

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 682**

51 Int. Cl.:

A61K 31/33	(2006.01)
A61K 31/70	(2006.01)
A61K 31/335	(2006.01)
A61K 31/555	(2006.01)
C07H 17/08	(2006.01)
C07D 225/00	(2006.01)
C07D 267/02	(2006.01)
C07D 281/02	(2006.01)
C07D 295/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2004 E 13003970 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2664331**

54 Título: **Agentes antibacterianos novedosos**

30 Prioridad:

10.03.2003 US 453601 P
06.05.2003 US 468242 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2015

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065, US

72 Inventor/es:

CHIU, YU-HUNG;
RABUKA, DAVID;
YAO, SULAN;
SUCHECK, STEVE;
MARBY, KENNETH;
SHUE, YOUE-KONG;
ICHIKAWA, YOSHITAKA;
HWANG, CHAN-KOU;
LIANG, CHANG-HSING;
DUFFIELD, JONATHAN y
ROMERO, ALEX

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 552 682 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

Agentes antibacterianos novedosos

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que tienen actividad terapéutica antivírica, antibacteriana, frente a protozoos, anticáncer y anti-gastrointestinal, y a composiciones farmacéuticas y desvela métodos de tratamiento que emplean los mismos.

10

Antecedentes de la invención

La siguiente sección de antecedentes se proporciona para facilitar la comprensión de la invención, pero no se admite para ser o describir la técnica anterior a la presente invención.

15

Se sabe que los compuestos de macrólidos son útiles en el tratamiento y prevención de un amplio espectro de infecciones bacterianas y por protozoos en mamíferos, peces y aves, y son agentes potenciales para el tratamiento de trastornos de motilidad gastrointestinal, tales como gastroparesia diabética, dispepsia no ulcerosa, síndrome de colón irritable e íleo paralítico en el hombre.

20

Estos compuestos, incluyendo derivados de eritromicina A, se usan y muestran una actividad deseable frente a varios patógenos Gram-positivos. También es bien conocido que el uso extendido de antibióticos en los últimos 70 años ha dado como resultado el desarrollo de un gran número de patógenos resistentes a los antibióticos. Se han documentado numerosos ejemplos de infecciones resistentes tanto en ámbitos hospitalarios como comunitarios. Los presentes compuestos antibióticos de macrólidos usados clínicamente pueden ser ineficaces contra estos mutantes resistentes emergentes. Por lo tanto, es de vital importancia desarrollar y proporcionar nuevos fármacos con actividad de amplio espectro, particularmente frente a cepas resistentes a los fármacos.

25

La eritromicina A es una macrolactona de 14 miembros con buena actividad frente a muchas bacterias Gram-positivas. Sin embargo, se ha observado resistencia a esta clase de antibióticos, que ocurre mediante uno de tres mecanismos: (1) inactivación del fármaco por modificación química, (2) modificación de diana, tal como metilación ribosomal (conocido como MLS_B) o (3) mediante eflujo de macrólidos. Además, la Eritromicina A pierde actividad en medios ácidos y los productos de descomposición pueden dar lugar a una intolerancia gástrica en muchos pacientes.

30

Una segunda generación de macrólidos, también productos naturales, contiene un anillo de 16 miembros, por ejemplo espiramicina, descrita en primer lugar en 1956 (Pat. de Reino Unido N° 758.726). Los macrólidos de 16 miembros también son susceptibles a ácidos. La claritromicina (Pat. de Estados Unidos N° 4.331.803) y la azitromicina (Pat. de Estados Unidos N° 4.474.768) ilustran una tercera generación de macrólidos. Son derivados semi-sintéticos de la Eritromicina A, que superan el problema de la inestabilidad en ácido impidiendo la formación de un 6,9-hemicetal por metilación del 6-hidroxilo en el caso de la Claritromicina y por la conversión de la 9-cetona en una amina terciaria en el caso de la Azitromicina.

35

Recientemente se ha desvelado una nueva clase de compuestos macrólidos, concretamente, los cetólidos. Los ejemplos representativos incluyen telitromicina (Patente de Estados Unidos N° 5.635.485) y ABT-773 (Patente de Estados Unidos N° 6.028.181), que se designan particularmente para combatir patógenos del tracto respiratorio que han adquirido resistencia a los macrólidos. Los cetólidos son derivados semi-sintéticos de la eritromicina A de macrólidos 14 miembros. La preparación de estos cetólidos se desvela en J. Med. Chem., 2000, 43, P. 1045, Current Microbiology, 2001, 42, P. 203, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10, P. 2019. Patente de Estados Unidos N° 6.420.535 y patente WO N° 99/21866. Los cetólidos son estables en ácido y altamente potentes frente a la mayor parte de bacterias Gram-positivas y no inducen resistencia MLS_B.

40

45

50

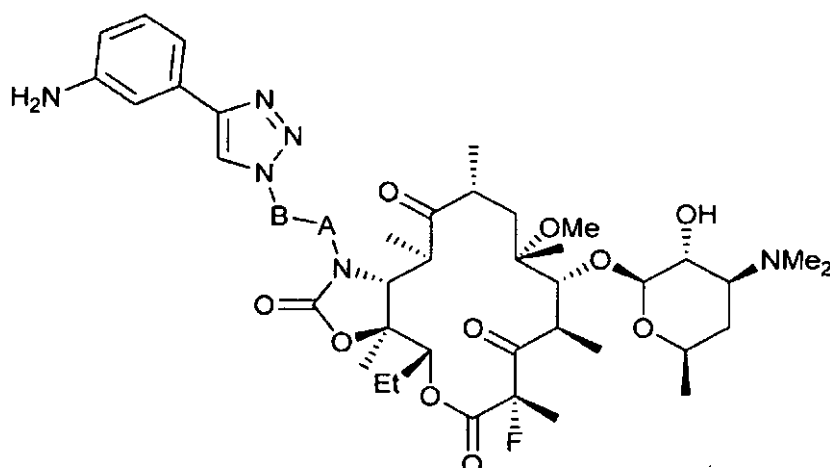
Sin embargo, se están aislando continuamente cepas bacterianas resistentes a macrólidos existentes y por ello existe la necesidad urgente de identificar nuevos derivados con una mejor actividad tanto frente a organismos Gram-positivos como Gram-negativos y con perfiles de resistencia superiores.

55

Los documentos WO 01/10878A1, WO 99/21866A1, WO 98/56800A1 y EP 0680967A1 también desvelan compuestos que muestran actividad antibacteriana.

60 Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es CH_2 y B es $(\text{CH}_2)_3$. Las realizaciones preferidas del compuesto se describen en las reivindicaciones 2 y 3.

5 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en una infección vírica, una infección bacteriana, una infección por protozoos, o un trastorno relacionado con una infección vírica, una infección bacteriana o una infección por protozoos; comprendiendo la composición farmacéutica una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

Las realizaciones preferidas de la composición farmacéutica se definen en las reivindicaciones 5 a 14.

Descripción detallada de la invención

15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los esquemas y ejemplos que se proporcionan a continuación. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes de los compuestos en los esquemas se definen como se describen a continuación.

Definiciones

20

Los compuestos de la invención comprenden átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Dichos átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden dar como resultado los compuestos de la invención que comprenden mezclas de estereoisómeros en un átomo de carbono asimétricamente sustituido particular o un estereoisómero individual. Como resultado, las mezclas racémicas, las mezclas de diastereómeros, así como los diastereómeros individuales de los compuestos de la invención se incluyen en la presente invención. Las expresiones configuración "S" y "R", como se usan en el presente documento, son como se definen por las IUPAC 1974 Recommendations en la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30.

25

El término "tratar" como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa aliviar, 30 aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento" como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar, como "tratar" se ha definido inmediatamente anterior.

Las composiciones que comprenden el compuesto o compuestos de la invención pueden administrarse para 35 tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una infección, como se ha descrito anteriormente, en una cantidad suficiente para curar o detener al menos parcialmente la infección y/o sus síntomas. Una cantidad adecuada para realizar esto se define como "cantidad o dosis terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y transcurso de la infección, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el 40 criterio del médico tratante. En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos de la invención se administran a un paciente susceptible de o, de otro modo, en riesgo de una infección particular. Tal cantidad se define que es una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas dependerán de nuevo del estado de salud del paciente, el peso y similares.

45 Una vez se ha producido la mejora de las afecciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que se mantiene la mejora de la afección. Cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente en

una base a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

En general, una dosis eficaz adecuada del compuesto de la invención estará en el intervalo de 0,1 a 5000 miligramos (mg) por receptor por día, preferiblemente en el intervalo de 1 a 1000 mg por día, más
5 preferiblemente en el intervalo de 10 a 200 mg por día. La dosificación deseada se presenta preferiblemente en una, dos, tres, cuatro o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. Estas subdosis pueden administrarse como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 5 a 1000 mg, preferiblemente de 10 a 100 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria. Preferiblemente, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades de entre aproximadamente 1,0 mg/kg a 250 mg/kg de peso corporal del paciente,
10 entre aproximadamente una a cuatro veces por día.

La expresión "cadena de carbono" se refiere a una pluralidad de átomos de carbono unidos covalentemente entre sí. La cadena puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo, aromática, conjugada, ramificada, no ramificada, sustituida, cíclica, o combinaciones de las mismas. Si parte de un enlazador y
15 ese enlazador comprende uno o más anillos como parte de la estructura del núcleo, con fines de calcular la longitud de la cadena, la "cadena" únicamente incluye aquellos átomos de carbono que componen la parte inferior o la parte superior de un anillo determinado y no ambos, y cuando la parte superior y la parte inferior del anillo o los anillos no tienen una longitud equivalente, se usará la distancia más corta para determinar la longitud de la cadena. Como se ha apreciado anteriormente, la cadena de carbono también puede contener uno o más heteroátomos, es decir,
20 átomos distintos de carbono. Si la cadena contiene heteroátomos como parte de la estructura, los átomos no se calculan como parte de la longitud de la cadena de carbono.

Una "composición farmacológica" o "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, con otros
25 componentes químicos, tales como vehículos y/o excipientes fisiológicamente aceptables. El fin de una composición farmacológica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de la invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen
30 ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, glucónico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, ácido 1,2 etanosulfónico (edisilato), galactosil-d-glucónico, y similares. Pueden emplearse otros ácidos, tales como ácido oxálico, aunque no sean farmacéuticamente aceptables, en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de esta invención y sus sales de adición
35 de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales obtenidas a partir de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amonio y N-(alquilo C₁-C₄)₄⁺, y similares. Los ejemplos ilustrativos de algunas de estas incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido colina, carbonato sódico, y similares.

40 Un "vehículo fisiológicamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no causa una irritación significativa en un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

Un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacológica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero sin limitación,
45 carbonato de calcio, fosfato cálcico, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

El término "alquilo", solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo cíclico de cadena lineal opcionalmente sustituido, de cadena ramificada opcionalmente sustituido, o cíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a
50 aproximadamente 30 carbonos, más preferiblemente de 1 a 12 carbonos. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-amilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. El término "cicloalquilo" incluye configuraciones cíclicas, se subsume dentro de la definición de alquilo y se refiere específicamente a un radical alquilo monocíclico, bicíclico, tricíclico y multicíclico mayor en el que cada resto cíclico tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen
55 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Un "alquilo inferior" es un alquilo más corto, por ejemplo, uno que contiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

El término "alquenilo", solo o en combinación, se refiere a un hidrocarburo alquenilo de cadena lineal opcionalmente sustituido, de cadena ramificada opcionalmente sustituido o cíclico opcionalmente sustituido que tiene uno o más
60 dobles enlaces carbono-carbono y que tiene de 2 a aproximadamente 30 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 18 carbonos. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 1,4-butadienilo y similares. El término también puede incluir estructuras alquenilo cíclicas. Un "alquenilo inferior" se refiere a un alquenilo que tiene de 2 a aproximadamente 6 carbonos.

