:0,01) para dar 6,0 mg del producto deseado en forma de un sólido incoloro como un diastereoisómero individual. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,90 (t, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,83-1,98 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,37 (s, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,60-2,68 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 2H), 3,50-3,64 (m, 4H), 4,06 (d, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,55-4,63 (m, 2H), 5,26 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 9,30 (m, 1H).

### Ejemplo 13

Preparación de (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-3-[[[3-[6-Amino-9H-purina-9-il]propil]tio]-15-etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacilotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-13), compuesto de fórmula I en la

que R<sup>1</sup> es [3-[6-Amino-9H-purin-9-il]propil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A) 3-[6-amino-9H-purin-il]propanotiol

5 Esta cadena lateral se preparó a partir de 6-amino-9-(3-cloropropil)-9H-purina (J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 6089) siguiendo los procedimientos que se han descrito en el ejemplo 10, etapas C y D.

El compuesto del título I-13 se preparó partiendo de 3-[6-amino-9H-purin-9-il]-propanotiol y XXXII-12 de acuerdo con las etapas I-L del ejemplo 12 con la única diferencia de que la ciclación (etapa K) se realizó a 0 °C.

10 MS (ISP) (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,93 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,23 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,80 (d, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 4,08 (d, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,33-4,50 (m, 4H), 5,35 (dd, 1H), 5,48 (s, ancho, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

15 Ejemplo 14

Preparación de (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-15-Etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[[5-metil-2,4-(1H,3H)-pirimidinadiona-1-il]metoxi]etil]tio]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosiloxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-14),  
20 compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es [2-[[5-metil-2,4-(1H,3H)-pirimidinadiona-1-il]metoxi]etil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A) 1-[(2-Hidroxietoxi)metil]-5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con Ubasawa *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 1995, 43, 142-143.

B) 1-[(2-Cloroetoxi)metil]-5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona

30 150 mg (0,75 mmol) de 1-[(2-hidroxietoxi)metil]-5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona se disolvieron en 10 ml de piridina y 1 g de resina de PS- trifenilfosfina (3 mmol/g) y se añadieron 147 µl de tetracloruro de carbono. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de acetato de etilo y metanol y se centrifugó. El sobrenadante se decantó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo, se disolvió en acetato de etilo y una pequeña cantidad de metanol, se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el volumen se redujo a  
35 aproximadamente 3 ml. después de la adición de hexano, el producto cristalizó para dar 97 mg de cristales de color blanco. MS (ISP): 217,1 (M-H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,77 (d, 3H), 3,69-3,77 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 11,32 (s, a, 1H).

C) Ácido etanotioico, S-[2-[[5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona-1-il]metoxi]etil] éster

40 92,0 mg (421 µmol) de 1-[(2-cloroetoxi)metil]-5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona se suspendieron en 6 ml de acetona y se añadieron 60,1 mg (526 µmol) de tioacetato potásico y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La suspensión se concentró al vacío y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano a 9: 1) para dar 73 mg del producto deseado. MS (ISP): 259,1 (MH<sup>+</sup>), 281,1 (MNa<sup>+</sup>). RMN  
45 <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,76 (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 11,32 (s. a., 1H).

D) 2-[[5-metil-2,4-(1H,3H)-pirimidinadiona-1-il]metoxi]etanotiol

50 El compuesto del título se preparó a partir de 20 mg (77,4 µmol) de éster de S-[2-[[5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona-1-il]metoxi]etil] del ácido etanotioico siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la etapa D del ejemplo 10. El producto en bruto se usó inmediatamente para la siguiente reacción.

El compuesto del título I-14 se preparó partiendo de 2-[[5-metil-2,4-(1H,3H)-pirimidinadiona-1-il]metoxi]etanotiol y XXXII-12 de acuerdo con las etapas I-L del ejemplo 12 con la única diferencia de que la ciclación (etapa K) se realizó a 0 °C. El producto se aisló en forma de una mezcla de dos isómeros. MS (ISP) 844,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 15

60 Preparación de (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R) 12R, 15R, 15aS)-15-Etilhexadecahidro-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,11,13-tetraoxo-8-[[2E]-3-(3-quinolil)-2-propen-1-il]oxi]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-3-carbonitrilo (I-15), compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es ciano, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ilo y Z es oxígeno.

65 A) 2',4"-Dibenzoato de 6-O-2-propen-1-il-eritromicina A (III-15)

2',4"-Dibenzoato de 6-O-2-propen-1-il-eritromicina A se preparó siguiendo procedimientos que se describen en el documento de patente WO0078773.

B] 11,12 carbonato 2',4"-dibenzoato de 6-O-2-propen-1-il-eritromicina A cíclica (IV-15)

A una solución de 500 mg (509  $\mu$ mol) de 2',4"-dibenzoato de 6-O-2-propen-1-il-eritromicina A (III-15) en 30 ml de THF a -20 °C mantenida en atmósfera de argón, se añadieron 305  $\mu$ l (305  $\mu$ mol) de una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (1 M en THF). Después de 10 minutos, se añadieron 165 mg (1,02 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y se permitió que la temperatura se elevara a -5 °C. La reacción se agitó de -5 °C a 0 °C durante una noche y se añadieron bis(trimetilsilil)amida de sodio (600  $\mu$ l, 1 M en THF) y 1,1'-carbonildiimidazol (83 mg, 0,51 mmol) adicionales. La reacción se agitó de -5 °C a 0 °C hasta que no permanecía materia de partir. La mezcla se hidrolizó con agua y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto (500 mg) se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ISP): 1008,4 (MH<sup>+</sup>).

C] 2',4"-Dibenzoato de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-2-propen-1-il-eritromicina A (VI-15)

500 mg (496  $\mu$ mol) de 11,12 Carbonato 2',4"-dibenzoato de 6-O-2-propen-1-il-eritromicina A cíclica se disolvieron en 10 ml de benceno y se añadieron 185  $\mu$ l (1,24 mmol) de DBU. La reacción se calentó a reflujo durante 12 horas y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano a 7:3) para dar 200 mg del producto deseado en forma de un sólido. MS (ISP): 964,4 (MH<sup>+</sup>), RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,78 (d, 3H), 0,84 (t, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,68-1,91 (m, 6H), 1,97 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,45 (d, 1H), 2,74-2,85 (m, 1H), 2,88-2,03 (m, 1H), 3,27-3,38 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,71 (d, 1H), 3,78-3,94 (m, 2H), 3,98-4,15 (m, 2H), 4,45-4,58 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,87-5,00 (m, 3H), 5,02-5,14 (m, 2H), 5,24 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,36-7,65 (m, 6H), 7,95-8,09 (m, 4H).

D] 2',4"-Dibenzoato 12-(cloroacetato) de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-2-propen-1-il-eritromicina A (VII-15)

El compuesto del título se preparó partiendo de 166 mg de VI-15 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1, etapa A para dar 128 mg de producto purificado. MS (ISP): 1040,5 (MH<sup>+</sup>).

E] (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-11-[[2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-4-O-(benzoil- $\alpha$ -L-ribo-hexopiranosil]oxi]-15-etil-hexadecahidro-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,13-trioxo-8-[(2-propen-1-il)oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-3-carbonitrilo (IX-15)

200 mg (192  $\mu$ mol) de VII-15 se disolvieron en 5 ml de diclorometano a 0 °C y se añadieron 96,5 mg (359  $\mu$ mol) de cianuro de tetrabutilamonio. Se permitió que la temperatura se elevara a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió más cianuro de tetrabutilamonio (25 mg, 93  $\mu$ mol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH a 9: 1) para dar 170 mg del producto deseado (mezcla de diaestereoisómeros) en forma de un sólido. MS (ISP): 1031,4 (MH<sup>+</sup>).

F] (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etilhexadecahidro-11-hidroxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,13-trioxo-8-[(2-propen-1-il)oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-3-carbonitrilo (XI-15)

El compuesto IX-15 (170 mg, 165  $\mu$ mol) se disolvió en una mezcla de 0,83 ml de etanol y 0,83 ml de ácido clorhídrico 2 N y se calentó a 45 °C durante 4 horas. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 0,83 ml de hidróxido sódico 3 N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por Cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH a 95:5) para dar 100 mg del producto deseado en forma de un sólido como una mezcla de diastereómeros. MS (ISP): 769,2 (MH<sup>+</sup>).

G] (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etilhexadecahidro-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,11,13-tetraoxo-8-[(2-propen-1-il)oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-3-carbonitrilo (XII-15)

100 mg (130  $\mu$ mol) de XI-15, 167,0 mg (871  $\mu$ mol) de EDC<sup>+</sup>HCl y 166,3  $\mu$ l (2,34 mmol) de DMSO se disolvieron en 8 ml de diclorometano a 0 °C y se añadió una solución de 168,3 mg (871  $\mu$ mol) trifluoroacetato de piridinio en 2 ml de diclorometano durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano a 7:3) para dar 57 mg del producto deseado en forma de un sólido como una mezcla de diastereómeros. MS (ISP): 767,2 (MH<sup>+</sup>) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,88 (t, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 1,10 (d,

3H), 1,49 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 1H), 2,97-3,17 (m, 4H), 3,60-3,84 (m, 5H), 4,39 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,98-5,13 (m, 4H), 5,39 (dd, 1H), 5,60-5,76 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,98-8,06 (m, 2H).