65 El término "alquinilo", solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo alquinilo de cadena lineal

opcionalmente sustituido, de cadena ramificada opcionalmente sustituido o cíclico que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene de 2 a aproximadamente 30 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. El término también incluye radicales hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituidos o de cadena ramificada opcionalmente sustituidos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tienen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono, así como aquellos que tienen de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares.

Las expresiones heteroalquilo, heteroalqueno y heteroalquino incluyen estructuras alquilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidas, como se han descrito anteriormente, y que tienen uno o más átomos en la cadena estructural seleccionados entre un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos.

La expresión "cadena de carbono" puede incluir cualquier grupo alquilo, alqueno, alquino o heteroalquilo, heteroalqueno o heteroalquino, y puede ser lineal, cíclica, o cualquier combinación de las mismas. Si parte de un enlazador y ese enlazador comprende uno o más anillos como parte de la estructura núcleo, con fines de calcular la longitud de la cadena, la "cadena" incluye únicamente los átomos de carbono que componen la parte inferior o la parte superior de un anillo determinado y no ambos, y cuando la parte superior y la parte inferior del anillo o anillos no tienen una longitud equivalente, se usará la distancia más corta para determinar la longitud de la cadena. Si la cadena contiene heteroátomos como parte de la estructura, los átomos no se calculan como parte de la longitud de la cadena de carbono.

El término "alcoxi", solo o en combinación, se refiere a un radical alquil éter, alquil-O-, en el que el término alquilo se define como anteriormente. Los ejemplos de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

El término "ariloxi", solo o en combinación, se refiere a un radical aril éter en el que el término arilo se define como a continuación. Los ejemplos de radicales ariloxi incluyen fenoxi, benciloxi y similares.

El término "alquiltio", solo o en combinación, se refiere a un radical alquil tio, alquil-S-, en el que el término alquilo se define como anteriormente.

El término "ariltio", solo o en combinación, se refiere a un radical aril tio, aril-S-, en el que el término arilo se define como a continuación.

El término "arilo", solo o en combinación, se refiere a un sistema anular aromático opcionalmente sustituido. El término arilo incluye sistemas anulares aromáticos monocíclicos, anulares poliaromáticos y anulares aromáticos policíclicos que contienen de seis a aproximadamente veinte átomos de carbono. El término arilo también incluye sistemas anulares aromáticos monocíclicos, anulares poliaromáticos y anulares policíclicos que contienen de 6 a aproximadamente 12 átomos de carbono, así como aquellos que contienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los sistemas anulares aromáticos poliaromáticos y policíclicos pueden contener de dos a cuatro anillos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, sistemas anulares fenilo, bifenilo, naftilo y antrilo.

El término "heteroarilo" se refiere a sistemas anulares aromáticos opcionalmente sustituidos que contienen de aproximadamente cinco a aproximadamente 20 átomos en el anillo estructural y que tienen uno o más heteroátomos, tales como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio y fósforo. El término heteroarilo también incluye sistemas anulares aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen de 5 a aproximadamente 12 átomos en el anillo estructural, así como los que tienen de 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo estructural. El término heteroarilo puede incluir anillos de cinco o seis miembros, sistemas anulares heteroaromáticos policíclicos y sistemas anulares poliheteroaromáticos en los que el sistema anular tiene dos, tres o cuatro anillos. Las expresiones heterocíclico, heteroaromático policíclico y poliheteroaromático incluyen sistemas anulares que contienen anillos heteroaromáticos opcionalmente sustituidos que tienen más de un heteroátomo como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, un anillo de seis miembros con dos nitrógenos), incluyendo sistemas anulares poliheterocíclicos de dos a cuatro anillos. El término heteroarilo incluye sistemas anulares, tales como, por ejemplos, furanilo, benzofuranilo, cromenilo, piridilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, N-alquilo pirrolilo, piridil-N-óxido, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzotiofenilo, purinilo, indolizino, tienilo y similares, todos opcionalmente sustituidos.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo C1-C4 que contiene un grupo heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

El término "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Los grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, picolilo, y similares, y pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con un grupo alquilo.

El término "amino" se refiere a -NRR' en la que R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, todos excepto H están opcionalmente sustituidos; y R y R' pueden formar un sistema anular cíclico.

5

El término "aminoalquilo" se refiere al grupo -N(R)-alk en el que "alk" es un grupo alquilo y R se selecciona entre H, alquilo, arilo y aralquilo.

El término "ureilo" o "urea" se refiere al grupo $R^1R^2N-C(O)-NR^3R^4$ en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, todos excepto H están opcionalmente sustituidos; y R^1 - R^2 , R^3 - R^4 , R^1 - R^3 o R^2 - R^4 pueden formar un sistema anular cíclico.

10

El término "carbamilo" o "carbamato" se refiere al grupo $R-O-C(O)-NR^1R^2$ en el que R es alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo; y R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, todos excepto H están opcionalmente sustituidos; y R^1 y R^2 pueden formar un sistema anular cíclico.

15

El término "aralquiloalquil-" se refiere al grupo aril-alk-O-alk- en el que "alk" es un grupo alquilenilo. "Aralquiloalquil- inferior" se refiere a tales grupos en los que los grupos alquilenilo son alquilenilo inferior.

El término "perhalo" se refiere a grupos en los que cada enlace C-H se ha de reemplazar con un enlace C-halo en un grupo alifático o arilo. Los grupos perhaloalquilo adecuados incluyen $-CF_3$ y $-CFCl_2$.

20

El término "carbociclo" incluye estructuras cíclicas opcionalmente sustituidas, saturadas o insaturadas de tres a ocho miembros en las que todos los átomos estructurales son carbono.

25

El término "heterocíclico" se refiere a un grupo cíclico de 3 a 10 átomos, más preferiblemente de 3 a 6 átomos, que contiene al menos un heteroátomo, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterocíclicos pueden unirse a través de un átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono en el anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen grupos cíclicos insaturados, condensados cíclicos y espirocíclicos. Los grupos heterocíclicos adecuados incluyen pirrolidinilo, morfolino y morfolinoetilo. Los heterociclos pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, alquilamino, halógeno, alquilacilamino, alquilo, arilo o alcoxi.

30

El término "sulfonilo" se refiere a $-SO_2R$ en la que R es H, alquilo o arilo.

35

La expresión "componente básico de azúcar" se refiere a un grupo sacárido.

La expresión "grupo sacárido" se refiere a un monoradical sacárido oxidado, reducido o sustituido unido covalentemente a través de cualquier átomo del resto sacárido, preferiblemente a través del átomo de carbono aglicón. Un sacárido se refiere a un carbohidrato que es un aldehído polihidroxi o cetona, o un derivado del mismo, que tiene la fórmula empírica $(CH_2O)_n$ en la que n es un número entero, típicamente mayor de 3. Los monosacáridos, o azúcares simples, consisten en un aldehído polihidroxi individual o unidad de cetona. Los monosacáridos representativos incluyen, únicamente a modo de ilustración, hexosas, tales como D-glucosa, D-mannosa, D-xilosa, D-galactosa, L-fucosa, y similares; pentosas, tales como D-ribosa o D-arabinosa y cetosas, tales como D-ribulosa o D-fructosa. Los disacáridos contienen dos unidades monosacárido unidas por una unión glucosídica. Los disacáridos incluyen, por ejemplo, sacarosa, lactosa, maltosa, celobiosa, y similares. Los oligosacáridos típicamente contienen de 2 a 90 unidades monosacárido unidas por enlaces glucosídicos. Los polisacáridos (glicanos) típicamente contienen más de 10 de tales unidades e incluyen, pero sin limitación, moléculas, tales como heparina, heparán sulfato, sulfato de condroitina, dermatán sulfato y derivados polisacáridos de los mismos. El término "azúcar" se refiere generalmente a mono, di u oligosacáridos. Un sacárido puede estar sustituido, por ejemplo, glucosamina, galactosamina, acetilglucosa, acetilgalactosa, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina, galactosil-N-acetilglucosamina, ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico), etc., así como azúcares sulfatados o fosforilados. Para los propósitos de esta definición, los sacáridos pueden estar en su forma abierta o preferiblemente en su forma piranosa.

50

La expresión "grupo sacárido que contiene amino" se refiere a un grupo sacárido que tiene al menos un sustituyente amino. Los sacáridos que contienen amino representativos incluyen micaminosa, desosamina, L-vancosamina, 3-desmetil-vancosamina, 3-epi-vancosamina, 4-epi-vancosamina, acosamina, 3-amino-glucosa, 4-desoxi-3-amino-glucosa, actinosamina, daunosamina, 3-epidaunosamina, ristosamina, N-metil-D-glucamina y similares.

55

El término "haloazúcar" se refiere a un grupo sacárido que tiene al menos un sustituyente halógeno.

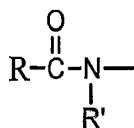
60

El término "aciloxi" se refiere al grupo éster $-OC(O)-R$, en el que R es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o arilalquilo, en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

65

La expresión "carboxi ésteres" se refiere a -C(O)OR, en la que R es alquilo, arilo o arilalquilo, en la que los grupos alquilo, arilo y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término "carboxamido" se refiere a



5 en la que cada uno de R y R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilo y arilalquilo, en el que los grupos alquilo, arilo y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

10 El término "arilalquilo", solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente en el que un átomo H se reemplaza por un radical arilo como se ha definido anteriormente, tal como, por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo y similares.

15 Las expresiones haloalquilo, haloalqueno, haloalquino y haloalcoxi incluyen estructuras alquilo, alqueno, alquino y alcoxi, como se ha descrito anteriormente, que están sustituidos con uno o más flúor, cloro, bromo o yodo, o con combinaciones de los mismos.

20 Las expresiones cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilo, alquino, alqueno, haloalquilo y heteroalquilo incluyen grupos cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilo, alquino, alqueno, haloalquilo y heteroalquilo opcionalmente sustituidos.

El término "carbociclo" incluye estructuras cíclicas opcionalmente sustituidas, saturadas o insaturadas, de tres a ocho miembros en las que todos los átomos estructurales son carbono.

25 La expresión "anillo de miembros" puede incluir cualquier estructura cíclica, incluyendo carbociclos y heterociclos como se ha descrito anteriormente. El término "miembros" pretende representar el número de átomos estructurales que constituyen el anillo. Por lo tanto, por ejemplo, piridina, pirano y tiopirano son anillos de 6 miembros y pirrol, furano y tiofeno son anillos de 5 miembros.

30 El término "acilo" incluye sustituyentes alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo unidos a un compuesto a través de una funcionalidad carbonilo (por ejemplo, -CO-alquilo, -CO-arilo, -CO-arilalquilo o -CO-heteroarilalquilo, etc.).

35 El término "alquilacilamino", como se usa en este documento, se refiere a un radical alquilo adjunto a un grupo acilamino.

El término "acilamino", como se usa en este documento, se refiere a un radical acilo adjunto a un grupo amino.

40 La expresión "heterociclo sustituido" o "grupo heterocíclico", como se usa en este documento, se refiere a cualquier anillo de 3 ó 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre o un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre; en el que el anillo de 5 miembros tiene 0-2 dobles enlaces y el anillo de 6 miembros tiene 0-3 dobles enlaces; en el que el átomo de nitrógeno y azufre puede estar opcionalmente oxidado, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente cuaternizados; e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado a un anillo benceno u otro anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros independientemente definido anteriormente. Los heterociclos pueden estar sin sustituir o monosustituidos o disustituidos con sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, oxo (C=O), alquilimino (RN= en la que R es un grupo alquilo), amino, alquilamino, dialquilamino, acilaminoalquilo, alcoxi, tioalcoxi, polialcoxi, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo. Los ejemplos de heterociclos incluyen: imidazolilo, piridilo, piperazinilo, azetidino, tiazolilo y triazolilo.

50 Los grupos "opcionalmente sustituidos" pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes, más típicamente de uno a cuatro, independientemente seleccionados entre los siguientes grupos o subconjuntos designados de los mismos: alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, ariltio, heteroariltio, oxo, carboxiésteres, carboxamido, aciloxi, H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N₃, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, OCF₃, CH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, C(O)NH₂, piridinilo, tiofeno, furanilo, indol, indazol, ésteres, amidas, fosfonatos, fosforamidas, sulfonatos, sulfatos, sulfonamidas, carbamatos, ureas, tioureas, tioamidas, tioalquilos. "Arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" se refiere preferiblemente a grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 1-3 sustituyentes. Preferiblemente estos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, perhaloalquilo inferior, halo, hidroxilo y amino. Un grupo opcionalmente sustituido puede

estar sin sustituir (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), completamente sustituido (por ejemplo, CF_2CF_3), monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido a un nivel cualquiera entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$).

5 El término "halógeno" incluye F, Cl, Br y I.

La expresión "mezcla isomérica" significa una mezcla de dos o más especies químicas configuracionalmente distintas que tienen la misma fórmula química. Una mezcla isomérica es un género que comprende especies isoméricas individuales. Los ejemplos de mezclas isoméricas incluyen estereoisómeros (enantiómeros, 10 diastereómeros), regioisómeros, como podría resultar, por ejemplo, de una reacción pericíclica. Los compuestos de la presente invención comprenden átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Dichos átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden dar como resultado mezclas de estereoisómeros en un átomo de carbono asimétricamente sustituido particular o un estereoisómero individual. Como resultado, las mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros, así como diastereómeros individuales de los compuestos de la invención se incluyen en 15 la presente invención. Las expresiones configuración "S" y "R", como se usan en este documento, son como se definen por las IUPAC 1974 Recommendations en la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30.

Los métodos desvelados en la presente invención pueden dar como resultado la preparación de diferentes 20 regioisómeros y/o estereoisómeros. Este evento no pretende reducir la utilidad de los métodos desvelados en la presente, por el contrario, las mezclas isoméricas pueden ensayarse más fácilmente que las especies isoméricas separadas. Las mezclas preparadas fácilmente de dos o más estereoisómeros o regioisómeros pueden separarse si el ensayo de las mezclas isoméricas indica que está presente una o más especies activas.

25 **Profármacos**

El término "profármaco", como se usa en este documento, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto biológicamente activo como resultado de una o más 30 reacciones químicas espontáneas, una o más reacciones químicas catalizadas por enzimas, y/o una o más reacciones químicas metabólicas, o una combinación de cada una. Los profármacos convencionales se forman usando grupos unidos a la funcionalidad, por ejemplo HO-, HS-, HOOC-, R_2N -, asociados con el fármaco, que se escinden *in vivo*. Los profármacos convencionales incluyen, pero sin limitación, ésteres carboxilato en los que el grupo es alquilo, arilo, aralquilo, aciloxialquilo, alcocixarboniloxialquilo, así como ésteres de hidroxilo, tiol y aminas en los que el grupo unido es un grupo acilo, un alcocixarbonilo, aminocarbonilo, fosfato o sulfato. Los grupos ilustrados 35 son ejemplares, no exhaustivos, y un experto en la técnica puede preparar otras variedades conocidas de profármacos. Los profármacos deben experimentar alguna forma de una transformación química para producir el compuesto que es biológicamente activo o es un precursor del compuesto biológicamente activo. En algunos casos, el profármaco es biológicamente activo, normalmente menos que el propio fármaco, y sirve para mejorar la eficacia o la seguridad del fármaco a través de una mejor biodisponibilidad oral, semivida farmacodinámica, etc. Los 40 compuestos biológicamente activos incluyen, pero sin limitación agentes antibióticos, agentes anticancerosos, agentes antivíricos, y agentes para tratar trastornos de motilidad gástrica.

Los profármacos contienen un resto químico, por ejemplo, un grupo amida o fósforo cuya función es conferir una mejor solubilidad y/o estabilidad al fármaco unido de manera que pueda conservarse/administrarse de forma eficaz a 45 un huésped. Una vez en el cuerpo, el profármaco actúa típicamente sobre una enzima *in vivo*, por ejemplo, una esterasa, amidasa o fosfatasa, para liberar/generar el fármaco más farmacológicamente activo. Esta activación puede producirse a través de la acción de una enzima huésped endógena o una enzima no endógena que se administra al huésped antes, después o durante la administración del profármaco. En general, el uso del profármaco se desvela adicionalmente, por ejemplo, en la Pat. de Estados Unidos N° 5.627.165, así como en Pathak y col., 50 Enzymic protecting group techniques in organic synthesis, Stereosel. Biocatal. 775-797 (2000), y se conoce bien de otro modo en la técnica, aunque no con respecto al conocimiento de los Solicitantes usando los compuestos y composiciones específicas reivindicadas en el presente documento.

De forma ideal, el profármaco debe convertirse en el fármaco original tan pronto como se consiga el objetivo, 55 seguido de la eliminación rápida posterior del grupo de derivación liberado. El término también puede referirse a un procedimiento químico no específico para enmascarar propiedades del fármaco no deseadas o mejorar la administración del fármaco. Por ejemplo, muchos fármacos terapéuticos tienen propiedades no deseadas que pueden convertirse en barreras farmacológicas, farmacéuticas o farmacocinéticas en la aplicación clínica del fármaco, tal como baja absorción oral del fármaco, falta de especificidad de sitio, inestabilidad química, toxicidad, y 60 deficiente aceptación del paciente (mal sabor, olor, dolor en sitio de inyección, etc.). El enfoque del fármaco, un procedimiento químico que usa derivados reversibles, puede ser útil en la optimización de la aplicación clínica de un fármaco.

Composiciones/Formulaciones Farmacéuticas**Dosificación y Modos de Administración**

- 5 Los expertos en la técnica tienen conocimiento de técnicas de formulación y administración, por ejemplo, como se analiza en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, edición actual; Pergamon Press; y Remington's Pharmaceutical Sciences (edición actual) Mack Publishing Co., Easton, Pa. Estas técnicas pueden emplearse en aspectos y realizaciones apropiadas de la invención.
- 10 Los compuestos utilizados en los métodos desvelados en el presente documento pueden administrarse en solitario o junto con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos pueden administrarse por vía oral, parenteral, incluyendo las rutas de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.
- 15 Por ejemplo, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas de la invención pueden administrarse por vía local al área que necesita tratamiento. Esto puede conseguirse, por ejemplo, pero sin limitación, por infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, crema, pomada, inyección, catéter o implante, dicho implante hecho, por ejemplo, fuera de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas elásticas, o fibras. La administración también puede ser por inyección directa en el sitio (o el sitio anterior) de un
- 20 tumor o tejido neoplásico o preneoplásico.

Aún adicionalmente, la composición terapéutica o farmacéutica puede administrarse en una vesícula, por ejemplo, un liposoma (véase, por ejemplo Langer, 1990, Science, 249: 1527-1533; Treat y col., 1989, Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Bernstein y Fidler (eds.), Liss, N.Y., págs. 353-365).

- 25 Las composiciones farmacéuticas usadas en los métodos desvelados en el presente documento pueden administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véase, Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201; Buchwald y col., 1980, Surgery, 88: 507; Saudek y col., 1989, N. Engl. J. Med., 321: 574). Además, un sistema de liberación controlada puede situarse en la proximidad de la diana
- 30 terapéutica (véase, Goodson, 1984, Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, pp. 115-138).

- Las composiciones farmacéuticas usadas en los métodos desvelados en el presente documento pueden contener el principio activo en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersibles, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o
- 35 elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente atractivas y apetecibles. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables
- 40 no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir
- 45 o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor del fármaco o retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y mejorar así una acción sostenida durante un periodo de tiempo mayor. Por ejemplo, puede emplearse un material de enmascaramiento del sabor soluble en agua tal como hidroxipropilmetil celulosa o hidroxipropil celulosa, o un material de retardo, tal como etil celulosa, o celulosa acetato butirato.

- 50 Las formulaciones para uso oral también pueden estar presentes en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- 55 Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden actuar como agentes de suspensión e incluyen, por ejemplo, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, alginato sódico, polivinil pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida de
- 60 origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxitileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y un hexitol, tal como sorbitol monooleato de polioxitileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y
- 65 anhídridos de hexitol, por ejemplo sorbitán monooleato de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden

contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

- 5 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los que se han expuesto anteriormente, y agentes saporíferos para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones pueden conservarse
10 mediante la adición de un anti-oxidante, por ejemplo, hidroxianisol butilado, alfa-tocoferol, o ácido ascórbico.

- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de
15 suspensión se ilustran por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de uno o más antioxidantes.

- Las composiciones farmacéuticas usadas en los métodos desvelados en la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de
20 oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo lecitina de semilla de soja, y ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo sorbitán monooleato, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo sorbitán monooleato de
25 polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saporíferos, conservantes y antioxidantes.

- Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, agentes saporíferos y
30 colorantes y un antioxidante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una composición adecuada para su uso como un inhalante.

- 35 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una solución acuosa estéril inyectable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico.

- La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua donde el
40 principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse en primer lugar en una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina. Después, la solución de aceite se introduce en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

- Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el flujo sanguíneo del paciente mediante
45 inyección de bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal forma que se mantenga una concentración de circulación constante del presente compuesto. Con el fin de mantener tal concentración constante, puede utilizarse un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de tal dispositivo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

- 50 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una
55 solución en 1,3-butano-diol. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles y fijados como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijado blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

- Los macrólicos usados en los métodos desvelados en el presente documento también pueden administrarse en
60 forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando los inhibidores con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

65

Para uso tópico pueden usarse cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contengan un macrólido. Como se usa en este documento, la administración tópica puede incluir colutorios y gargarismos.

Los compuestos usados en los métodos desvelados en el presente documento pueden administrarse en forma intranasal a través de uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de administración, o a través de rutas transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación, por supuesto, será continua en lugar de intermitente a lo largo de todo el régimen de dosificación.

Los métodos desvelados y compuestos de la presente invención también pueden usarse junto con otros agentes terapéuticos conocidos que se seleccionan por su utilidad particular frente a la afección que se trata. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden ser útiles junto con agentes anti-cáncer y citotóxicos adecuados.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades adecuadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad que es eficaz para conseguir el fin deseado.

La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad de la afección que se trata. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro del conocimiento del experto en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeña que son inferiores a la dosis óptica del compuesto. Posteriormente, la dosificación aumenta en pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

La cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos usados en los métodos desvelados en el presente documento y, si es aplicable, otros agentes quimioterapéuticos, se regulará de acuerdo con el criterio del médico del caso (especialista) considerando tales factores como la edad, la condición y el peso del paciente, así como la gravedad de la enfermedad que se trata.

En general, los compuestos de la invención y, en realizaciones en las que se emplea terapia de combinación, otros agentes no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica y, debido a las diferentes características físicas y químicas, pueden administrarse por diferentes rutas. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, está dentro del conocimiento del médico experto. La administración inicial puede hacerse de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en la técnica y, después, en base a los efectos observados, la dosificación, los modos de administración y las veces de administración pueden modificarse por el médico experto. La selección particular de compuestos usados dependerá del diagnóstico de los médicos del caso y su criterio de la condición del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos pueden administrarse a la vez (por ejemplo, simultáneamente, básicamente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, la condición del paciente, y la elección real de compuestos usados.