- 5 H] (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etilhexadecahidro-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,11,13-tetraoxo-8-[[2E]-3-(3-quinolil)-2-propen-1-il]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-3-carbonitrilo (XIII-15)

10 El producto de la etapa G (50 mg, 65 μmol), 2,9 mg (13 μmol) de acetato de paladio (II), 6 mg (20 μmol) de tri-*o*-tolilfosfina, 27,1 mg (130 μmol) de 3-bromoquinolina y 27,1 μl (196 μmol) de trietilamina se disolvieron en 1 ml de acetonitrilo en un autoclave y la solución se desgasificó y se calentó a 90 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH a 98:2) para dar 40 mg del producto deseado en forma de una espuma como una mezcla de diaestereoisómeros. MS (ISP): 894,3 (MH<sup>+</sup>), 448,0 ([MH<sub>2</sub>]<sup>++</sup>).

- 20 I] (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etilhexadecahidro-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,11,13-tetraoxo-8-[[2E]-3-(3-quinolil)-2-propen-1-il]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-3-carbonitrilo (I-15)

25 El compuesto XIII-15 (23 mg, 26 μmol) se disolvió en 3 ml de metanol y se calentó a reflujo durante 5 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH a 98:2) para dar 11,7 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro como un diastereoisómero individual. MS (ISP): 790,5 (MH<sup>+</sup>), 396,0 ([MH<sub>2</sub>]<sup>++</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,93 (t, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,42 (d, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,64-2,74 (m, 1H), 3,12-3,30 (m, 4H), 3,39-3,53 (m, 2H), 3,92-4,05 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 5,45 (dd, 1H), 6,23-6,33 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 8,03-8,09 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,00 (d, 1H).

### 30 Ejemplo 16

Preparación de éster de fenilmetilo del ácido (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-Etilhexadecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,11,13-tetraoxo-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-3-carboxílico (I-16), compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es (fenilmetoxi)carbonilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno

35 A] 2'-Acetato 4''-(fenilmetil carbonato) 12-[[fenilmetoxi]carbonil]acetato] de (10E)-10,11-Dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina (VIII-16)

40 A una solución de 200 mg (221 μmol) de 2'-acetato 4''-(fenilmetil carbonato) de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina y de 8,09 mg (66,2 μmol) de DMAP en 10 ml de diclorometano mantenida en atmósfera de argón se añadieron una solución de 343 mg (~50 % de pureza; 883 μmol) de malonato de monobencilo en 4 ml de diclorometano y una solución de 182 mg (883 μmol) de DCC en 4 ml de diclorometano simultáneamente durante dos días a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 12 horas más. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida y la suspensión restante se filtró. El filtrado se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> a 97:3:0,01 --> 96:4:0,01) para dar 190 mg del producto deseado en forma de una espuma de color amarillo claro. MS (ISP): 1082,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,81 (t, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,40 (d, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 4,68 (dd, 1H), 5,68 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,25-7,41 (m, 10H).

55 B] Éster de fenilmetilo del ácido (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-11[[2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-4-O-[[fenilmetoxi]carbonil]-a-L-ribo-hexopiranosil]oxi]-15-etilhexadecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,13-trioxo-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-3-carboxílico; mezcla de diaestereoisómeros (IX-16)

60 A una solución de 56 mg (51,7 μmol) de VIII-16 en 3 ml de DMF seca mantenida en atmósfera de argón a 0 °C se añadieron 65 μl de una solución de t-butoxido potásico (1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó posteriormente con 2 ml de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se repartió entre éter dietílico y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 %. La fase orgánica se lavó tres veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se sometió a una purificación brusca por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> a 97:3:0,01 --> 96:4:0,01) y directamente se usó para la siguiente reacción. MS (ISP): 1082,4 (MH<sup>+</sup>).

65



C] Éster de fenilmetilo del ácido (3*R* o *S*, 3*aS*, 4*R* o *S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 11*S*, 12*R*, 15*R*, 15*aS*)-9-[[2-*O*-acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etilhexadecahidro-11-hidroxi-8-metoxi-4,6,8,10,12,15*a*-hexametil-2,5,13-trioxo-2*H*-furo[2,3-*c*] oxacictotradecin-3-carboxílico; mezcla de diaestereoisómeros (XI-16)

5 El producto de la etapa B del ejemplo 16 se disolvió en 4 ml de metanol contenía HCl al 3 %. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas y el disolvente se evaporó posteriormente. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> a 94:6:0,01 --> 93:7:0,01) para dar 15 mg del producto deseado (mezcla de diaestereoisómeros) en forma de una espuma. MS (ISP): 790,2 (MH<sup>+</sup>).

10 D] Éster de fenilmetilo del ácido (3*R* o *S*, 3*aS*, 4*R* o *S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 12*R*, 15*R*, 15*aS*)-9-[[2-*O*-acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etilhexadecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15*a*-hexametil-2,5,11,13-tetraoxo-2*H*-furo[2,3-*c*] oxacictotradecin-3-carboxílico; mezcla de diaestereoisómeros (XII-16)

15 15 mg (19,0 μmol) de XI-16, 24,4 mg (127,2 μmol) de EDC·HCl y 24,3 μl (341,8 μmol) de DMSO se disolvieron en 1,5 ml de diclorometano y se añadió una solución de 24,6 mg (127,2 μmol) de trifluoroacetato de piridinio en 0,5 ml de diclorometano durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> a 96:4:0,01 --> 94:6:0,01) para dar 12 mg del producto deseado (mezcla de diaestereoisómeros) en forma de una espuma. MS (ISP): 788,3 (MH<sup>+</sup>).

20 E] Éster de fenilmetilo del ácido (3*R* o *S*, 3*aS*, 4*R* o *S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 12*R*, 15*R*, 15*aS*)-15-etilhexadecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15*a*-hexametil-2,5,11,13-tetraoxo-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-2*H*-furo[2,3-*c*]oxacictotradecin-3-carboxílico (I-16)

25 El producto de la etapa D (XII-16; 13 mg, 14,8 mmol) se disolvió en 4 ml de metanol y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> a 95:5:0,01) para dar 2,5 mg del producto deseado en forma de un sólido incoloro como un diastereoisómero individual. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,79 (t, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,03-3,22 (m, 4H), 3,48-3,60 (m, 2H), 3,82 (c, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,25 (dd, 1H), 7,27-7,44 (m, 5H).

#### 35 Ejemplo 17:

Preparación de I-17, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[4-(dimetilamino)fenil]-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y de α-bromo-4-dietilaminoacetofenona. MS (ISP): 833,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,89 (t, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,22 (t, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,62 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 3,02 (c, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,42 (c, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,82 (c, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 5,50 (dd, 1H), 6,61 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

#### 45 Ejemplo 18:

Preparación del compuesto I-18 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-(1*H*-2,3-dihidroindol-1-il)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y de 1-(bromoacetil)-2,3-dihidro-1*H*-Indol. MS (ISP): 803,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,90 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,55-1,80 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,45-2,60 (m, 3H), 2,64 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,00-3,25 (m, 5H), 3,55 (m, 1H), 3,82 (c, 1H), 3,93 (c, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 5,50 (dd, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,17 (t, 2H), 8,22 (d, 1H).

#### 55 Ejemplo 19:

60 Preparación de (3*R* o *S*, 3*aS*, 4*R* o *S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 12*R*, 15*R*, 15*aS*)-15-Etiloctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15*a*-hexametil-3-[[2-[(3-piridinilcarbonil)amino]etil]tio]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-2*H*-furo[2,3-*c*]oxacictotradecin-2,5,11,13 (3*H*,6*H*,12*H*)-tetrona (I-19) compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(3-piridinilcarbonil)amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A] (10*E*)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-*O*-metil-eritromicina (V, esquema 1)

65 35,4 g (47,3 mmol) de claritromicina, 35,4 g (402,4 mmol) de carbonato de etileno y 32,7 g (236,7 mmol) de carbonato potásico disuelto en 200 ml de DMF seca se calentaron a 110 °C hasta que no permanecía material de

partida (~10 h). A continuación, la mezcla se enfrió a 50 °C y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se recogió en 1000 ml de éter dietílico. La fase orgánica se lavó dos veces con 400 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida hasta conseguir un volumen pequeño a partir del que precipitó el producto deseado. El filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 96:4:0,01). Se obtuvieron 25,2 g (73 %) del producto deseado V. MS (ISP): 730,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,90 (t, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,21 (d, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,34-2,46 (m, 2H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,96-4,07 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,01 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H).