La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está ya dentro del conocimiento del médico experto después de la evaluación de la enfermedad que se trata y la condición del paciente.

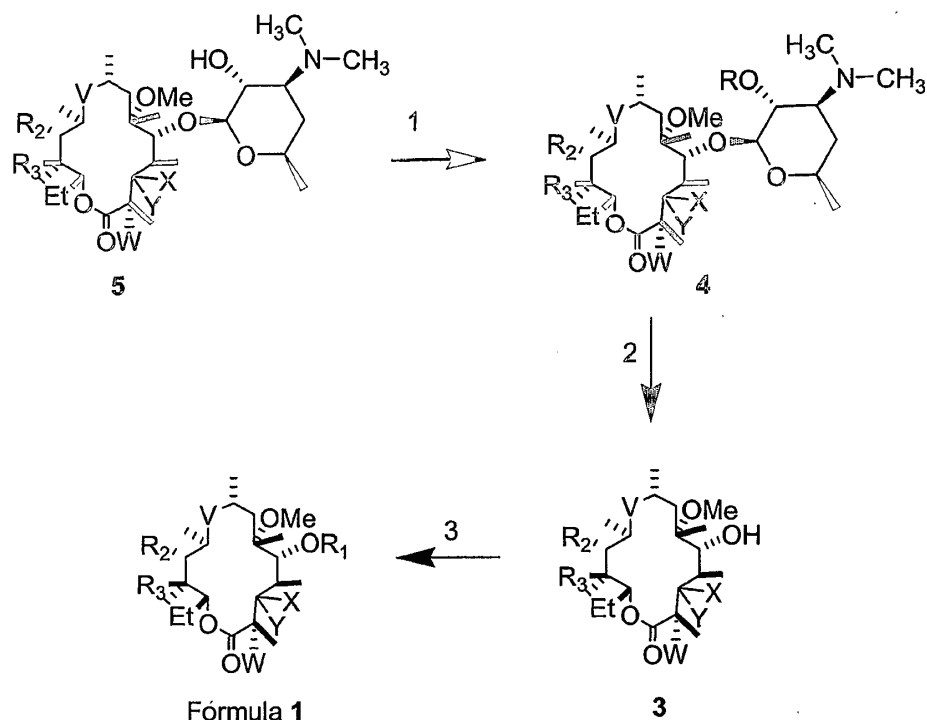
45

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Los compuestos de Fórmula 1 (no según la presente invención) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas 1 que se muestran a continuación y la siguiente descripción. Todos los demás sustituyentes, incluyendo X, Y, R₁, R₂, R₃, V y W son como se definen en el Compendio de la invención a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos de la invención se preparan fácilmente. Con respecto al Esquema 1, los compuestos de partida de las Fórmulas 5 pueden prepararse a partir de Eritromicina A, de acuerdo con uno o más métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo los métodos sintéticos descritos por las Patentes de Estados Unidos Número 5.635.485 y 6.028,181, ambas de las cuales se incorporan por referencia.

55

Esquema 1

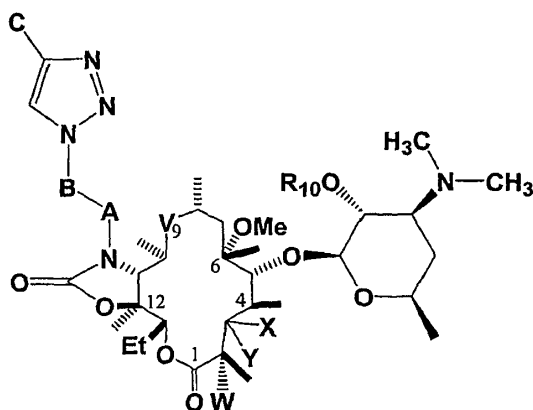
En la etapa 1 del Esquema 1, la desosamina de Fórmula 5 se protege usando métodos conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar un compuesto de Fórmula 4; R can ser un grupo protector éster pero sin limitarse al grupo protector éster. La escisión del azúcar desosamina forma un compuesto de aglicón de Fórmula 3. En la etapa 2 del Esquema 1, el compuesto de Fórmula 3 se funcionaliza para formar un compuesto de Fórmula 1, en la que R₁ se selecciona entre alquilo cíclico y acíclico, alquil-hidroxiamina cíclica y acíclica, arilo, aril-hidroxiamina, acilo cíclico y acíclico, acil-hidroxiamina cíclica y acíclica, heteroalquilo, heteroalquil-hidroxiamina, heteroarilo, heteroaril-hidroxiamina, acilarilo, acilaril-hidroxiamina, acilheteroarilo, acilheteroaril-hidroxiamina, alquilarilo, alquilaril-hidroxiamina, alquilheteroarilo, alquilheteroaril-hidroxiamina, sulfonilalquilo, sulfonilalquil-hidroxiamina, acilalcoxilsulfonilalquilo, acilalcoxilsulfonilalquil-hidroxiamina;

o R₁ puede ser -C(O)-NR₄R₅, en la que R₄ y R₅ puede ser independientemente o tomarse juntos en forma de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, alcoxi, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, urea o carbamato y sales aceptables de los mismos;

o R₁ también puede ser un monosacárido (incluyendo azúcares amino y sus derivados, particularmente, una micaminosa derivada en la posición C-4' o una 4-desoxi-3-amino-glucosa derivada en la posición C-6'), un disacárido (incluyendo una micaminosa derivada en la posición C-4' con otro azúcar o una 4-desoxi-3-amino-glucosa derivada en la posición C-6' con otro azúcar), un trisacárido (incluyendo aminoazúcares y haloazúcares), cloranfenicol, clindamicina o sus análogos; siempre que R₁ pueda no ser desosamina.

La síntesis de los compuestos de Fórmula 1 puede comprender otras etapas además de las mostradas en el Esquema 1. Por ejemplo, los grupos unidos a R₂ pueden modificarse tras la derivación del grupo C5 hidroxilo de fórmula 3.

Los compuestos de Fórmula 2 comprenden un anillo heteroaromático unidos a través de un separador a nitrógeno en la posición 11 alrededor de un núcleo macrolídico de 14 miembros. El anillo heteroaromático y el separador se abrevian "A-B-C":

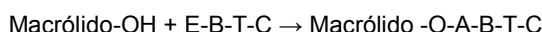


Un resto "A-B-C" puede unirse a una estructura de macrólido usando una diversidad de métodos. Los macrólidos disponibles en el mercado llevan varios grupos funcionales, que pueden funcionalizarse adicionalmente después de la protección adecuada de otros sitios reactivos posibles. Los macrólidos que llevan grupos funcionales nucleófilos (por ejemplo aminas y grupos hidroxilo) pueden tratarse con un fragmento "E-B-T-C" que tiene al menos un grupo electrófilo complementario, E, cuya T representa un resto 1,2,3-triazol 1,4-sustituido. Las expresiones "nucleófilo" y "electrófilo" tienen sus significados habituales conocidos en la química orgánica sintética y/o física.

- 10 Los electrófilos preferidos de la presente invención son electrófilos de carbono. Los ejemplos de electrófilos de carbono preferidos incluyen, pero sin limitación, carbonilos (especialmente aldehídos y cetonas), oximas, hidrazonas, epóxidos, aziridinas, alquil-, alquenil- y haluros de arilo, acilos, sulfonatos (arilo, alquilo y similares). Otros ejemplos de electrófilos de carbono incluyen carbonos no saturados conjugados electrónicamente con grupos aceptores de electrones, siendo ejemplos el β -carbono en cetonas α,β -insaturadas o átomos de carbono en grupos arilo sustituidos con flúor. En general, los electrófilos de carbono son susceptibles de ser atacados por nucleófilos complementarios en los que un nucleófilo de ataque da un par de electrones al electrófilo de carbono con el fin de formar un nuevo enlace entre el nucleófilo y el electrófilo.

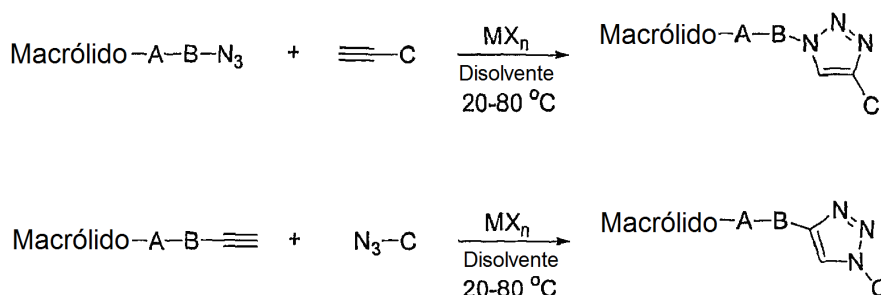
Los nucleófilos preferidos adecuados para el acoplamiento a electrófilos de carbono incluyen, pero sin limitación, aminas primarias y secundarias, tioles, tiolatos y tioéteres, alcoholes, alcóxidos. Estos nucleófilos preferidos, cuando se usan junto con electrófilos de carbono preferidos, generan típicamente enlaces heteroátomo (C-X-C) entre una estructura y un grupo enlazador. El ataque nucleófilo por el nucleófilo de macrólido en un sustrato heteroaromático adecuadamente sustituido "B-T-C" que lleva un grupo funcional "E", que contiene un carbono electrófilo o átomo de azufre, por lo tanto, puede unir los dos a través de la formación del enlazador "A" (Esquema 2).

Esquema 2



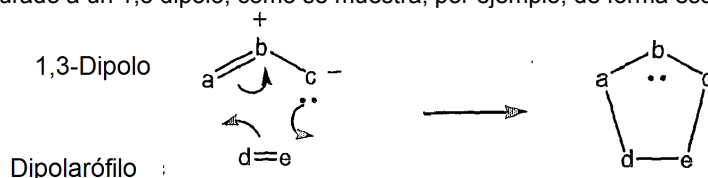
- 30 Como alternativa, el fragmento "A-B-T-C" puede unirse a una estructura de macrólido de manera gradual tal como se describe a continuación en los ejemplos 1-5. Aquí, el anillo heterocíclico "T" es un 1,2,3-triazol 1,4-sustituido preparado usando una ciclación de Huisgen, que constituye la etapa final de cada síntesis. Se ha mostrado la ciclación de Huisgen catalizada por cobre para unir azidas y acetilenos terminales regioespecíficamente para dar exclusivamente [1, 2, 3]-triazoles 1,4-disustituidos (Tornøe y col., J. Org. Chem., 2002, 67, 3057) y esta observación se confirmó usando experimentos NOE realizados en compuestos modelo. Los macrólidos disponibles en el mercado se protegieron adecuadamente y después se modificaron por la unión de una azida o un grupo funcional alquino a través de un enlazador o separador "A-B". Después, los macrólidos activados se acoplaron con el fragmento "C" que tiene el grupo funcional complementario. Las reacciones se realizaron sin disolvente, en agua o en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo o tolueno. Las reacciones se realizaron a temperaturas variables de 20 °C a 80 °C. La reacción pudo promoverse con el uso de un catalizador, incluyendo, pero sin limitación, un haluro de metal de transición (MX_n) (Esquema 3).

Esquema 3



- El término "estructura" se refiere a una molécula que proporciona un marco molecular en el que se une otro resto químico o grupo funcional. Una estructura antibiótica es una estructura que tiene una utilidad reconocida como antibiótica. Los restos químicos de unión para una estructura antibiótica pueden alterar de forma beneficiosa varias propiedades de un antibiótico incluyendo, pero sin limitación, la absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad, y la eficacia.
- 10 La expresión "resto insaturado" se refiere, en general, a un resto que comprende uno o más enlaces π . Los ejemplos de dichos restos son alquenos, alquinos y nitrilos opcionalmente sustituidos. Los restos insaturados experimentan reacciones pericíclicas con dienos, heterodienos y 1,3-dipolos complementarios que dan como resultado la formación de compuestos anulares de 5 y 6 miembros. Los 1,3-dipolos y dienos pueden ser parte de un marco de cadena abierta, o parte de un sistema anular, con la excepción de que pueden no congelarse en una configuración transoide.

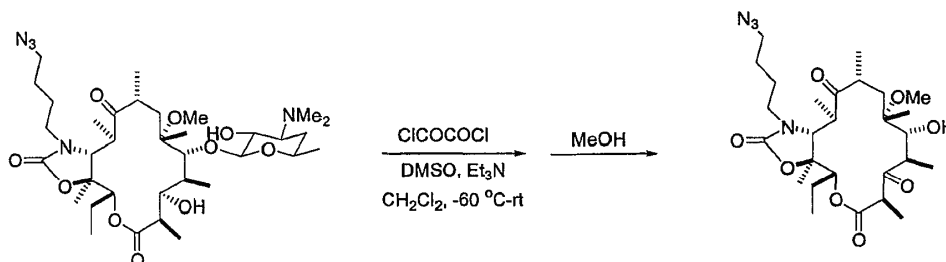
- La expresión "reacción pericíclica" se refiere a una familia de reacciones químicas caracterizadas por cambios de unión que tienen lugar a través de la reorganización de pares de electrones dentro de un bucle cerrado de orbitales de interacción. Los cambios de unión en las reacciones pericíclicas son típicamente, pero no necesariamente, concertadas, es decir, enlaces que se rompen y se forman simultáneamente en lugar de en dos o más etapas. Los tipos preferidos de reacciones pericíclicas incluyen, pero sin limitación, reacciones de cicloadición. Una reacción de cicloadición es una reacción en la que dos o más moléculas se condensan para formar un anillo transfiriendo electrones de los enlaces π a nuevos enlaces σ . Los ejemplos de dichas reacciones son cicloadiciones de Huisgen, cicloadiciones de Diels-Alder y heterocicloadiciones de Diels-Alder. Un tipo preferido de reacción de cicloadición de acuerdo con una realización de la invención es una cicloadición de Huisgen. Una cicloadición de Huisgen implica la adición de un resto insaturado a un 1,3-dipolo, como se muestra, por ejemplo, de forma esquemática a continuación:



- Los triazoles se obtienen cuando se añaden azidas a triples enlaces en una cicloadición de Huisgen. Una cicloadición de Huisgen es un ejemplo de un grupo de reacciones en las que se preparan compuestos heterocíclicos de cinco miembros mediante la adición de compuestos 1,3-dipolares a un enlace insaturado (normalmente doble o triple), el último también conocido como un 1,3-dipolarófilo.

- Cuando dos moléculas reaccionan para formar un cicloaducto pueden obtenerse mezclas. La obtención de uno o más cicloaductos deseados cuando teóricamente son posibles varios se conoce como control estereoquímico. Cuando se añade un 1,3-dipolo asimétrico a un dipolarófilo asimétrico, hay dos posibles productos (sin contar los estereoisómeros). Aunque con frecuencia pueden obtenerse mezclas, una puede predominar. Esta regioselectividad puede explicarse a menudo a través de consideraciones teóricas y/o de cálculo.

- 40 La invención se ilustrará adicionalmente por referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes.

EJEMPLO 1 (Referencia)**11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-OH-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.**

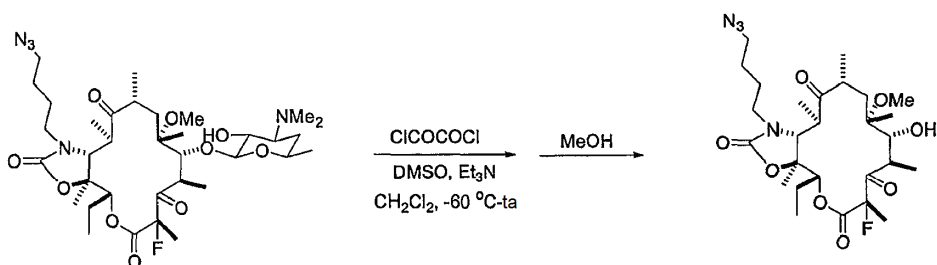
11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-
(desosaminil)-3-hidroxil-eritronolida A,
11,12-carbamato

5

Se añadió gota a gota DMSO (0,313 ml, 4,4 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (solución 2 M en CH₂Cl₂, 1,47 ml, 2,94 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) a -65 °C. Después de 10 min, se añadió lentamente una solución de 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-desosaminil-3-hidroxil-eritronolida A, 11,12-carbamato (0,6 g, 0,84 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a -50 °C. Después de 30 min, se añadió Et₃N (1,03 ml, 7,35 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en MeOH (50 ml) y la solución se dejó en reposo a 45 °C en protección de nitrógeno durante 24 h. La concentración seguida de cromatografía sobre gel de sílice (5:1, Tol:Acetona) proporcionó 271 mg (57 %) de 11-N-(4-azido-butil)-6-O-metil-5-OH-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato en forma de un sólido de color blanco. MS: C₂₇H₄₄N₄O₈M⁺ calculado = 552,3, Observado: M + H⁺ = 553,3.

EJEMPLO 2 (Referencia)

20

11-N-(4-Azido-butil)-2-Fluoro-6-O-metil-5-OH-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.

11-N-(4-Azido-butil)-2-Fluoro-6-O-metil-5-
(desosaminil)-3-oxo-eritronolida A, 11,12-
carbamato

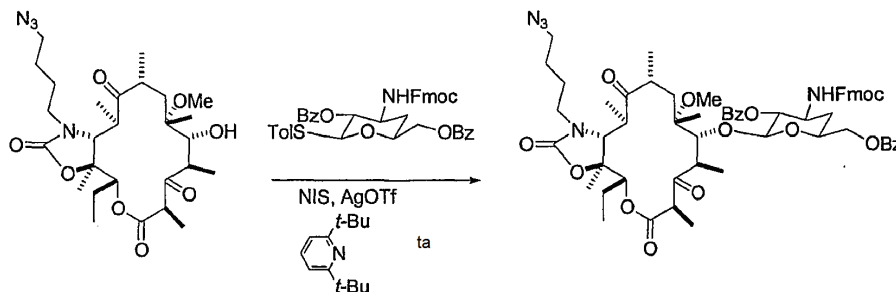
Se añadió gota a gota DMSO (0,110 ml, 1,54 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (solución 2 M en CH₂Cl₂, 0,51 ml, 1,026 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml) a -65 °C. Después de 10 min, se añadió lentamente una solución de 11-N-(4-Azido-butil)-2-fluoro-6-O-metil-5-desosaminil-3-hidroxil-eritronolida A, 11,12-carbamato (0,37 g, 0,51 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a -50 °C. Después de 30 min, se añadió Et₃N (0,36 ml, 2,56 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en MeOH (50 ml) y la solución se dejó en reposo a 45 °C en protección de nitrógeno durante 24 h. La concentración seguida de cromatografía sobre gel de sílice (5:1, Tol:Acetona) proporcionó 157 mg (54 %) de 11-N-(4-azido-butil)-2-fluoro-6-O-metil-5-OH-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato en forma de un sólido de color blanco. MS: C₂₇H₄₃N₄FO₈ M⁺ calculado = 570,3, Observado: M + Na⁺ = 593,3.

35

EJEMPLO 3 (Referencia)

11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-(2,6-dibenzoil-3N-Fmoc-4-desoxi-glucopiranosil)-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.

5



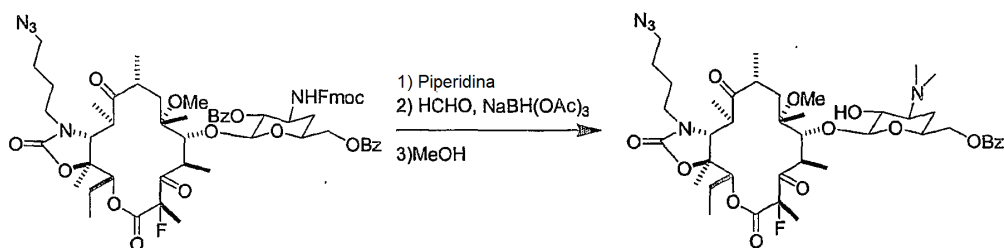
Se añadió *N*-yodosuccinimida (0,630 g, 2,8 mmol) a una mezcla de 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-OH-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato (1 g, 1,8 mmol), 2,6-dibenzoil-3-N-Fmoc-4-desoxi-1-tio-D-glucopiranosido (1,64 mg, 2,35 mmol), tamices moleculares (0,5 g), y CH_2Cl_2 (24 ml) a -78°C . Después de 10 min, se añadieron AgOTf (0,84 g, 3,24 mmol) y 2,6-Di-terc-butil-piridina (0,68 g, 3,56 mmol) y la mezcla se dejó calentar gradualmente a ta. Después de 6 h, se añadió una mezcla 1:1 de NaHCO_3 acuoso saturado y Na_2SO_3 (100 ml) y la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (250 ml) y las capas resultantes se separaron. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (10:1, Tolueno:Acetona) proporcionó 1,35 g del compuesto 3 en forma de una película de color amarillo. MS: $\text{C}_{62}\text{H}_{73}\text{N}_5\text{O}_{15}$ M^+ calculado = 1127,51, Observado: $\text{M} + \text{Na}^+ = 1150,5$.

15

EJEMPLO 4 (Referencia)

11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-(3-dimetilamina-4-desoxi-6-benzoil-glucopiranosil)-2-fluoro-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.

20



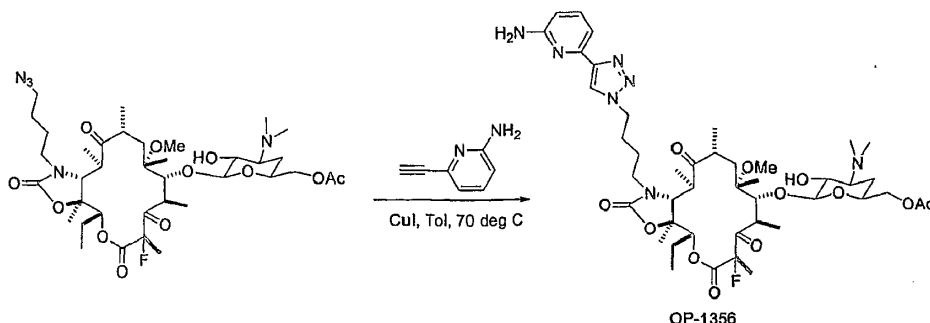
Se añadió piperidina (0,2 ml, 10 % en DMF) a 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-(2,6-dibenzoil-3N-Fmoc-4-desoxi-glucopiranosil)-2-fluoro-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato (27 mg, 0,024 mmol), a temperatura ambiente. Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se constituyó de nuevo con THF (1 ml). A la solución anterior se le añadieron formaldehído (solución acuosa al 37 %, 0,05 ml, 0,67 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (50 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con una proporción 1:1 de cloruro de amonio acuoso saturado y diclorometano (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar una película de color blanco. El intermedio se disolvió en metanol y se agitó durante 18 horas a ta. La concentración de la mezcla de reacción anterior seguida de purificación con cromatografía sobre gel de sílice (10:1, Tolueno:Acetona) proporcionó 10 mg del compuesto del título en forma de una película de color amarillo. MS: $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{FN}_5\text{O}_{12}$, M^+ calculado = 847,44, Observado: $\text{M} + \text{H}^+ = 848,5$.

35

EJEMPLO 5 (Referencia)

OP-1356: 11-N-[4-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-butil]-5-(3-dimetilamina-4-desoxi-6-O-acetil-glucopiranosil)-3-oxo-2-fluoro-eritronolida A, -11,12-cíclico carbamato.