B] 2',4"-dibenzoato de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina (VI-19), (esquema 1, fórmula VI)

A una solución de 16,9 g (23,2 mmol) de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina (V) en 150 ml de THF seco mantenida en atmósfera de argón se añadieron 2,83 g (23,2 mmol) de DMAP, 12,9 ml (92,7 mmol) de trietilamina y 20,97 g (92,7 mmol) de anhídrido benzoico. La reacción se agitó a 35 °C durante dos días. La mayor parte del disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 600 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con 200 ml NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % y con 200 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización a partir de una pequeña cantidad de acetato de etilo/hexano y las aguas madre se purificaron posteriormente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 97:3:0,01 → 95:5:0,01) para dar 15,4 g (71 %) del producto deseado VI-19. MS (ISP): 938,4 (MH<sup>+</sup>).

C] 2',4"-dibenzoato 12-(cloroacetato) de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina (VII-19), (esquema 2, fórmula VII)

Este compuesto se preparó a partir de 8,6 g (9,17 mmol) de VI-19 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la etapa A del ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 7,07 g (76 %) de VII-19 en forma de una espuma. MS (ISP): 1014,5 (MH<sup>+</sup>).

D] 2',4"-dibenzoato 12-[[[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]tio]acetato] de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina (VIII-19), (esquema 2, fórmula VIII)

A una solución de 5,8 g (5,7 mmol) de VII-19 en 100 ml de acetona se añadieron 0,938 ml (6,28 mmol) de DBU y una cantidad catalítica de yoduro sódico. Se añadieron 1,115 g (6,29 mmol) de 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)etanotiol en una porción y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mayor parte del disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron 150 ml de diclorometano agresivo. La fase orgánica se lavó dos veces con 70 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 5,68 g (86 %) de VIII-19 en forma de una espuma. MS (ISP): 1155,5 (MH<sup>+</sup>).

E] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-*xilo*-hexopiranosil]oxi]-11-[[4-O-benzoil-2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-α-L-*ribo*-hexopiranosil]oxi]-15-etildecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]tio]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,13(3H,6H)-triona; mezcla de diastereómeros; (IX-19), (esquema 2, fórmula IX)

A una solución enfriada con hielo de 2,0 g (1,73 mmol) de VIII-19 en 20 ml de DMF seca mantenida en atmósfera de argón se añadieron 2,16 ml de una solución de KO<sup>t</sup>Bu (1 M en THF). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y a continuación se repartió entre 150 ml de éter dietílico y 80 ml de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso (0,5 M). La fase orgánica se lavó dos veces con 80 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 % y una vez con 80 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto (1,91 g) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ISP): 1155,6 (MH<sup>+</sup>).

F] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-*xilo*-hexopiranosil]oxi]-15-etildecahidro-11-hidroxi-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]tio]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,13(3H,6H)-triona; mezcla de diastereómeros; (XI-19), (esquema 2, fórmula XI).

1,90 g (1,64 mmol) de IX-19 se disolvieron en 100 ml de metanol que contenía HCl al 3 %. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas, se evaporó y se secó a alto vacío. La sal de clorhidrato en bruto se suspendió en 20,0 ml de THF y se añadieron 12,0 ml de N-etildiisopropilamina y 1,08 g (4,92 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo. La reacción se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación, se añadieron 70 ml de diclorometano y la fase orgánica se lavó con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, 50 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 1,06 g (72,2 %) de XI-19 en forma de una espuma. MS (ISP): 893,2 (MH<sup>+</sup>).

G] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etildecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]tio]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,13(3H,6H,12H)-tetrona; mezcla de diastereómeros; (XLIII-19), (esquema 11, fórmula XLIII).

Este compuesto se preparó a partir de 1,06 g (1,19 mmol) de XI-19 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la etapa E del ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 0,87 g (82 %) de XLIII-19 en forma de una espuma. MS (ISP): 891,4 (MH<sup>+</sup>).

H] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[(2-aminoetil)tio]-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etiloctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13 (3H,6H,12H)-tetrona (XLV-19) (esquema 11, fórmula XLV)

A una solución de 150 mg (0,168 mmol) XII-19 en 5 ml de diclorometano se añadieron 1,0 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 25 ml de diclorometano y la fase orgánica se lavó una vez con 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto (112 mg) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ISP): 791,2 (MH<sup>+</sup>) 396,2 ([MH<sub>2</sub>]<sup>++</sup>).

I] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etiloctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[(3-piridinilcarbonil)amino]etil]tio]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (XII-19) (esquema 11, fórmula XII)

A una solución de 112 mg (~0,14 mmol) de XLV-19 en bruto en 15 ml de diclorometano mantenida en atmósfera de argón se añadieron 58,2 μl (0,42 mmol) de trietilamina y 27,4 mg (0,154 mmol) de cloruro de 3-piridinacarbonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no permanecía material de partida (~ dos horas). La fase orgánica se lavó con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 100 mg (90 %) de XII-19 en forma de una espuma. MS (ISP): 896,2 (MH<sup>+</sup>), 448,6 ([MH<sub>2</sub>]<sup>++</sup>).

K] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-Etiloctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[(3-piridinilcarbonil)amino]etil]tio]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13 (3H,6H,12H)-tetrona (I-19) (esquema 11, fórmula Ik)

100 mg (112 μmol) XII-19 se disolvieron en 5 ml de metanol y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 95:5:0,01) para dar 44 mg (50 %) de I-19 en forma de un diastereoisómero individual. MS (ISP): 792,2 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,87 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,64-1,80 (m, 3H), 1,87-1,99 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,56 (d, 1H), 2,57-2,65 (m, 1H), 2,91-3,01 (m, 1H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,17 (dd, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,63-3,74 (m, 1H), 3,84 (q 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,28-4,33 (m, 2H), 5,31 (dd, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,65-7,73 (s, a, 1H), 8,19-8,26 (m, 1H), 8,66-8,72 (m, 1H), 9,14-9,18 (m, 1H).

#### Ejemplo 20

Preparación de I-20, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en las etapas I-K del ejemplo 19 partiendo de XLV-19 y cloruro de 2,1,3-benzoxadiazol-5-carbonilo. MS (ISP): (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,87 (t, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,63-1,81 (m, 3H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,89-3,11 (m, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,33-3,57 m, 3H), 3,64-3,76 (m, 1H), 3,82 (c, 1H), 4,13-4,22 (m, 2H), 4,24-4,30 (m, 2H), 5,29 (dd, 1H), 7,83-7,91 (m, 2H), 7,94-7,99 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H).

#### Ejemplo 21

Preparación de I-21, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[[[5-(2-piridinil)tien-2-il]sulfonil]amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito las etapas I-K del ejemplo 19 partiendo de XLV-19 y cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo. MS (ISP): (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,86 (t, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,25(d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,41-2,51 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,98-

3,25 (m, 4H), 3,45-3,61 (m, 4H), 3,83 (c, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 5,21 (dd, 1H), 6,00-6,06 (m, a, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 8,55-8,59 (m, 1H).

#### Ejemplo 22

5 Preparación de I-22, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil]amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

10 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito en las etapas I-K del ejemplo 19 partiendo de XLV-19 y cloruro de 2,1,3-benzoxadiazol-5-sulfonilo. MS (ISP): 867,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,87 (t, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,95-3,22 (m, 4H); 3,53-3,63 (m, 3H), 3,83 (c, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 6,13 (s, a, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 8,03-8,10 (m, 2H).

#### Ejemplo 23:

15 Preparación del compuesto I-23 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [3-(4-cianofenil)prop-2-inil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

20 A) (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tri-desoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etildecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[propin-2-il]tio-2H-furo[2,3-c]oxacictetradecin-2,5,11,13 (3H,6H,12H)-tetrona (XVII-23, X = CH<sub>2</sub>C=C, Q = H)

25 El compuesto XVII-23 se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y bromuro de propargilo, pero sin desprotección con metanol. MS (ISP): 724,4 (MH<sup>+</sup>).

30 B) (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tri-desoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-3-[[4-cianofenil]prop-2-inil]-tio-15-etildecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxacictetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (XVIII-23)

35 Una solución de 50 mg (69 μmol) de XVII-23, en 1,5 ml de acetonitrilo y 0,04 ml de trietilamina se trató con 1 mg de yoduro de cobre (I), 3,0 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y 16 mg de 4-yodobenzonitrilo durante 24 h a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de diclorometano, se lavó con 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, 20 ml de salmuera y se evaporó. Se obtuvieron 55 mg (96 %) de XVIII-23 en bruto y se usó directamente para la siguiente etapa. MS (ISP): 825,2 (MH<sup>+</sup>).

40 La desprotección de XVIII-23 se realizó tal como se ha descrito en el ejemplo 1G para dar el producto I-23 en forma de un sólido incoloro como un diastereómero individual. MS (ISP): 783,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,87 (t, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,55-1,80 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 2,58 (s ancho, 6H), 2,65 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,25 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,84 (c, 1H), 4,03 (d, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,59 (s, 1H), 5,45 (dd, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,13 (d, 2H).

#### Ejemplo 24:

45 Preparación del compuesto I-24 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[[fenilmetil] amino]sulfonil]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y N-(fenilmetil)-etenosulfonamida. MS (ISP): 841,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,86 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,60-1,80 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,58 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,90-3,25 (m, 6H), 3,35-3,60 (m, 4H), 3,82 (c, 1H), 4,20-4,35 (m, 4H), 5,38 (dd, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H).