5

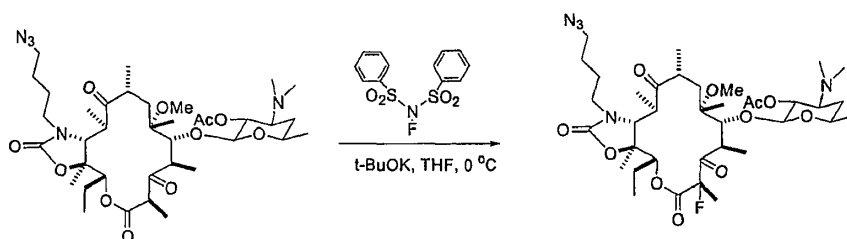


Una mezcla de 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-(3-dimetilamina-4-desoxi-6-O-acetil-glucopiranosil)-2-fluoro-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato (15 mg, 0,019 mmol), 6-Etínil-piridin-2-ilamina (4,7 mg, 0,4 mmol), CuI (1 mg, 0,005 mmol) y tolueno (0,2 ml) se calentó a 70 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró y se sometió directamente a cromatografía sobre gel de sílice (9:1, Cloroformo:Metanol más hidróxido de amonio al 1 %) para dar 14 mg de el compuesto deseado OP-1356. MS: $C_{44}H_{66}FN_7O_{12}$ M^+ calculado = 903,5, Observado: $M + H^+ = 904,5$.

EJEMPLO 6 (Referencia)

15

11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-(2-acetil-desosaminil)-3-oxo-2-fluoro-eritronolida A, 11,12-carbamato.

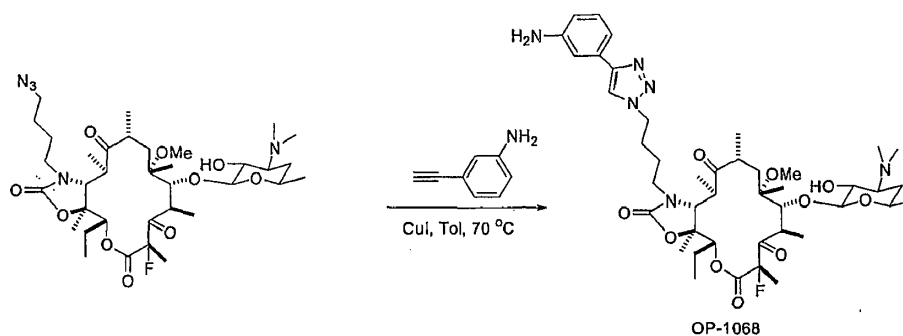


A una solución de 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-(2-acetil-desosaminil)-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato (500 mg, 0,66 mmol) en THF (8 ml) se le añadieron gota a gota t-BuOK (0,73 ml, 1,0 M, 0,73 mmol) seguido de N-Fluorobenceno-sulfonimida (211 mg, 0,66 mmol) a 0 °C. Después de 40 min, la mezcla se inactivó con agua (2 ml) seguida de dilución de diclorometano (200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (20 ml x 2). La concentración de la capa orgánica dio 482 mg de producto. MS: $C_{37}H_{60}FN_5O_{11}$ M^+ calculado = 769,43, Observado: $M + H^+ = 770,5$.

EJEMPLO 7

OP-1068: 11-N-(3-amino-fenil-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-butil]-5-desosaminil-3-oxo-2-fluoro-eritronolida A, -11,12-cíclico carbamato.

30



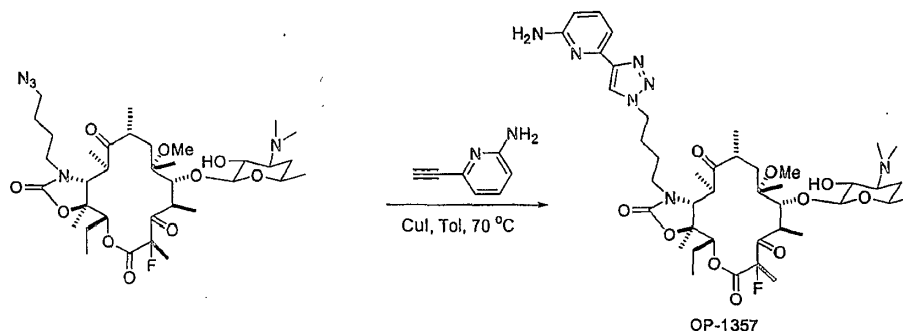
Una mezcla de 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-desosaminil-3-oxo-2-fluoro-eritronolida A, 11, 12-carbamato (17 mg, 0,023 mmol), 3-Etínil-fenilamina (5,4 mg, 0,046 mmol), CuI (1 mg, 0,005 mmol) y tolueno (0,2 ml) se calentó a 70 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró y se sometió directamente a cromatografía sobre gel de sílice (9:1,

Cloroformo:Metanol más hidróxido de amonio al 1 %) para dar 17 mg del compuesto deseado, OP1068. MS $C_{43}H_{65}FN_6O_{10}$ M^+ calculado = 844,47, Observado: $M + H^+ = 845,5$

EJEMPLO 8 (Referencia)

5

OP-1357: 11-N-(4-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-butil)-5-desosaminil-3-oxo-2-fluoro-eritronolida A, -11,12-cíclico carbamato.



10

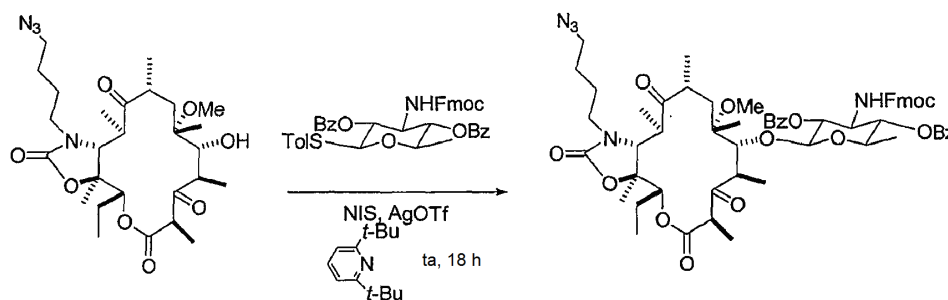
Una mezcla de 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-desosaminil-3-oxo-2-fluoro-eritronolida A, 11,12-carbamato (15 mg, 0,02 mmol), 6-Etil-piridin-2-ilamina (4,7 mg, 0,4 mmol), CuI (1 mg, 0,005 mmol) y tolueno (0,2 ml) se calentó a 70 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró y se sometió directamente a cromatografía sobre gel de sílice (9:1, Cloroformo:Metanol más hidróxido de amonio al 1 %) para dar 14 mg de el compuesto deseado OP1357. MS:

15 $C_{42}H_{64}FN_7O_{10}$ M^+ calculado = 845,5, Observado: $M + H^+ = 846,5$.

EJEMPLO 9 (Referencia)

11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-(2,4-dibenzoil-3N-Fmoc-micaminosil)-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.

20

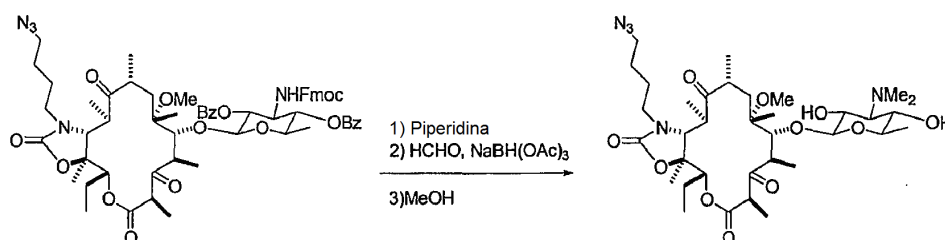


Se añadió N-yodosuccinimida (162 mg, 0,72 mmol) a una mezcla de 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-OH-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato (200 mg, 0,36 mmol), 2,6-dibenzoil-3-N-Fmoc-1-tiomicaminosido (378 mg, 0,54 mmol), tamices moleculares (0,2 g), y CH_2Cl_2 (2,5 ml) a -78 °C. Después de 10 min, se añadieron AgOTf (224 mg, 0,86 mmol) y 2,6-Di-terc-butil-piridina (0,21 ml, 0,95 mmol) y la mezcla se dejó calentar gradualmente a ta. Después de 18 h, se añadió una mezcla 1:1 de $NaHCO_3$ acuoso saturado y Na_2SO_3 (100 ml) y la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (250 ml) y las capas resultantes se separaron. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (10:1, Tolueno:Acetona) proporcionó 293 mg del compuesto del título en forma de una película de color amarillo. MS: $C_{62}H_{73}N_5O_{15}$ M^+ calculado = 1127,51, Observado: $M+Na^+ = 1150,5$.

EJEMPLO 10 (Referencia)

11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-micaminosil-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.

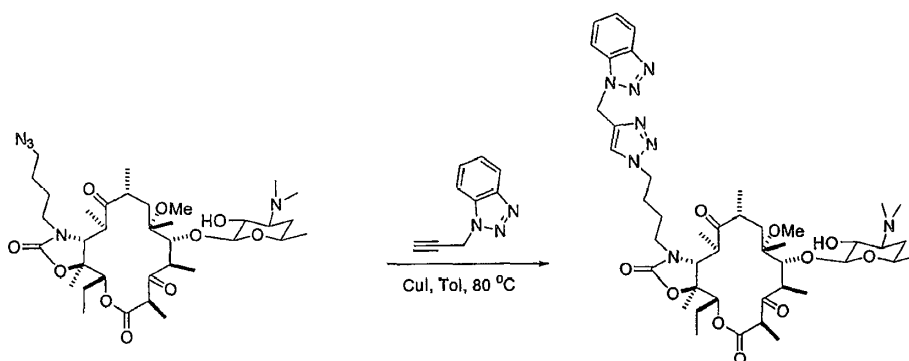
35



Se añadió piperidina (0,2 ml, 10 % en DMF) a 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-(2,4-dibenzoil-3N-Fmoc-micaminosil)-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato (30 mg, 0,026 mmol), a temperatura ambiente. Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se constituyó de nuevo con THF (1 ml). A la solución anterior se le añadieron formaldehído (solución acuosa al 37 %, 0,05 ml, 0,67 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (50 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con una proporción 1:1 de cloruro de amonio acuoso saturado y diclorometano (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar una película de color blanco. El intermedio se disolvió en metanol y se agitó durante 18 horas a ta. La concentración de la mezcla de reacción anterior seguida de purificación con cromatografía sobre gel de sílice (10:1, Tolueno:Acetona) proporcionó 9 mg del compuesto del título en forma de una película de color amarillo. MS: $\text{C}_{35}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_{11}$, M^+ calculado = 725,4, Observado: $M + H^+ = 726,5$.

EJEMPLO 11 (Referencia)

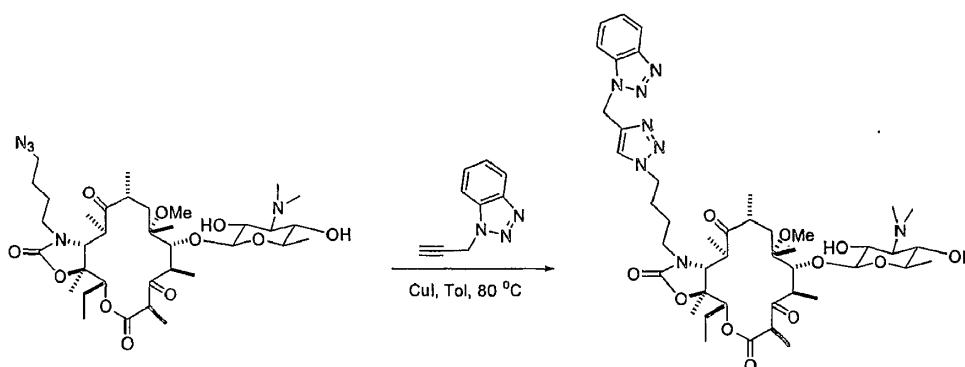
OP-1007: 11-N-[4-(4-Benzotriazol-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-butil]-6-O-metil-5-O-desosaminil-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.