#### Ejemplo 25:

55 Preparación del compuesto I-25 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-(8-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

60 A) (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[(3-nitro-2-piridinil)ditio]-2H-furo[2,3-c]oxacictetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona; mezcla de diastereómeros (XV-25).

65 El compuesto XV-25 se preparó de acuerdo con el ejemplo 3, etapa A por tratamiento del compuesto XIV-1 con cloruro de 3-nitro-2-piridinasulfenilo. MS (ISP): 858,1 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico:

1,01 (t, 3H), 1,03 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,55-1,75 (m, 2H), 1,78 (d, 3H), 2,27 (s ancho, 6H), 2,59 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,05- 3,15 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,78 (m, 1H), 5,82 (dd, 0,6 H), 5,92 (dd, 0,4H), 7,33 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,85 (d, 1H).

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-25 y 2-bromo-N-8-quinolil-acetamida. MS (ISP): 847,6 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,93 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,60-1,80 (m, 3H), 1,78 (d, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,50 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,01 (c, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,44-3,62 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,38 (s, 1H), 5,46 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,75-8,85 (m, 2H), 10,56 (s. ancho, 1H).

#### Ejemplo 26:

15 Preparación del compuesto de fórmula I-26, en la que R<sup>1</sup> es [2-(5-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-cloro-N-(quinolin-5-il)acetamida. MS (ISP): 828,5 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,91 (t, 3H), 1,05 (2d, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,56(s, 3H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,61 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,20 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,84 (c, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,12-4,36 (m, 2H), 1H), 4,44 (s, 1H), 5,40 (dd, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,90-8,10 (m, 2H), 8,42 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), 9,50 (s, ancho, 1H).

#### Ejemplo 27

25 Preparación de (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-Etiloctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[(3-quinolinilcarbonil)amino]etil]tio]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-27) compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(3-quinolinilcarbonil)amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

30 A) (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etiloctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[(3-quinolinilcarbonil)amino]etil]tio]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (XII-27) (esquema 11, fórmula XII)

35 A una solución de 21,9 mg (0,126 mmol) de ácido 3-quinolinacarboxílico, 69,1 mg (0,133 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxtirpirrolidinofosfonio y 65 µl de N-etildisopropilamina en 5 ml de diclorometano se añadieron después de 10 minutos 100 mg (0,126 mmol) de XLV-19 en bruto. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente hasta que no permanecía material de partida (~ 6 horas). La fase orgánica se lavó con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 97 mg (81 %) de XII-27 en forma de una espuma.

45 B) (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-Etiloctahidro-8-metoxi-4,6, 8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[(3-quinolinilcarbonil)amino]etil]tio]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-27) (esquema 11, fórmula Ik)

50 97 mg (103 µmol) de XII-27 se disolvieron en 5 ml de metanol y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 23 mg (27 %) de I-27 en forma de un diastereoisómero individual. MS (ISP): 842,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,86 (t, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,45-2,61 (m, 3H), 2,98-3,10 (m, 2H), 3,12-3,21 (m, 2H), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,68-3,85 (m, 3H), 4,12 (d, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,31 (s, 1H), 5,31 (dd, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,72-7,80 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, a, 1H), 7,89-7,93 (m, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,42 (m, 1H).

#### Ejemplo 28

Preparación de I-28, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[[[5-(dimetilamino)-1-naftalenil]sulfonyl]amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

60 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito en las etapas I-K del ejemplo 19 partiendo de XLV-19 y cloruro de 5-(dimetilamino)-1-naftalenilsulfonylo. MS (ISP): 918,1 (M-H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,86 (t, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,42-2,62 (m, 3H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,88 (s, 6H), 2,98-2,12 (m, 3H), 3,19 (dd, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,82 (c, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 5,21 (dd, 1H), 6,03 (a, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,52 (d, 1H).

65

Ejemplo 29

Preparación de I-29, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[[8-quinolinil)sulfonil]amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito en las etapas I-K del ejemplo 19 partiendo de XLV-19 y cloruro de 8-quinolinasulfonilo. MS (ISP): 876,3 (M-H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,85 (t, 3H), 1,00 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,62-1,78 (m, 3H), 1,79-1,90 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,41-2,57 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,73-2,89 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,29-3,37 (m, 2H), 3,47 (s, a, 1H), 3,513,61 (m, 1H), 3,83 (c, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 5,27 (dd, 1H), 6,71 (dd, a, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 8,00-8,07 (m, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H), 8,41-8,47 (m, 1H), 9,05-9,11 (m, 1H).

Ejemplo 30

15 Preparación de I-30, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[[1,3-benzodioxol-5-il)metil]amino]-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y N-(1,3-benzodioxol-5-il)metil-2-cloro-acetamida. MS (ISP): 835,32 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 31

25 Preparación de I-31, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(2-furanilmetil)amino]-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-cloro-N-(2-furanilmetil)-acetamida. MS (ISP): 781,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 32

30 Preparación de I-32, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(2-piridinilmetil)amino]-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-cloro-N-(2-piridinilmetil)-acetamida. MS (ISP): 882,36 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 33

40 Preparación de I-33, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(5-metil-3-isoxazolil)amino]-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-cloro-N-(5-metil-3-isoxazolil)-acetamida. MS (ISP): 782,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 34

50 Preparación de I-34, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(2-benzotiazolilmetil)amino]-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y N-(2-benzotiazolilmetil)-2-cloro-acetamida. MS (ISP): 848,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 35

55 Preparación de I-35, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

60 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-cloro-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-acetamida. MS (ISP): 781,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 36:

65 Preparación de compuesto de fórmula I-36, en la que R<sup>1</sup> es [3-(5-quinolinilamino)-3-oxopropil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y N-5-quinolinil-2-propenamida. MS (ISP): 842,2 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,84 (t, 3H), 1,10 (1d, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,58 (s, 1H), 2,90-3,25 (m, 7H), 3,40-3,60 (m, 3H), 3,79 (c, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 1H), 4,35(s, 1H), 5,27 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,90 (s ancho, 1H).

#### Ejemplo 37:

Preparación del compuesto I-37 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-(2-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-cloro-N-2-quinolinil-acetamida. MS (ISP): 828,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,95 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,40-2,60 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,00-3,25 (m, 4H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,62 (d, 1H), 3,85 (c, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,43 (s, 1H), 5,43 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,41 (s ancho, 1H).

#### Ejemplo 38:

Preparación del compuesto I-38 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-(6-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-cloro-N-6-quinolinil-acetamida. MS (ISP): 828,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,89 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,40-2,70 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,05-3,25 (m, 4H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,58 (d, 1H), 3,87 (c, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,30-4,40 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,54 (s ancho, 1H).

#### Ejemplo 39:

Preparación del compuesto I-39 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-(3-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-cloro-N-3-quinolinil-acetamida. MS (ISP): 828,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,92 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,53 (s, 1H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,05-3,25 (m, 3H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,86 (c, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,30-4,45 (m, 3H), 5,30 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,62(m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,01 (m, 1H), 9,18 (m, 1H), 9,69 (s ancho, 1H).

#### Ejemplo 40:

Preparación del compuesto I-40 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-(5-isoquinolinilamino)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-cloro-N-5-isoquinolinil-acetamida. MS (ISP): 828,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,91 (t, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,53 (s, 1H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,45-3,60 (m, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,87 (c, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 5,42 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,82(d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,54 (s ancho, 1H).

#### Ejemplo 41:

Preparación del compuesto I-41 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [3-(6-quinolinilamino)-3-oxopropil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y N-6-quinolinil-2-propenamida. MS (ISP): 842,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,85 (t, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,90-3,20 (m, 6H), 3,40-3,55 (m, 3H), 3,82 (c, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 5,32 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,72(dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,77 (s ancho, 1H), 9,54 (m, 1H).

Ejemplo 42:

Preparación de I-42 compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [3-(3-quinolinilamino)-3-oxopropil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

5

A] N-3-quinolinil-2-propenamida

Se añadieron 0,39 g (3,81 mmol) de trietilamina a una suspensión de 0,5 g (3,47 mmol) de 3-aminoquinolina en 5 ml de acetona. Se añadieron 0,35 g (3,81 mmol) de cloruro del ácido acrílico gota a gota a la suspensión a 0 °C. La suspensión de color amarillo se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 3 % y se extrajo dos veces con 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 25 ml de agua, 25 ml de salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró a presión reducida. El material cristalino se trituró con 10 ml de acetato de etilo. Se aislaron 0,354 g (51,5 %) de un producto de color beige por filtración y se secó a temperatura ambiente al vacío. MS (ISP): 199,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 5,85 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 7,56-7,70 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,79 (m, 1H), 8,95 (m, 1H).

10

15

B] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y N-3-quinolinil-2-propenamida. MS (ISP): 842,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,85 (t, 3H), 0,90 (s, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,85-3,20 (m, 6H), 3,40-3,55 (m, 3H), 3,81 (c, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,38 (s, 1H), 5,32 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,91 (s ancho, 1H).