Una mezcla de 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-O-desosaminil-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato (3 mg, 0,0039 mmol), 1-Prop-2-yl-1H-benzotriazol (3 mg, 0,4 mmol), CuI (1 mg, 0,005 mmol) y tolueno (0,2 ml) se calentó a 80 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró y se sometió directamente a cromatografía sobre gel de sílice (9:1, Cloroformo:Metanol más hidróxido de amonio al 1 %) para dar 3 mg de el compuesto deseado OP-1007. MS: $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{O}_{10}$ M^+ calculado = 866,5, Observado: $M + H^+ = 867,5$.

25 EJEMPLO 12 (Referencia)

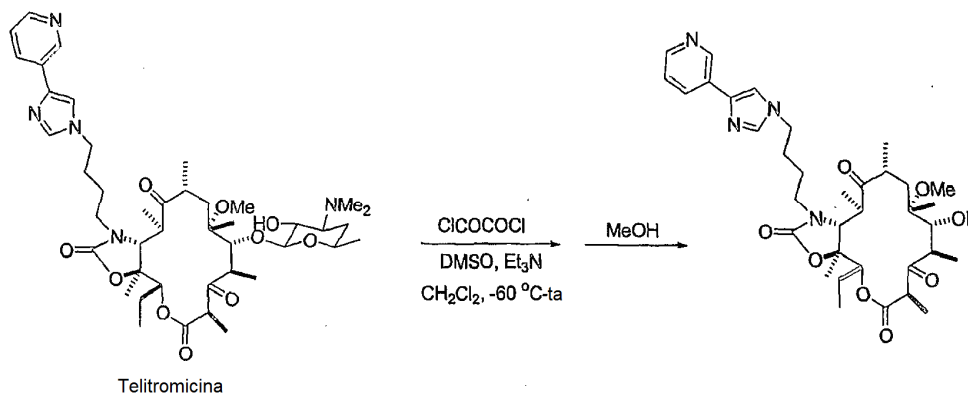
OP-1071: 11-N-[4-(4-Benzotriazol-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-butil]-6-O-metil-5-micaminosil-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.



30

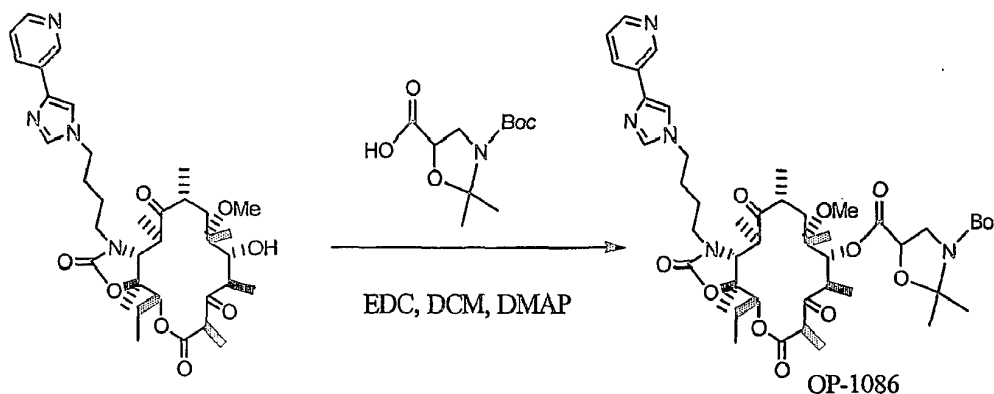
Una mezcla de 11-N-(4-Azido-butil)-6-O-metil-5-micaminosil-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato (3 mg, 0,004 mmol), 1-Prop-2-yl-1H-benzotriazol (3 mg, 0,4 mmol), CuI (1 mg, 0,005 mmol) y tolueno (0,2 ml) se calentó a 80 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró y se sometió directamente a cromatografía sobre gel de sílice (9:1, Cloroformo:Metanol más hidróxido de amonio al 1 %) para dar 3 mg de el compuesto deseado OP-1071. MS: $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{O}_{11}$ M^+ calculado = 882,5, Observado: $M + H^+ = 883,5$.

35

EJEMPLO 13 (Referencia)**11-N-[4-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il-butil]-6-O-metil-5-OH-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.**

5

Se añadió gota a gota DMSO (0,22 ml, 3,0 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (solución 2 M en CH₂Cl₂, 1,4 ml, 2,7 mmol) y CH₂Cl₂ (6 ml) a -70 °C. Después de 10 min, se añadió lentamente una solución de telitromicina (1,0 g, 1,2 mmol) y CH₂Cl₂ (6 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a -50 °C. Después de 10 30 min, se añadió Et₃N (0,9 ml, 6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en MeOH (50 ml) y la solución se dejó en reposo a ta durante una noche. La concentración seguido de cromatografía sobre gel de sílice (5:5:0,5:0,1, Tol:Acetona:MeOH:Et₃N) proporcionó 15 350 mg (44 %) de 11-N-[4-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il-butil]-6-O-metil-5-OH-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato en forma de un sólido de color blanco. MS: C₃₅H₅₀N₄O₈ M⁺ calculado = 654,8, Observado: M + H⁺ = 655,4.

EJEMPLO 14 (Referencia)**20 OP-1086: 11-N-[4-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il-butil]-6-O-metil-5-O-(N-t-butilcarbonato-N,O-isopropilideno isoserinato)-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.**

Se recogió 11-N-[4-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il-butil]-6-O-metil-5-OH-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato (56,7 mg, 25 86,6 mmol) en 1 ml de diclorometano. A la solución se le añadieron 60 mg de sal N-t-butilcarbonato-N,O-isopropilideno isoserina trietilamina (173 mmol) seguido de 33,1 mg de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (173 mmol) y 42,2 mg de 4-(dimetilamino)piridina (346 mmol). La reacción se dejó en agitación durante una noche y estaba incompleta por espectroscopia de masas. Se añadieron 8 equivalentes más de sal N-t-butilcarbonato-N,O-isopropilideno isoserina trietilamina y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y la reacción estuvo completa en 1 hora. La solución se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con tres porciones de 10 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO₄). La solución se concentró a presión disminuida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (10 g). La columna se eluyó con 97,5:2,5 (diclorometano-metanol) para proporcionar el compuesto en forma de una espuma incolora y una mezcla 1:1 de diastereómeros: rendimiento de 45 mg (59 %); gel de sílice TLC F_r 0,78 30 (9:1:0,1 cloroformo-metanol-hidróxido de amonio); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,81-1,99 (m, 47 H), 2,55-3,24 (m, 5 H), 3,39-4,08 (m, 7 H), 4,60 (m, 1 H) 4,92 (m, 1/2 H), 5,03 (m, 1/2 H), 5,15 (m, 1/2 H), 5,74 (1/2 H, dd, J = 10,4,5 Hz), 7,30 (m, 1 H), 7,34 (s, 1/2 H), 7,39 (s, 1/2 H), 7,55 (s, 1/2 H), 7,60 (s, 1/2 H), 8,45 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 10,51, 10,69, 13,81, 13,85, 14,20, 14,79, 15,89, 16,58, 18,35, 19,12, 19,40, 22,17, 35

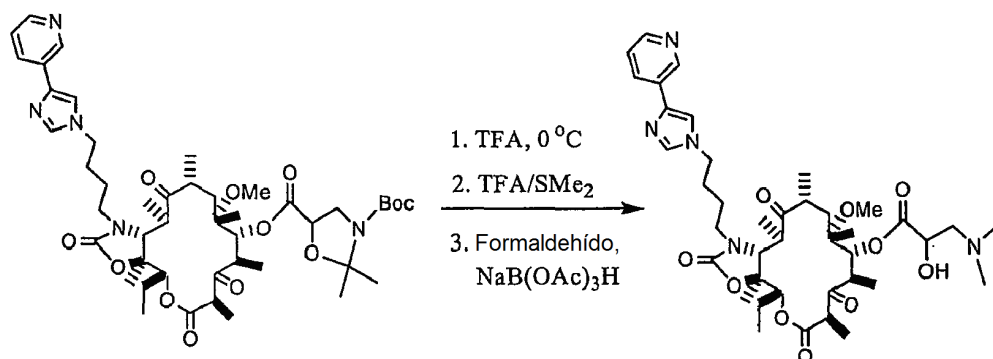
24,22, 28,35, 28,40, 28,57, 28,76, 38,51, 38,82, 39,11, 39,47, 42,43, 42,51, 44,57, 45,43, 46,80, 46,87, 48,02, 50,19, 50,62, 51,45, 58,69, 60,08, 58,69, 60,08, 75,78, 77,36, 77,58, 82,06, 82,18, 115,56, 123,54, 131,91, 131,99, 137,55, 138,78, 143,47, 145,39, 147,58, 157,20, 169,03, 169,42, 200,90, 215,45; MS: C₄₆H₆₇N₅O₁₂ M⁺ calculado = 881,5, Observado: M + H⁺ = 882,4.

5

EJEMPLO 15 (Referencia)

11-N-[4-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il-butil)-6-O-metil-5-O-N-dimetilisoserinato)-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.

10



La parte I, 11-N-[4-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il-butil)-6-O-metil-5-O-(N-t-butil-carbonato-N,O-isopropilideno isoserinato)-3-eritronolida A, 11,12-carbamato (25,0 mg, 28,3 mmol) se recogió en 200 ml de ácido trifluoroacético acuoso al 65 % enfriado con hielo. La solución se agitó 1 hora a 0 °C y se concentró a sequedad; MS: C₄₃H₆₃N₅O₁₂ M⁺ calculado = 841,5, Observado: M + H⁺ = 842,4.

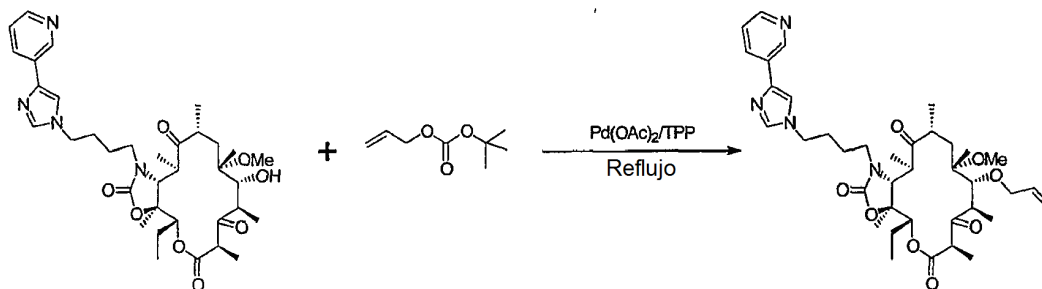
La parte II, la parte en bruto secada al vacío de la parte I, en el mismo matraz se recogió en 200 ml de 1:1 frío de dimetilsulfuro-ácido trifluoroacético. La solución se agitó durante 1 hora a 0 °C y se concentró a sequedad; MS: C₃₈H₅₅N₅O₁₀ M⁺ calculado = 741,4, Observado: M + H⁺ = 742,4.