20

Ejemplo 43

Preparación de (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-Etiloctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[(3-piridinilcarbonyl)amino]etil]sulfonil]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecín-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-43) compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(3-piridinilcarbonyl)amino]etil]sulfonilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

25

A] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etildecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonyl]amino]etil]sulfonil]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecín-2,5,13(3H,6H,12H)-tetrona; mezcla de diastereómeros; (XLIV-43), (esquema 11, fórmula XLIV).

30

A una solución de 150 mg (0,168 mmol) de XLIII-19 en 5 ml de diclorometano a 0 °C se añadieron 247 mg (2,94 mmol) bicarbonato sódico y 363 mg (1,47 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 días. Se añadieron 5 ml de una solución acuosa de piro-sulfito sódico y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. El pH de la solución se ajustó a pH 9 con carbonato sódico acuoso saturado y se extrajo dos veces con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 3 %, 10 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar 148 mg de un sólido de color amarillo claro. MS (ISP): 923,3 (MH<sup>+</sup>).

35

40

B] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[(2-aminoetil)sulfonil]-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etiloctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecín-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (XLV-43) (esquema 11, fórmula XLV, p = 2)

45

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la etapa H del ejemplo 19 partiendo de XLIV-43. MS (ISP): 823,2 (MH<sup>+</sup>) 412,5 ([MH<sub>2</sub>]<sup>++</sup>).

C] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etiloctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[(3-piridinilcarbonyl)amino]etil]sulfonil]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecín-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (XII-43) (esquema 11, fórmula XII)

50

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la etapa I del ejemplo 19 partiendo de XLV-43 y cloruro de 3-piridinacarbonilo. MS (ISP): 928,3 (MH<sup>+</sup>).

55

D] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-Etiloctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[(3-piridinilcarbonyl)amino]etil]sulfonil]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecín-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-43) (esquema 11, fórmula Ik).

60

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la etapa K del ejemplo 19. MS (ISP): 824,5 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,87 (t, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,87 (c, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,93 (s, 1H), 5,62 (dd, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,65 (dd, a, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 8,68-8,73 (m, 1H), 9,00-9,06 (m, 1H).

65



Ejemplo 44

Preparación de I-44, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)amino]etil] sulfonilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en las etapas B-D del ejemplo 43 partiendo de XLV-43 y cloruro de 2,1,3-benzoxadiazol-5-carbonilo. MS (ISP): 865,5 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,88 (t, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,87 (c, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 5,62 (dd, 1H), 7,80 (dd, a, 1H), 7,84-7,94 (m, 2H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 45

Preparación de I-45, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[2,4-dimetoxifenil]-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 2-bromo-1-(2,4-dimetoxifenil)-etanon. MS (ISP): 822,38 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 46

Preparación de (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]etil]tio]-15-etilactahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacictetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-46) compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A) (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-3-[[2-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]etil]tio]-15-etilactahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxacictetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (XII-46).

A una solución de 130 mg (~0,16 mmol) de XLV-19 en bruto y 75 μl (0,54 mmol) de trietilamina en 20 ml de acetonitrilo se añadieron 33,8 mg (0,25 mmol) de 6-cloro-3-piridinacarbonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 36 horas. Se añadieron 50 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 81 mg (55 %) de XII-46 en forma de una espuma. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,83 (t, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,72 (s, 3H), 3,71 (c, 1H), 4,56 (d, 1H), 5,04 (dd, 1H), 5,29 (dd, 1H), 6,20 (s, a, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,39-7,61 (m, 4H), 7,99-8,07 (m, 2H), 8,35 (d, 1H).

B) (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]etil]tio]-15-etilactahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-2H-furo[2,3-c]oxacictetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (I-46).

El producto de la etapa A (23 mg, 0,027 mmol) se disolvió en 5 ml de metanol y se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 44 mg (62 %) de I-46 en forma de un diastereoisómero individual. MS (ISP): 789,5 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,87 (t, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,64-1,84 (m, 3H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,41-2,51 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,02-3,13 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,48 (s, a, 1H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,47-3,91 (m, 3H), 4,24-4,30 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 6,22 (s, a, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H).

Ejemplo 47

Preparación de I-47, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(6-quinolinilcarbonil)amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito en las etapas A-B del ejemplo 27 partiendo de XLV-19 y de ácido 6-quinolinacarbónico. MS (ISP): 842,5 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,86 (t, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 3,82 (c, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 5,33 (dd, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,69 (dd, a, 1H), 8,09-8,29 (m, 3H), 8,45 (s, 1H), 8,93-8,99 (m, 1H).

Ejemplo 48

Preparación de I-48, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[[[6-(1H-imidazol-1-il)-3-piridinil]carbonil]amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito en las etapas A-B del ejemplo 27 partiendo de XLV-19 y del ácido 6-(1*H*-imidazol-1-il)-3-piridinacarboxílico. MS (ISP): 858,6 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 49

5 Preparación de I-49, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(8-quinolinilcarbonil)amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

10 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito en las etapas A-B del ejemplo 27 partiendo de XLV-19 y ácido 8-quinolinacarboxílico. MS (ISP): 842,5 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,86 (t, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,41-2,51 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,00-3,21 (m, 4H), 3,27-3,36 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,84 (c, 1H), 3,89-4,06 (m, 2H), 4,23 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,37 (s, 1H), 5,49 (dd, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 9,02 (dd, 1H), 11,51 (dd, a, 1H).

#### Ejemplo 50

20 Preparación de I-50, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[[[6-(1*H*-pirazol-1-il)-3-piridinil]carbonil]amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito en las etapas A-B del ejemplo 27 partiendo de XLV-19 y ácido 6-(1*H*-pirazol-1-il)-3-piridinacarboxílico. MS (ISP): 858,6 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,88 (t, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 2H), 3,19 (dd, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,49-3,58 (m, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 3,84 (c, 1H), 4,16-4,27 (m, 2H), 4,28-4,34 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,77 (s, a, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,03 (d, 1H).

#### Ejemplo 51

30 Preparación de I-51, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es (2-[(1*H*-purin-6-il)amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

35 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito en las etapas A-B del ejemplo 46 partiendo de XLV-19 y 6-cloro-1*H*-purina. MS (ISP): 805,6 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,87 (t, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 2H), 2,77 (s, a, 3H), 3,02-3,16 (m, 3H), 3,19 (dd, 1H), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,84 (c, 1H), 3,90-4,04 (m, a, 1H), 4,15-4,26 (m, a, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,39 (s, a, 1H), 5,37 (dd, 1H), 6,67 (s, a, 1H), 7,89 (s, a, 1H), 8,40 (s, a, 1H).

#### Ejemplo 52

40 Preparación de I-52, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[(6-bromo-2-metil-quinazolin-4-il)amino]etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

45 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito en las etapas A-B del ejemplo 46 partiendo de XLV-19 y 7-bromo-4-cloro-2-metil-quinazolina (documento de patente WO0220488) con la única diferencia de que la reacción se realizó a temperatura ambiente. MS (ISP): 909,5 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), solamente señales de diagnóstico: 0,86 (t, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,61-2,68 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,19 (dd, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,44-3,52 (s, a, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,34-4,44 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 7,11 (dd, a, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,88-7,96 (m, 2H).

#### Ejemplo 53

55 Preparación de I-53, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[[2'-metoxi-(1,1'-bifenil)-2-il]amino]-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y N-[2'-metoxi-(1,1'-bifenil)-2-il]-2-cloro-acetamida. MS (ISP): 883,7 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 54

60 Preparación de I-54, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-benzo[b]tien-3-il-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y 1-benzo[b]tien-3-il-2-bromoetana. MS (ISP): 818,6 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 55

Preparación de I-55, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-(3,4-dimetilfenilamino)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 4 partiendo de XV-3 y N-(3,4-dimetilfenil)-2-cloro-acetamida. MS (ISP): 805,69 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 56:

Preparación del compuesto I-56 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [2-[6-amino-9H-purin-9-il]etil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A] 9-(2-Yodoetil)-6-amino-9H-purina

Una suspensión de 1 g (5 mmol) de 9-(2-cloroetil)-6-amino-9H-purina (Journal of Heterocyclic Chemistry 1994, 31 (2), 375-376) y 0,84 g de yoduro potásico en 40 ml de n-butanol se calentó a reflujo durante 27 horas en una atmósfera de argón. El N-butanol se retiró al vacío y el residuo sólido se suspendió en 40 ml de agua y la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con 40 ml de agua y se secó a temperatura ambiente al vacío. Rendimiento: 0,67 g (45,8 %). MS (ISP): 290,0 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,69 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 7,25 (s ancho, 2 H), 8,15 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

B] (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-3-metilditio-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona; (XV-56).