La parte III, 17 mg de 11-N-[4-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il-butil)-6-O-metil-5-O-isoserinato-3-eritronolida A, 11,12-carbamato (19,8 mmol) de la parte II, se recogió en 300 ml de tetrahidrofurano. A la solución se le añadieron 15,4 ml de formaldehído acuoso al 37 % (198 mmol) y 12,6 mg triacetoxiborohidruro sódico (59,6 mmol). La solución se dejó en agitación durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (4 g). La columna se eluyó con 95:5:0,1 (diclorometano-metanol-hidróxido de amonio) para proporcionar el compuesto en forma de una espuma incolora y una mezcla 1:1 de diastereómeros: rendimiento de 7,5 mg (49 %); gel de sílice TLC F_r 0,52 (4:1 de hexanos-acetato de etilo); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,82-0,88 (m, 4 H), 1,01 (m, 4 H), 1,22 (m, 10 H), 1,40 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,62-1,68 (m, 4 H), 1,88-1,99 (m, 4 H), 2,57-2,65 (m, 4 H), 2,91 (m, 3 H), 2,93 (m, 3 H), 3,36 (m, 2 H), 3,50 (m, 1 H), 3,65-3,82 (m, 4 H), 4,03 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 4,68 (m, 1H), 4,90 (d, 1 H, J = 10,5 Hz), 5,68 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7,27 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 8,49 (s a, 1 H), 8,99 (s a, 1 H); MS: C₄₀H₅₉N₅O₁₀ M⁺ calculado = 769,4, Observado: M + H⁺ = 770,4.

EJEMPLO 16 (Referencia)

35

11-N-[4-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il-butil)-6-O-metil-5-O-alil-3-oxo-eritronolida A, 11,12-carbamato.



Se recogieron 11-N-[4-(4-Piridin-3-il-imidazol-1-il-butil)-6-O-metil-5-OH-3-eritronolida A, 11,12-carbamato (1 equiv.), t-butil carbonato de alilo (1,5 equiv.), acetato de paladio (0,005 equiv.) y trifetilfosfina (0,043 equiv.) en THF seco. La mezcla de reacción se purgó con N₂ antes de calentar la mezcla de reacción se calentó a reflujo. La reacción se dejó a reflujo hasta que se completó por TLC (95:0,5:0,05 de CHCl₃:MeOH:NH₄OH), aproximadamente 24 horas. La

mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (9:1:0,1 al 15 % de CHCl₃:MeOH:NH₄OH, CHCl₃ al 85 %). MS: C₃₅H₅₄N₄O₈ M⁺ calculado = 694,4, Observado: M + H⁺ = 695,4.

EJEMPLO 17

5 La actividad antibacteriana de los compuestos novedosos de Fórmula 1 y Fórmula 2 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos se determinó frente a una serie de microorganismos de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) y aislados clínicos de *Streptococcus* sp. Las cepas de la ATCC incluían: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*,
 10 *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae*. Las cepas clínicas incluían *Streptococcus* sp. resistentes a macrólidos con mecanismos de resistencia a Erm o MefA. Los aislados clínicos se identificaron usando el sistema de identificación bioquímico API (BioMerieux).

El ensayo de susceptibilidad antimicrobiana se realizó de acuerdo con recomendaciones por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS M100-S12, M7-A5). En resumen, se fabricaron dos diluciones seriadas de compuestos en placas de microtitulación. Cada pocillo de la placa de microtitulación se inoculó con microorganismos de ensayo a una densidad final de 5 x 10⁵ de unidades formadoras de colonias (ufc)/ml. Las placas de microtitulación se incubaron a 35 °C en condiciones aerobias, excepto para *H. influenzae* y *S. pyogenes* que se incubaron en CO₂ al 5 %. La concentración inhibidora mínima (MIC) se definió como la menor concentración de
 20 compuesto que inhibió crecimiento. Los resultados de los ejemplos representados de esta invención sobre microorganismos de prueba convencionales y aislados clínicos en comparación con azitromicina y telitromicina se muestran en la Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla 1. Actividad antibacteriana in vitro de OP1007 (Ejemplo 11), OP1071 (Ejemplo 12) y OP1086 (Ejemplo 14) en comparación con Azitromicina y Telitromicina (nd = no determinado).

ID OP-	S. aureus ATCC 29213 (MSSA) MLS-S	E. faecium ATCC 19434	K. Pneumonia 138 83	E. Coli ATCC 2592 2	S. Typhimurium ATCC 14028	S. pneumoniae ATCC 49619	S. pyogenes ATCC 19615	S. pneumoniae 163(MefA)	S. pneumoniae 303(ErmB)	S. aureus MRS A 3359 1	H. influenzae ATCC 49247
MIC (mcg/ml)											
x 1007	<=0,125	<=0,125	32	64	8	<=0,125	<=0,125	<=0,125	>64	>64	0,5
x 1071	0,25	<=0,125	>64	>64	>64	<=0,125	<=0,125	0,5	>64	>64	2
x 1086	4	4	>64	>64	>64	Nd	32	<=0,125	0,25	>64	>64
Azitromicina	1	4	8	8	4	<=0,125	1	<=0,125	0,5	>64	2
Telitromicina	<=0,125	<=0,125	16	16	4	<=0,125	<=0,125	<=0,125	<=0,125	>64	2

x: Ejemplos de referencia

30 Cabe apreciar que los compuestos de la presente invención muestran una mejora significativa de la actividad inhibidora frente a los patógenos aislados resistentes a telitromicina, *Streptococcus pyogenes* mientras que aún mantiene su actividad similar frente a otros patógenos (Véase la Tabla 2).

Tabla 2. Actividad antibacteriana *in vitro* de cetólidos en comparación con Telitromicina (nd = no determinado).

ID OP-	S. pneumoniae ATCC 49619	S. pneumoniae ErmB 303	S. pneumoniae 163(MefA)	S. pneumoniae 3773 (Erm B)	S. pneumoniae 5032	S. pyogenes 1721	S. pyogenes 1850	S. pyogenes 3029	S. pyogenes 3262	H. influenzae ATCC 49247
MIC (mcg/ml)										
1068	<=0,125	<=0,125	<=0,125	0,5, 1	0,5	0,5	<=0,125	<=0,125	0,5	2,4
x 1274	<=0,125	<=0,125	<=0,125	4	0,25	16	0,25	<=0,125	0,5	8
x 1313	<=0,125	<=0,125	<=0,125	1	0,5	2	0,25	0,25	2	2
x 1318	<=0,125	<=0,125	<=0,125	2	2	1	0,25	nd	1	8
x 1356	<=0,125	<=0,125	<=0,125	0,5	1	4	0,25	1	4	1
x 1357	<=0,125	<=0,125	<=0,125	1	1	2	0,25	1	1	4
x Tell	<=0,125	<=0,125	<=0,125	1	1	64	8	16	32	4

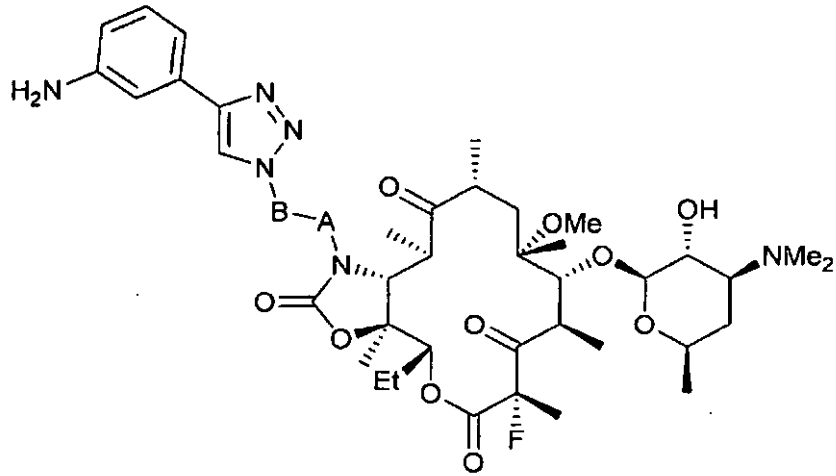
X: Ejemplos de referencia

5

Debe apreciarse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva.

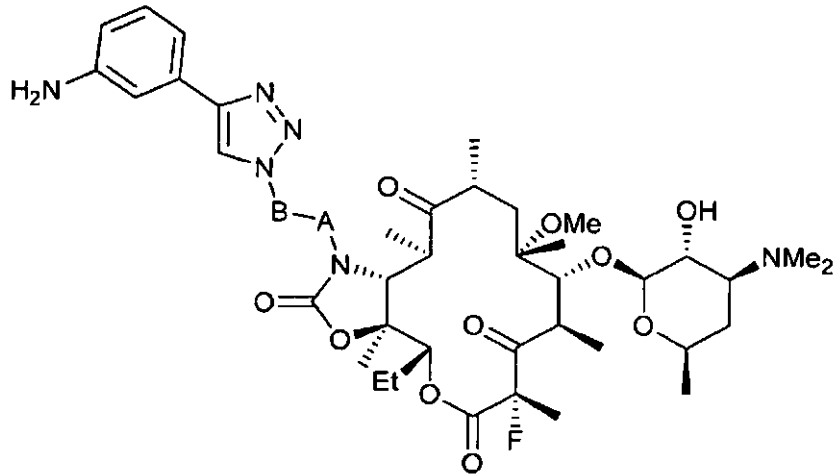
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable, donde A es CH₂ y B es (CH₂)₃.

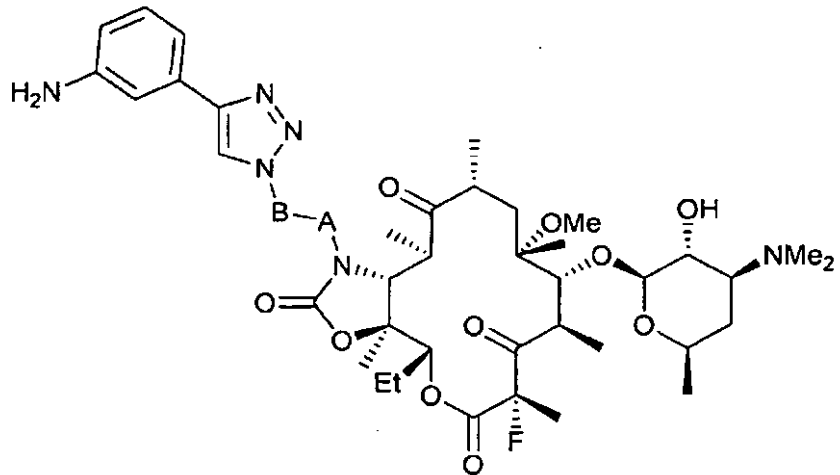
2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es CH₂ y B es (CH₂)₃.

10

3. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula



donde A es CH₂ y B es (CH₂)₃.

4. Una composición farmacéutica para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en una infección vírica, una infección bacteriana, una infección por protozoos, o una afección relacionada con una infección vírica, una infección bacteriana o una infección por protozoos; comprendiendo la composición farmacéutica una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador
5 farmacéuticamente aceptable.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la afección está causada por un microorganismo seleccionado entre el grupo que comprende *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*,
10 *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* o *Haemophilus*
influenzae.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la afección es una infección bacteriana o una afección relacionada con una infección bacteriana.
- 15 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que la infección bacteriana es una infección por *Streptococcus*.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 ó 7, en la que la infección bacteriana es una infección por *Streptococcus pneumoniae*.
20
9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que la infección bacteriana es una infección por *Streptococcus pyogenes*.
10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que la infección bacteriana es una
25 infección por *Staphylococcus aureus*.
11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en la que la infección bacteriana es una infección por *Haemophilus influenzae*.
- 30 12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11 en forma de dosificación unitaria que comprende de 5 a 1000 mg del compuesto.
13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12 en forma de dosificación unitaria que
35 comprende de 10 a 100 mg del compuesto.
14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13 para su administración oral.