A una solución del compuesto XIV-1 (0,225 g, 0,273 mmol) en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente se añadió tetrafluoroborato de dimetil(metil)io sulfonio (0,107 g, 0,546 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió ácido tioglicólico (0,075 g, 0,82 mmol) a la mezcla de color marrón oscuro y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se recogió con 20 ml de diclorometano y se lavó dos veces con 25 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, una vez con 25 ml de agua, 25 ml de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó 0,19 g (94 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro. MS (ISP): 750,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,90 (t, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,55-1,75 (m, 2H), 1,78 (d, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,59 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,98-3,15 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 4,06 (d, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,74 (dd, 1H), 5,21 (dd, 1H).

El compuesto del título se obtuvo a partir de 9-(2-yodoetil)-6-amino-9H-purina y XV-56 de acuerdo con el ejemplo 4. MS (ISP): 823,2 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,89 (t, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,77 (d, 3H), 1,86-2,00 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,38 (s, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,00-3,25 (m, 3H), 3,45-3,65 (m, 3H), 4,09 (d, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 5,29 (dd, 1H), 5,53 (s ancho, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 57:

Preparación del compuesto I-57 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [3-[6-amino-9H-purin-9-il]propil]sulfonilo, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

A] Preparación de (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-3-[[2-[6-acetamido-9H-purin-9-il]propil]tio-9-[[2-O-acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-15-etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (XVIII-57)

100 mg (0,12 mmol) del sulfuro XII-13 se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se trató con 50 μl (0,48 mmol) de anhídrido del ácido acético y 70 μl (0,48 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 115 horas a temperatura ambiente. Después de dilución con 25 ml de diclorometano, la mezcla se lavó dos veces con 25 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, una vez con 25 ml de agua y con 25 ml de salmuera. La evaporación proporcionó 108 mg (98 %) de XVIII-57 en forma de una espuma de color amarillo claro. MS (ISP): 903,3 (MH<sup>+</sup>).

B] Preparación de (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-9-[[2-O-acetil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-3-[[2-[6-acetamido-9H-purin-9-il]propil]sulfonil-15-Etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2H-furo[2,3-c]oxacicotetradecin-2,5,11,13(3H,6H,12H)-tetrona (XXXVIII-57)

55 mg (0,06 mmol) del compuesto XVIII-57 acetamida disuelto en 5 ml de diclorometano se trataron con 51 mg (0,21 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico y 35 mg de hidrogenocarbonato sódico a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron 5 ml de una solución acuosa de piro-sulfato sódico al 10 % y el sistema de dos fases se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la solución se ajustó a pH 9 con solución saturada de carbonato sódico y se extrajo dos

veces con 25 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 25 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 3 %, 25 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar 54 mg (96 %) de XXXVIII-57 en forma de una espuma de color amarillo claro. MS (ISP): 937,4 (MH<sup>+</sup>).

- 5 El compuesto del título se preparó por tratamiento de 54 mg de XXXVIII-57 en bruto con una solución de amoniaco al 5 % en metanol a temperatura ambiente durante 48 h. La evaporación del disolvente y la cromatografía del residuo con diclorometano/metanol/amoniaco a 90:10:1 proporcionaron 28 mg (55 %) de I-59 en forma de un sólido incoloro. MS (ISP): 853,4 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,91 (t, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,86-2,00 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,40-2,60 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,95-3,25 (m, 3H), 3,48-3,70 (m, 3H), 4,05 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,43 (t, 1H), 5,46 (dd, 1H), 5,56 (s ancho, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

#### Ejemplo 58:

- 15 Preparación del compuesto I-58 de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [3-[6-amino-9H-purin-9-il]propil]sulfonilo, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto XVIII-57 de acuerdo con el ejemplo 59, etapas A y B con la única diferencia de que la etapa de oxidación se realizó con 10 equivalentes de ácido m-cloroperbenzoico. MS (ISP): 869,3 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solamente señales de diagnóstico: 0,94 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,77 (d, 3H), 1,86-2,00 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,40-2,70 (m, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,66(s, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 3H), 3,35-3,70 (m, 3H), 4,09 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,40-4,55 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,51 (s ancho, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,35(s, 1H).

#### Ejemplo 59

- Preparación de (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-Etilhexadecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,11,13-tetraoxo-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-N-[2-(2-piridinil)etil]-2H-furo [2,3-c] oxacicotetradecin-3-carboxamida (I-59) compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es [[2-(2-piridinil)etil]amino]carbonilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

#### A) Éster de fenilmetilo del ácido 3-oxo-3-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-propanoico

- A una solución enfriada con hielo de 2,0 g (10,3 mmol) de malonato de monobencilo en 20 ml de diclorometano mantenida en atmósfera de argón se añadieron 2,37 g (12,36 mmol) de EDC·HCl y 3,7 g de DMAP seguido de 1,27 g (10,4 mmol) de 2-piridinetanoamina. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % y dos veces con 20 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 1,9 g (62 %) del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. MS (ISP): 299,2 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,97-3,03 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,60-3,75 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 5H), 7,52 (s, a, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 8,50-8,56 (m, 1H).

#### B) Ácido 3-oxo-3-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-propanoico

- 900 mg (3,03 mmol) de éster de fenilmetilo del ácido 3-oxo-3-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-propanoico se disolvieron en 25 ml de THF y se añadieron 15 mg de paladio sobre carbono (10 %). La reacción se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno usando un globo durante 10 horas. La mezcla se filtró a través de dicalite. Los sólidos se lavaron con THF y metanol. El filtrado combinado se evaporó y se secó a alto vacío. El producto en bruto (300 mg) se usó sin purificación adicional para la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,82-2,90 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 1H), 8,16-8,24 (m, a, 1H), 8,47-8,51 (m, H).

#### C) 2',4"-dibenzoato 12-[[[[2-(2-piridinil)etil]amino]carbonil]acetato] de (10E)-10,11-dideshidro-11-desoxi-6-O-metil-eritromicina (VIII-59)

- 300 mg (1,44 mmol) de ácido 3-oxo-3-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-propanoico, 450 mg (0,48 mmol) del compuesto VI-19 y 18 mg (0,15 mmol) de DMAP se suspendieron en 10 ml de diclorometano. Una solución de 300 mg (1,45 mmol) de DCC en 5 ml de diclorometano se añadieron gota a gota durante un periodo de 4 horas. La reacción se agitó durante otras 4 horas a temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo dos veces con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 449 mg (83 %) del compuesto deseado. MS (ISP): 1128,6 (MH<sup>+</sup>), 565,4 ([MH<sub>2</sub>]<sup>++</sup>).

- D) (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-11-[[4-O-benzoil-2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-α-L-ribo-hexopiranosil]oxi]-15-etilhexadecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,13-trioxo-N-[2-(2-piridinil)etil]-2H-furo[2,3-c]

oxaciclodecín-3-carboxamida (IX-59)

5 A una solución enfriada con hielo de 250 mg (0,22 mmol) del compuesto VIII-59 en 5 ml de THF seco mantenida en atmósfera de argón se añadieron 0,28 ml (0,28 mmol) de una solución de KO<sup>t</sup>Bu en THF (1 M). La reacción se agitó a 0 °C durante dos horas. La mezcla se diluyó con 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó dos veces con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso, 10 ml de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 160 mg (64 %) del compuesto deseado. MS (ISP): 1128,6 (MH<sup>+</sup>), 565,3 ([MH<sub>2</sub>]<sup>++</sup>).

10 E] (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-*xilo*-hexopiranosil]oxil]-15-etilhexadecahidro-11-hidroxi-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,13-trioxo-N-[2-(2-piridinil)etil]-2H-furo[2,3-c]oxaciclodecín-3-carboxamida (XI-59)

15 A una solución de 165 mg (0,146 mmol) del compuesto IX-59 en 5 ml de etanol se añadieron 1,54 ml de HCl 2 N. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 24 horas. A continuación, se añadieron 1,54 ml de NaOH 2 N seguido de 20 ml de agua y la solución se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 66 mg (52 %) del compuesto deseado. MS (ISP): 866,6 (MH<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,71 (d, 3H), 0,82 (t, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,29 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,90-3,06 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 3,19-3,26 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,64-3,81 (m, 3H), 3,87 (d, 1H), 4,66 (d, a, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,99 (dd, 1H), 6,83 (dd, a, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,51-7,64 (m, 2H), 8,02-8,09 (m, 2H), 8,50-8,56 (m, 1H).

20 F] (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-Benzoil-3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-*xilo*-hexopiranosil]oxil]-15-etilhexadecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,11,13-tetraoxo-N-[2-(2-piridinil)etil]-2H-furo[2,3-c]oxaciclodecín-3-carboxamida (XII-59)

25 Este compuesto se preparó a partir de 30 mg (0,035 mmol) de XI-59 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la etapa E del ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> a 98:2:0,01) para dar 23 mg (78 %) de XII-59 en forma de una mezcla de isómeros. MS (ISP): 864,5 (MH<sup>+</sup>).

30 G] (3R o S, 3aS, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-Etilhexadecahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-2,5,11,13-tetraoxo-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-*xilo*-hexopiranosil]oxil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-2H-furo[2,3-c]oxaciclodecín-3-carboxamida (I-59)

35 El producto de la etapa F (23 mg, 0,027 mmol) se disolvió en 5 ml de metanol y se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por HPLC RP-C18 con un gradiente de acetonitrilo en agua de un 10 a un 50 %/ácido fórmico a 99,9:0,1. MS (ISP): 760,5 (MH<sup>+</sup>).

#### 40 Ejemplo 60

Preparación de I-60, compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> [[2-(3-piridinil)etil] amino]carbonilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno.

45 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito en las etapas A-G del ejemplo 59 partiendo de malonato de monobencilo, 3-piridinetanoamina y VI-19. MS (ISP): 760,5 (MH<sup>+</sup>).

#### 50 Ejemplo A

Los comprimidos de la siguiente composición se preparan de la forma habitual:

	mg/comprimido
Sustancia activa	500-1000
Lactosa	
Almidón de maíz	
Celulosa microcristalina	
Estearato de magnesio	
Peso del comprimido	1000-1500

## ES 2 498 967 T3

### Ejemplo B

Se preparan cápsulas de la siguiente composición:

	mg/cápsula
Sustancia activa	500-1000
Lactosa	
Almidón de maíz	
Talco	
Peso del relleno de la cápsula	1000-1500

- 5 La sustancia activa, lactosa y almidón de maíz se mezclan en primer lugar en una mezcladora y a continuación en una máquina trituradora. La mezcla se devuelve a la mezcladora, el talco se añade a la misma y se mezcla a fondo. La mezcla se carga en cápsulas de gelatina dura con una máquina.

### 10 Ejemplo C

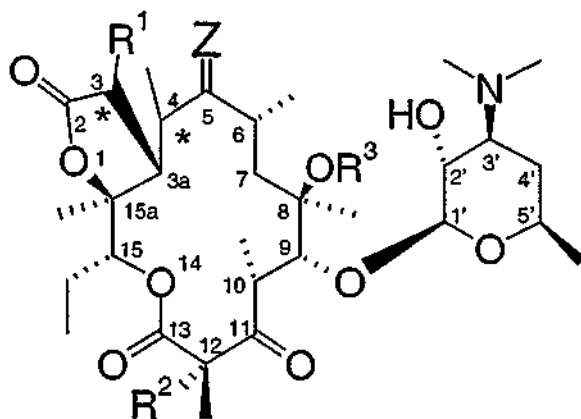
Se preparan supositorios de la siguiente composición:

	mg/sup.
Sustancia activa	500
Masa del supositorio	
Total	1300

- 15 La masa del supositorio se funde en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45 °C. A continuación, la sustancia activa finamente pulverizada se añade a la misma y se agita hasta que se ha dispersado completamente. La mezcla se vierte en moldes de supositorio de tamaño adecuado, se deja enfriar, a continuación un supositorio se retira de los moldes y se envasa individualmente en papel de seda o lámina metálica.

REIVINDICACIONES

1. Antibióticos macrólidos de fórmula general



5

en la que

10

R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano o un resto -Y-X-Q;  
 Y es S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>O CH<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub> o CO;  
 X es un enlace o un grupo lineal con hasta 9 átomos que consisten en C, N, O y/o S, de los cuales hasta 2 átomos pueden ser N, un átomo puede ser O o S, un átomo de carbono puede aparecer como un grupo CO, un 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-;

15

Q es hidrógeno, alquilo, heterociclilo o arilo, grupos heterociclilo y arilo que pueden estar sustituidos adicionalmente;

20

R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor;  
 R<sup>3</sup> es metilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-R<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH=CH-R<sup>5</sup> o -CH<sub>2</sub>C≡C-R<sup>5</sup>;  
 R<sup>5</sup> es heterociclilo o arilo, grupos heterociclilo y arilo que pueden estar sustituidos adicionalmente;  
 Z es O o NOR<sup>4</sup>;

25

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo, heterociclilo, arilo, heterociclil alquilo o aralquilo;  
 \* indica un centro quiral que está en la forma (R) o (S), es decir, que incluye mezclas diastereoméricas y formas estereoméricas separadas,

30

y sales de adición ácida o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas que se pueden escindir *in vivo*, con la condición de que no simultáneamente R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es O cuando simultáneamente

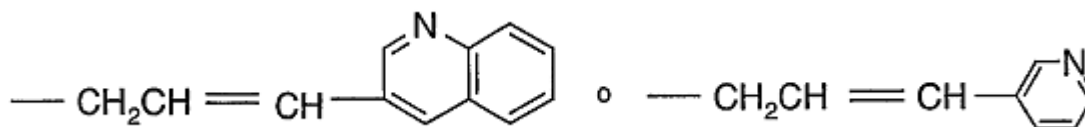
35

R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, -S(L)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)(L)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>(L)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>;  
 L representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;  
 m es 0 o 1;  
 n es 1, 2, 3 o 4;  
 n' es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 Z<sup>1</sup> es O, S o NH; y  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, heterociclilo o arilo; grupos heterociclilo y arilo que pueden estar sustituidos adicionalmente.

40

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R<sup>3</sup> es metilo.

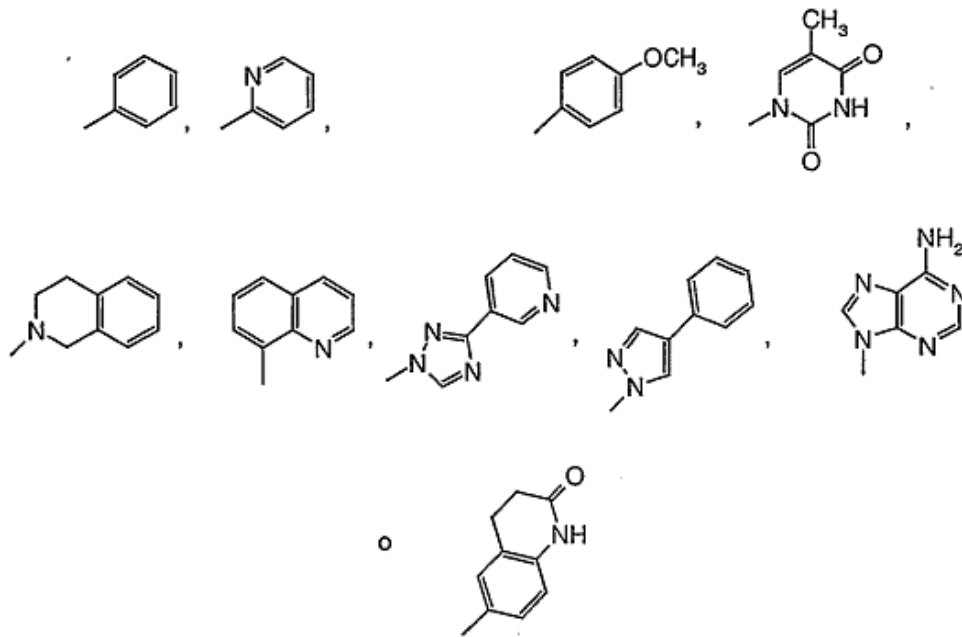
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R<sup>3</sup> es



45

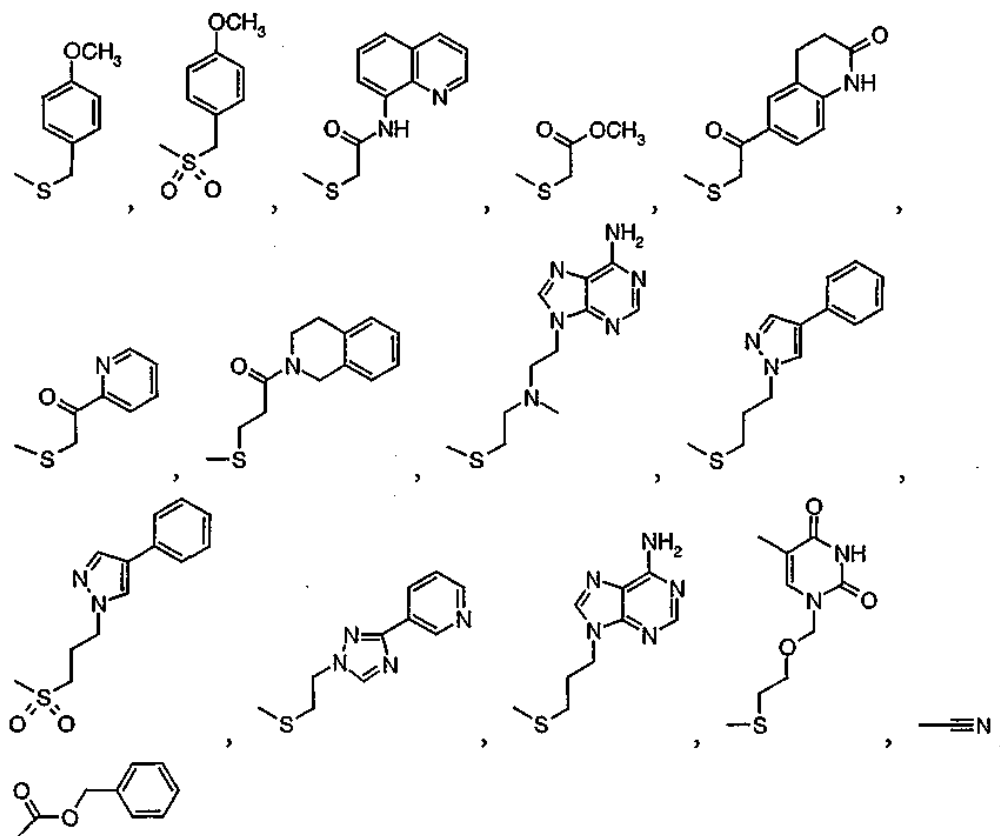
4. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R<sup>1</sup> es ciano.

5. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R<sup>1</sup> es un resto -Y-X-Q y Q es



- 5 6. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R<sup>1</sup> es un resto -Y-X-Q y X es un grupo lineal con 2 a 5 átomos.
7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6 en los que X es
- (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> o (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COW;
- 10 en los que n y p son 1-3, m es 0-3 y W está ausente u O o NH.
8. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que R<sup>1</sup> es un resto -Y-X-Q e Y es S, SO<sub>2</sub> o CO.
- 15 9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 8, en los que Y es S.
10. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que R<sup>1</sup> es un resto -Y-X-Q e Y es CH<sub>2</sub>O, NH o CH<sub>2</sub>NH.
- 20 11. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R<sup>1</sup> es





12. Compuestos de acuerdo con la fórmula I en la reivindicación 1, en los que

- 5 R<sup>1</sup> es [(4-metoxifenil) metil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;  
 R<sup>1</sup> es ((4-metoxifenil)metil)sulfonilo, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;  
 R<sup>1</sup> es [2-(2-amino-quinolin-8-il) 2-oxo-etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;  
 R<sup>1</sup> es [2-metoxi-2-oxoetil]-tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno  
 10 R<sup>1</sup> es [2-(3,4-dihidro-1H-2-oxo-quinolin-6-il)-2-oxoetil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;  
 R<sup>1</sup> es [2-oxo-2-(piridin-2-il)etil]-tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;  
 R<sup>1</sup> es 3-[3-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il)propil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;  
 R<sup>1</sup> es 3-[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etil] metilamino]-etil]tio, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;  
 R<sup>1</sup> es [3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)-propil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;  
 15 R<sup>1</sup> es [3-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)-propil]sulfonilo, R<sup>2</sup> es fluoro R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;  
 R<sup>1</sup> es [2-[[5-metil-2,4-(1H,3H)-pirimidinadiona-1-il]metoxi]etil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;  
 R<sup>1</sup> es ciano, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ilo y Z es oxígeno;  
 R<sup>1</sup> es (fenilmetoxi)carbonilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno;

y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

13. Compuestos de acuerdo con la fórmula I en la reivindicación 1, en los que

- 25 R<sup>1</sup> es [2-[4-(dimetilamino)fenil]-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-(1H-2,3-dihidroindol-1-il)-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(3-piridinilcarbonil)amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[[5-(2-piridinil)tien-2-il]sulfonil]amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[[2,1,3-benzoxadiazol-4-il]sulfonil]amino]etil]tio  
 30 R<sup>1</sup> es [3-(4-cianofenil)prop-2-inil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[[fenilmetil]amino]sulfonil]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-(8-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-(5-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(3-quinolinilcarbonil)amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[[5-(dimetilamino)-1-naftalenil]sulfonil]amino]etil]tio  
 35 R<sup>1</sup> es [2-[[8-quinolinil]sulfonil]amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[[1,3-benzodioxol-5-il]metil]amino]-2-oxoetil]tio

- R<sup>1</sup> es [2-[(2-furanilmetil)amino]-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(2-piridinilmetil)amino]-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(5-metil-3-isoxazolil)amino]-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(2-benzotiazolilmetil)amino]-2-oxoetil]tio  
 5 R<sup>1</sup> es [2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [3-(5-quinolinilamino)-3-oxopropil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-(2-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-(6-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-(3-quinolinilamino)-2-oxoetil]tio  
 10 R<sup>1</sup> es [2-(5-isoquinolinilamino)-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [3-(6-quinolinilamino)-3-oxopropil]tio  
 R<sup>1</sup> es [3-(3-quinolinilamino)-3-oxopropil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(3-piridinilcarbonil)amino]etil]sulfonilo  
 R<sup>1</sup> es [2-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)amino]etil]sulfonilo  
 15 R<sup>1</sup> es [2-[2,4-dimetoxifenil]-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(6-quinolinilcarbonil)amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2- [(6-(1*H*-imidazol-1-il)-3-piridinil]carbonil]amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(8-quinolinilcarbonil)amino]etil]tio  
 20 R<sup>1</sup> es [2-[(6-(1*H*-pirazol-1-il)-3-piridinil]carbonil]amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(1*H*-purin-6-il)amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[(6-bromo-2-metil-quinazolin-4-il)amino]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[[2'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il]amino]-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-benzo[b]tien-3-il-2-oxoetil]tio  
 25 R<sup>1</sup> es [2-(3,4-dimetilfenilamino)-2-oxoetil]tio  
 R<sup>1</sup> es [2-[6-amino-9*H*-purin-9-il]etil]tio  
 R<sup>1</sup> es [3-[6-amino-9*H*-purin-9-il]propil]sulfonilo  
 R<sup>1</sup> es [3-[6-amino-9*H*-purin-9-il]propil]sulfonilo  
 R<sup>1</sup> es [[2-(2-piridinil)etil]amino]carbonilo  
 30 R<sup>1</sup> es [[2-(3-piridinil)etil]amino]carbonilo;

y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 14. Compuestos de acuerdo con la fórmula I en la reivindicación 1, en los que

R<sup>1</sup> es [2-[3-(3-piridinil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]etil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno, en concreto (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-15-Etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-[[2-[3-(3-piridinil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]etil]tio]-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-*xilo*-hexopiranosil]oxi]-2*H*-furo[2,3-*c*]oxacictotetradecin-2,5,11,13(3*H*,6*H*,12*H*)-tetrona

40

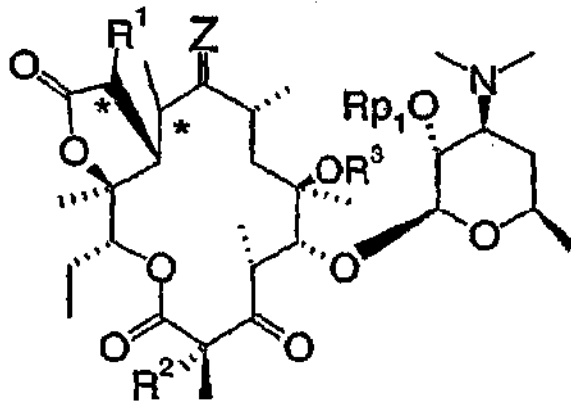
y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Compuestos de acuerdo con la fórmula I en la reivindicación 1, en los que

45 R<sup>1</sup> es [3-[6-Amino-9*H*-purin-9-il]propil]tio, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es metilo y Z es oxígeno, en concreto (3R o S, 3aR, 4R o S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12S, 15R, 15aS)-3-[[3-[6-Amino-9*H*-purin-9-il]propil]tio]-15-etil-12-fluorooctahidro-8-metoxi-4,6,8,10,12,15a-hexametil-3-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-*xilo*-hexopiranosil]oxi]-2*H*-furo[2,3-*c*]oxacictotetradecin-2,5,11,13(3*H*,6*H*,12*H*)-tetrona

50 y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16. Compuestos de fórmula general



A

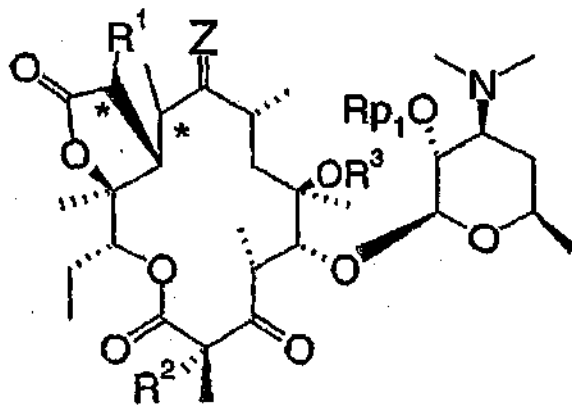
5 en la que  $R^1$ - $R^3$ , Z y \* son tal como en la reivindicación 1 y  $R_{p1}$  es acetilo o benzoílo.

17. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 18. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 17 para uso para la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas.

19. Proceso para la preparación de los antibióticos macrólidos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, proceso que comprende la desacilación de un compuesto de fórmula

15



A

20 en la que  $R^1$ - $R^3$ , Z y \* son tal como en la reivindicación 1 y  $R_{p1}$  es acetilo o benzoílo, y, si se desea, conversión del compuesto de fórmula I obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable o en un éster de la misma que se puede escindir *in vivo*.

20

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en terapia médica.

25 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso para la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas.

22. El uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la producción de un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas.