

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 794**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/4433** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**C07H 17/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2010 E 10743117 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2464651**

54 Título: **Nuevos macrólidos y su uso**

30 Prioridad:

**13.08.2009 EP 09167830**

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

**15.09.2016**

73 Titular/es:

**BASILEA PHARMACEUTICA AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 487  
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**KELLENBERGER, JOHANNES LAURENZ y  
DREIER, JÜRIG**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 582 794 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos macrólidos y su uso.

5 La invención se refiere a nuevos compuestos macrólidos, el uso de dichos compuestos como medicamentos, en particular para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias y alérgicas, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a procedimientos para su preparación. La invención se refiere en particular a compuestos macrólidos con actividad antiinflamatoria mediada principalmente por inhibición de fosfodiesterasa 4 (PDE4) que los hace útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias y alérgicas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, artritis reumatoide, dermatitis atópica o enfermedad del intestino inflamado o enfermedades proliferativas tales como cáncer.

10 El monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, por sus siglas en inglés) es un segundo mensajero clave en las células. Se sabe que los niveles aumentados de AMP cíclico suprimen las respuestas celulares en varios tipos de células inflamatorias e inmunitarias incluyendo linfocitos, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células epiteliales del pulmón. Las concentraciones intracelulares de cAMP son reguladas por la adenilil ciclase y por fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (las PDE, por sus siglas en inglés). Las PDE son una familia de enzimas que  
15 inactivan los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP por hidrólisis a AMP y GMP. La PDE4 de enzima específica de cAMP es la enzima predominante en células proinflamatorias. Se ha demostrado que PDE4 está implicada en los procedimientos inflamatorios (cf. por ej., Lipworth B. J., *Lancet* (2.005) 365, pág. 167 o Giembycz M. A., *Curr. Opin. Pharmacol.* (2.005), 5, pág. 238). Por lo tanto, los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y alérgicas tales como asma, bronquitis crónica, enfisema, dermatitis atópica, urticaria  
20 rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, soriasis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria adulta y esclerosis múltiple. También son útiles los inhibidores de PDE4 para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer humano (cf por ej., *Cancer Research*, 2.007, 67, pág. 5.248).

25 Se han descrito numerosos inhibidores de PDE4 en la bibliografía (véase, por ejemplo, J. O. Odingo, *Expert. Opin. Ther. Patents*, 2.005, 15 (7), 773; M. Hendrix, C. Kallus, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry* (2.004), Vol. 22 (*Chemogenomics in Drug Discovery*), 243-288 (Wiley-VCH)). Muchos de los inhibidores conocidos de PDE4 muestran efectos secundarios limitantes de la dosis tales como emesis y dolor de cabeza.

30 Se han descrito derivados de eritromicina con una subestructura de carbamato 11,12-cíclica sustituida en numerosas publicaciones (por ej., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1.989, 33, 78; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1.999, 9, 3.075). Muchos de estos derivados de macrólidos presentan un resto azúcar cladinosa sustituido o no sustituido unido a la posición 3 del anillo de macrolactona o se ha oxidado el grupo 3-hidroxi a un grupo ceto.

35 Los compuestos con un grupo hidroxilo en la posición 3 del andamiaje de la eritromicina se encuentran como compuestos intermedios en la síntesis de varios derivados de eritromicina y también se describen en, por ejemplo, la patente internacional WO 2004/013153. La formación de 3-acil-derivados se describe en, por ej., *J. Med. Chem.* 2.003, 46, 2.706.

Los derivados de macrólidos que son inhibidores de la fosfodiesterasa 4 se han descrito en la patente internacional WO 2008/017696.

40 La mayoría de las moléculas descritas en las referencias citadas anteriormente presentan actividad anti-infecciosa. Sin embargo, si se prevén derivados de la eritromicina para el tratamiento crónico de enfermedades no producidas por bacterias patógenas, es deseable tener compuestos desprovistos de actividad anti-infecciosa para evitar el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos. Se ha indicado que las modificaciones del resto desosamina pueden conducir a una pérdida de actividad antibacteriana. Diversas modificaciones del resto azúcar desosamina de derivados de eritromicina se han descrito en la bibliografía como ejemplificados por las siguientes publicaciones: patente internacional WO 2007/129646, patente internacional WO 2004/013153 y *Bioorg. Med. Chem.* 2.007,15,  
45 3.266.

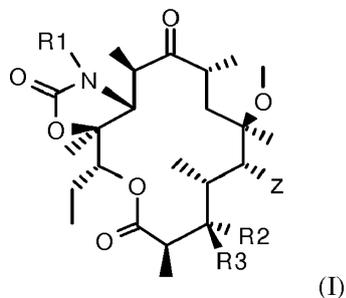
50 Los derivados de macrólidos que presentan una subestructura de carbamato 11,12-cíclica sustituida y un resto azúcar desosamina modificado se han descrito en las patentes internacionales WO 2006/087644, WO 2007/054904, WO 2008/106226 y WO 2008/072034. Diversos macrólidos de 14-, 15- y 16-miembros con un resto desosamina modificado y opcionalmente una subestructura de carbamato 11,12-cíclica también se describe en la patente de EE.UU. 2008/045585A1. Sin embargo, estos compuestos no se describen como inhibidores de la fosfodiesterasa 4.

55 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que algunos compuestos de macrólidos que tienen una subestructura de carbamato 11, 12-cíclica sustituida con cadenas laterales específicas, sin tener actividad antibacteriana significativa, inhiben las fosfodiesterasas y en particular inhiben selectivamente PDE4, una actividad recién encontrada no descrita hasta ahora para esta clase de moléculas. Estos macrólidos son útiles por lo tanto para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias y alérgicas así como enfermedades proliferativas tales

como, por ejemplo, cáncer. Las moléculas descritas en la presente memoria son estructuralmente diferentes de los inhibidores de PDE4 conocidos en la actualidad y por lo tanto presentan el potencial de superar los efectos secundarios mencionados anteriormente.

La presente invención se refiere de acuerdo con esto a compuestos macrólidos de fórmula I:

5



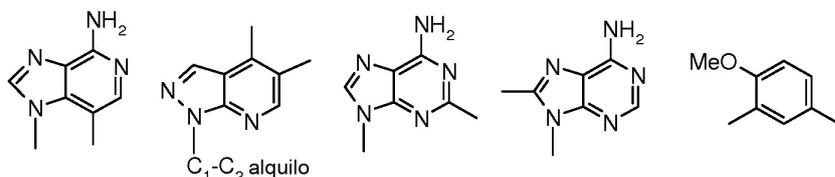
en la que

R1 es un resto -X-Q;

10 X es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- ligado al resto Q vía el grupo NH o átomo de O, respectivamente;

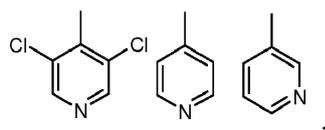
Q es un resto -V-A1-L-A2-W, en el que:

V es un grupo divalente de fórmula:



15

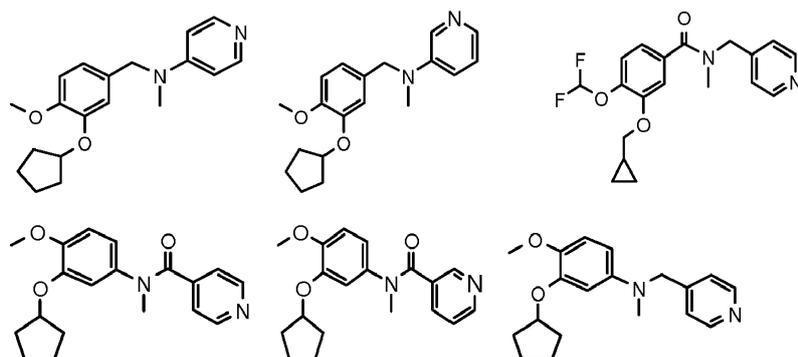
W es un grupo de fórmula:



20 A1 y A2 son, independientemente entre sí ausente o un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y L es -NH-, -(CO)NH- o -NH(CO)- o

Q es un grupo de una de las siguientes fórmulas:

25

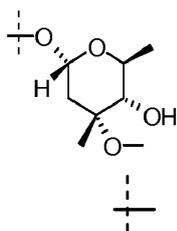




en la que  significa un resto metoxi;

R2 es OH o

5

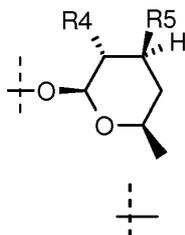


en la que  representa el enlace de unión;

R3 es hidrógeno y

Z es un grupo de fórmula:

10



en la que  representa el enlace de unión;

R4 es -OR4a;

R5 es -NR5bR5c;

15 R4a es hidrógeno o alquilo C1-C6 no sustituido;

R5b, R5c independientemente entre sí, son alquilo C1-C6 no sustituido o -(C=O)heterociclilo;

siempre que R5 no sea un grupo dimetilamino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (I).

20 Las sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención incluyen en particular sales de adición de ácido.

25 Los compuestos de la invención presentan una actividad inhibitoria sustancial hacia las fosfodiesterasas (las PDE), en particular a PDE4, en particular fosfodiesterasas y PDE4 humanas, que se ha demostrado que están implicadas en los procesos inflamatorios (cf. por ej., Lipworth B. J., Lancet (2.005) 365, pág. 167 o Giembycz M. A., Curr. Opin. Pharmacol. (2.005), 5, pág. 238). El uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para el tratamiento de enfermedades y trastornos en un individuo, seleccionado de animales como, por ejemplo, mamíferos y en particular seres humanos que pueden mejorar o aliviarse por inhibición de fosfodiesterasas, en particular fosfodiesterasa 4 (PDE4) es, por lo tanto, un aspecto más de la presente invención. Basándose en esta actividad los presentes compuestos son útiles en particular para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias así como para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades alérgicas y para la prevención y/o tratamiento de

30 enfermedades asociadas a un crecimiento celular no controlado, proliferación y/o supervivencia de células del

cuerpo de tales individuos, por ejemplo, cáncer. Se prefiere un uso para seres humanos. Son ejemplos importantes en particular de dichas enfermedades: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, artritis reumatoide, dermatitis atópica, soriasis o enfermedad del intestino inflamado y dichas de enfermedades cancerosas.

5 Es una ventaja particular de los compuestos de la presente invención que no presentan actividad antibacteriana significativa y pueden usarse, por lo tanto, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias así como para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades alérgicas y para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades asociadas a crecimiento celular no controlado, proliferación y/o supervivencia en dichos individuos, por ejemplo, cáncer, como se indicó anteriormente, sin proporcionar un riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los antibióticos durante dicho uso.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico (mono o bicíclico) de 5 a 10 miembros no sustituido, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en: azufre, oxígeno y, preferiblemente, nitrógeno. Los sustituyentes heterocíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, los siguientes grupos:  
 15 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 ej., 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, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo y similares, o sistemas de anillo heterocíclicos condensados tales como quinolinilo, por ej., quinolin-8-ilo, quinolin-5-ilo,  
 20 quinolin-2-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolinilo (6-isoquinolinilo), quinazolinilo, 1H-benzotriazolilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 5H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo (por ej., 2-benzotiazolilo), 1H-benzoimidazolilo, 1H-indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, purinilo, por ej., 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, 2,3-benzoxazolinilo, 1,2-dihidro-oxazol[5,4-c]piridinilo, 6-quinoxalinilo, 2-benzo[b]tien-3-ilo, 3,4-dihidro-1H-2-oxo-quinolin-6-ilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados de cadena ramificada o lineal que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Dichos grupos son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares.

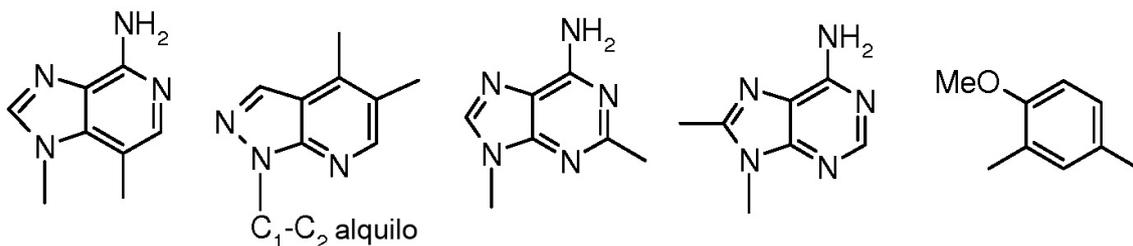
30 En una realización de los compuestos de fórmula I, Q es un resto de la fórmula -V-A1-L-A2-W en la que:

A1, A2 son independientemente entre sí o ausente o un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

L es -NH-, -(CO)NH- o -NH(CO)-;

V es un grupo divalente de fórmula:

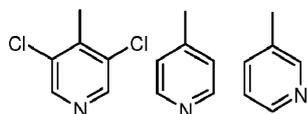
35



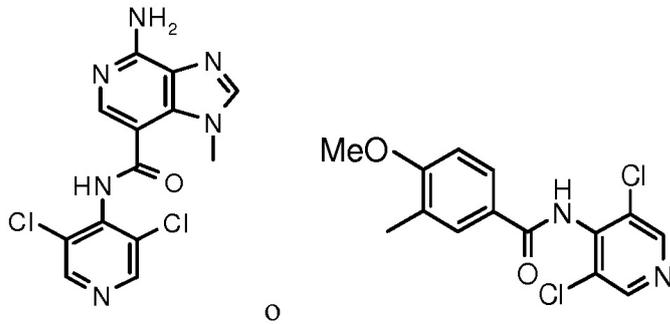
y

W es un grupo de fórmula:

40

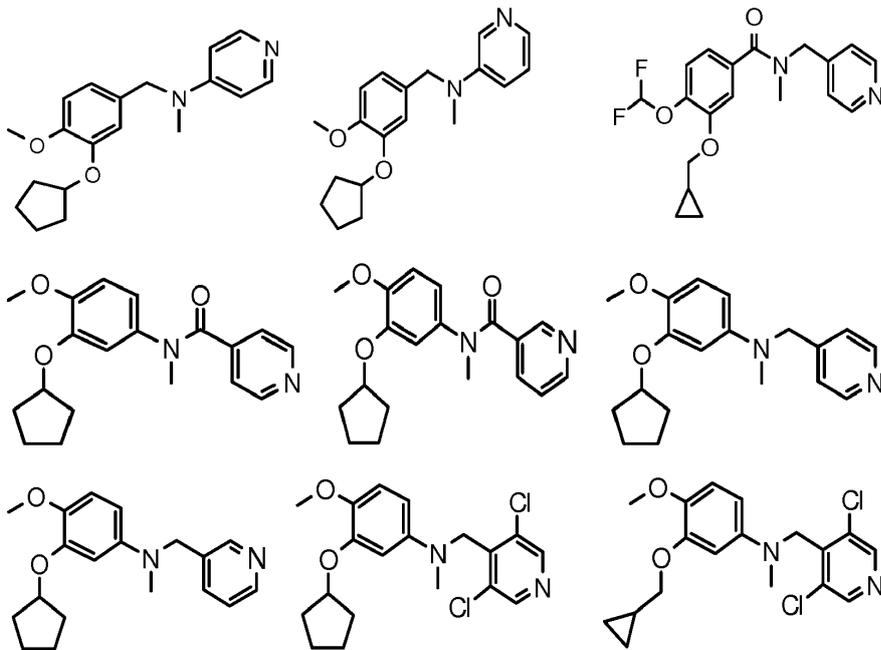


Ejemplos preferidos de correspondientes compuestos de macrólidos según la invención son compuestos de fórmula I en la que Q tiene la siguiente fórmula:

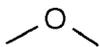


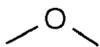
5

En otra realización de los compuestos de fórmula (I) Q es un grupo que presenta una de las siguientes fórmulas:



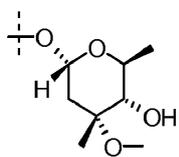
10



15 en la que  significa un resto metoxi.

Las únicas realizaciones preferidas además de los compuestos de la presente invención incluyen:

los compuestos, en los que R2 es:

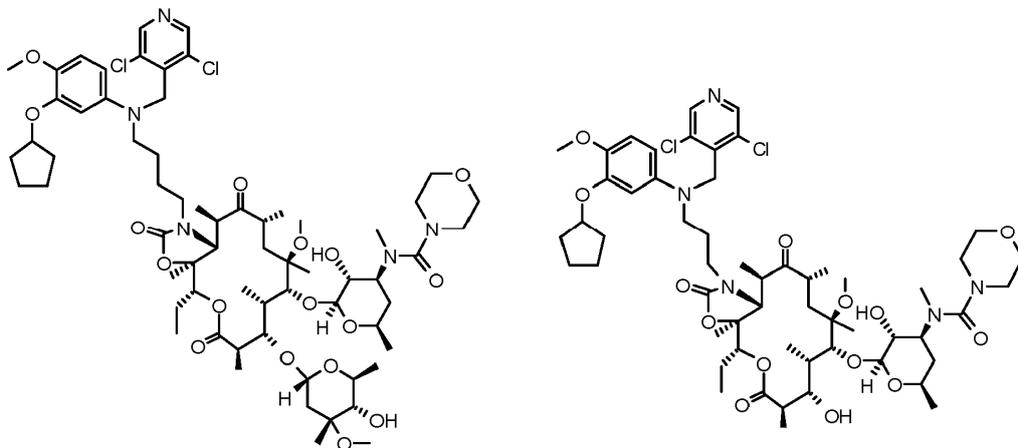
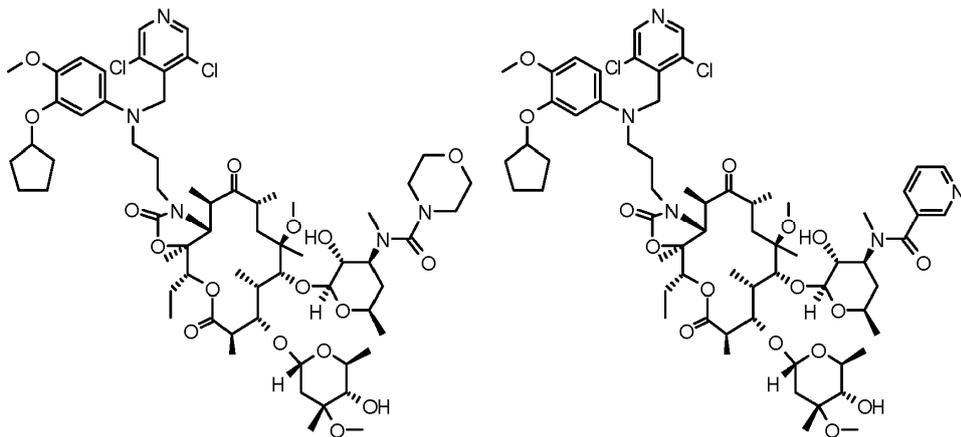
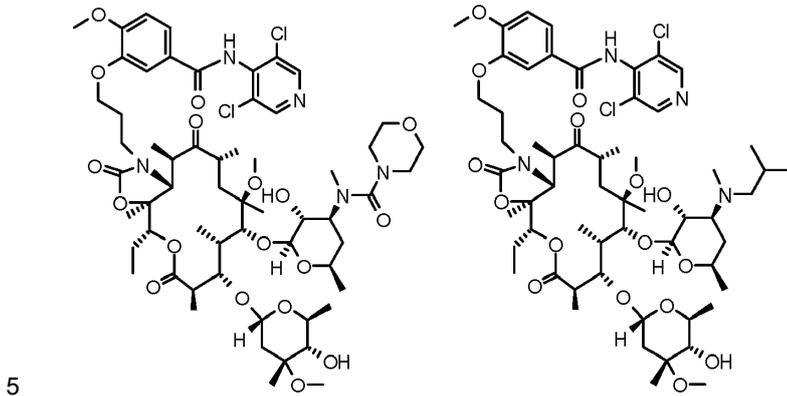




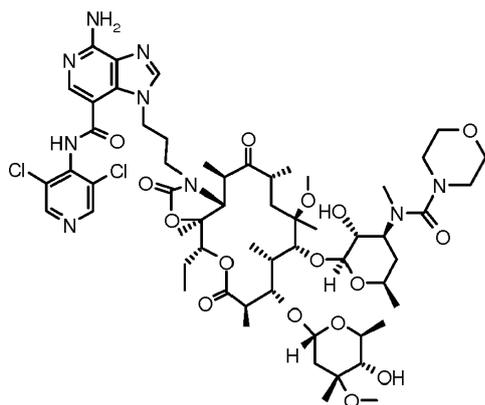
en el que representa el enlace de unión y

los compuestos en los que R2 es OR2a y R2a es hidrógeno.

Los ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ej.,



10



Como ya se indicó anteriormente, los compuestos macrólidos de fórmula I también pueden estar presentes, si se desea, y usarse como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. No sólo se consideran sales con ácidos inorgánicos, sino también sales con ácidos orgánicos. Hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y similares son ejemplos de tales sales.

Los compuestos de la presente invención incluyendo sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, artritis reumatoide, dermatitis atópica o enfermedad del intestino inflamado.

Los compuestos de la presente invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como bronquitis crónica, enfisema, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, soriasis, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria adulta y esclerosis múltiple y para el tratamiento de enfermedades en seres humanos (+ animal) asociadas al crecimiento celular no controlado, proliferación y/o supervivencia, por ejemplo, cáncer.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar como medicamentos. Una realización más de la presente invención son así medicamentos que comprenden compuestos de fórmula I o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias o enfermedades alérgicas o enfermedades asociadas a crecimiento celular no controlado, proliferación y/o supervivencia de células que pertenecen a un individuo seleccionado de animales, por ejemplo, mamíferos y preferiblemente seres humanos, por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéuticas para administración entérica (oral). Los productos según la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía peroral, tal como en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos de película, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas duras y blandas, disoluciones, emulsiones o suspensiones o por vía rectal, tal como en la forma de supositorios o por vía parenteral, por ejemplo, por inyección o por vía nasal o por inhalación o por vía transdérmica o localmente, por ejemplo, por administración tópica, preferiblemente los compuestos se administran por vía tópica o por vía oral.

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

Se considera que los compuestos se incorporan por último en composiciones de formas farmacéuticas orales, parenterales o tópicas adecuadas. Las composiciones de esta invención pueden contener, como ingredientes opcionales, cualquiera de los diversos adyuvantes que se usan ordinariamente en la producción de preparaciones farmacéuticas. Así, por ejemplo, en la formulación de las presentes composiciones en las formas farmacéuticas orales deseadas, se pueden usar, como ingredientes opcionales, cargas, tales como celulosa microcristalina, fosfato de calcio o lactosa; agentes disgregantes, tales como almidón, carboximetilcelulosa sódica reticulada o polivinilpirrolidona reticulada y agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio y similares. Se debería entender completamente, sin embargo, que los ingredientes opcionales en la presente memoria nombrados se proporcionan sólo como ejemplo y que la invención no se restringe al uso de los mismos. Se pueden emplear otros adyuvantes, que sean conocidos en la técnica, en llevar a cabo esta invención.

Son adecuados como dichos materiales portadores no sólo materiales portadores inorgánicos, sino también orgánicos. Así, para comprimidos, se pueden usar comprimidos recubiertos de película, comprimidos recubiertos de azúcar y cápsulas duras, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales. Portadores adecuados para cápsulas blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles

semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa). Materiales portadores adecuados para la preparación de disoluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Materiales portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos.

- 5 Como adyuvantes farmacéuticos se consideran los conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes, sales para ajuste de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes, usuales.

- 10 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular sales de adición de ácido se pueden usar para administración parenteral y para este fin se preparan preferiblemente en preparaciones para inyección como liofilizados o polvos secos para dilución con agentes habituales, tales como agua o disolución de sal común isotónica.

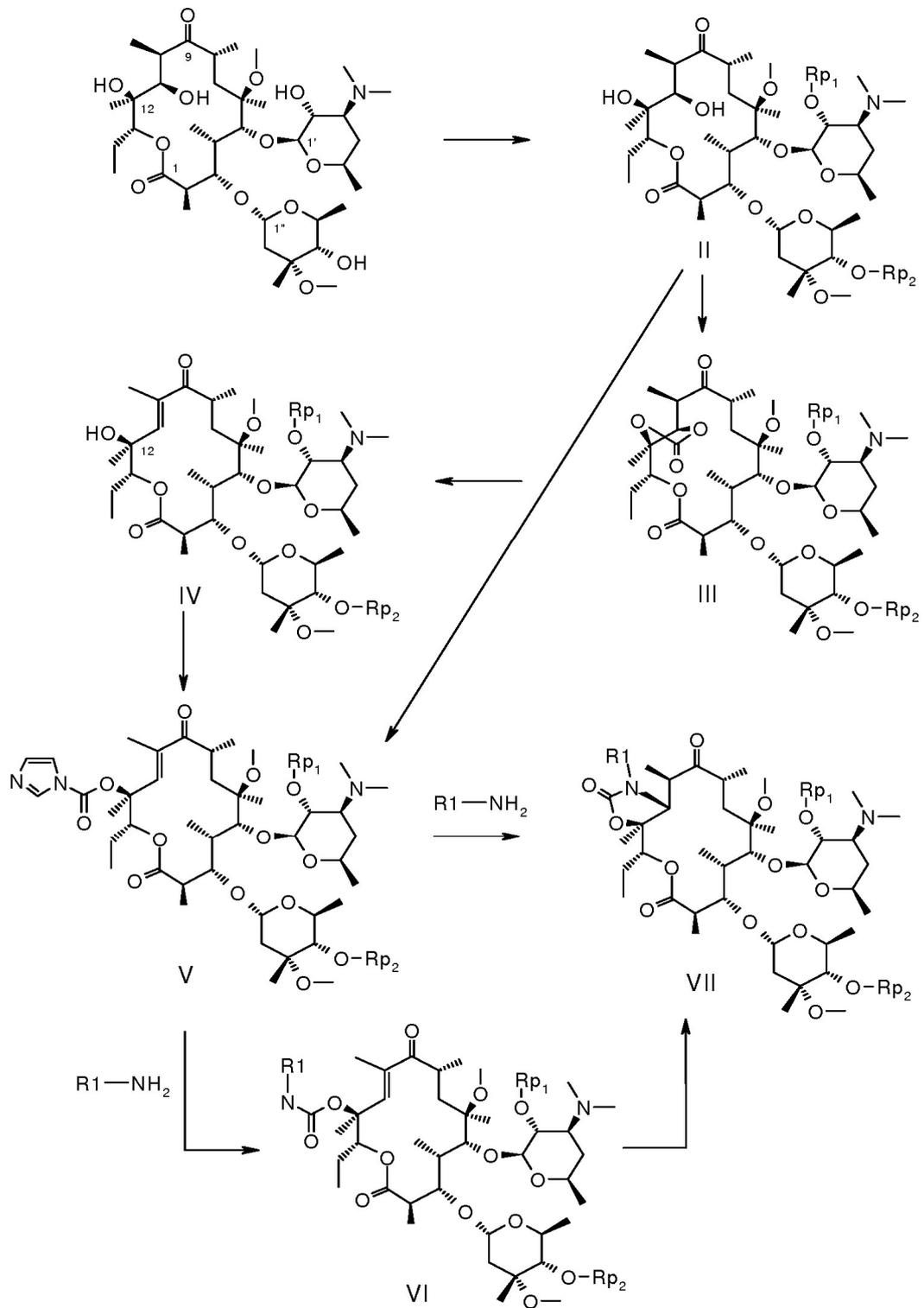
Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido se pueden usar para administración tópica y para este fin se preparan preferiblemente en preparaciones como pomadas, cremas o geles.

- 15 Para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias y alérgicas en mamíferos, seres humanos y no humanos, una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2.000 mg, especialmente aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.000 mg, es usual, apreciando los expertos en la materia que la dosis dependerá también de la edad, las condiciones de los mamíferos y la clase de enfermedades que se esté evitando o tratando. La dosis diaria se puede administrar en una dosis única o se puede dividir por varias dosis. Se puede considerar una dosis única promedio de aproximadamente 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1.000 mg.

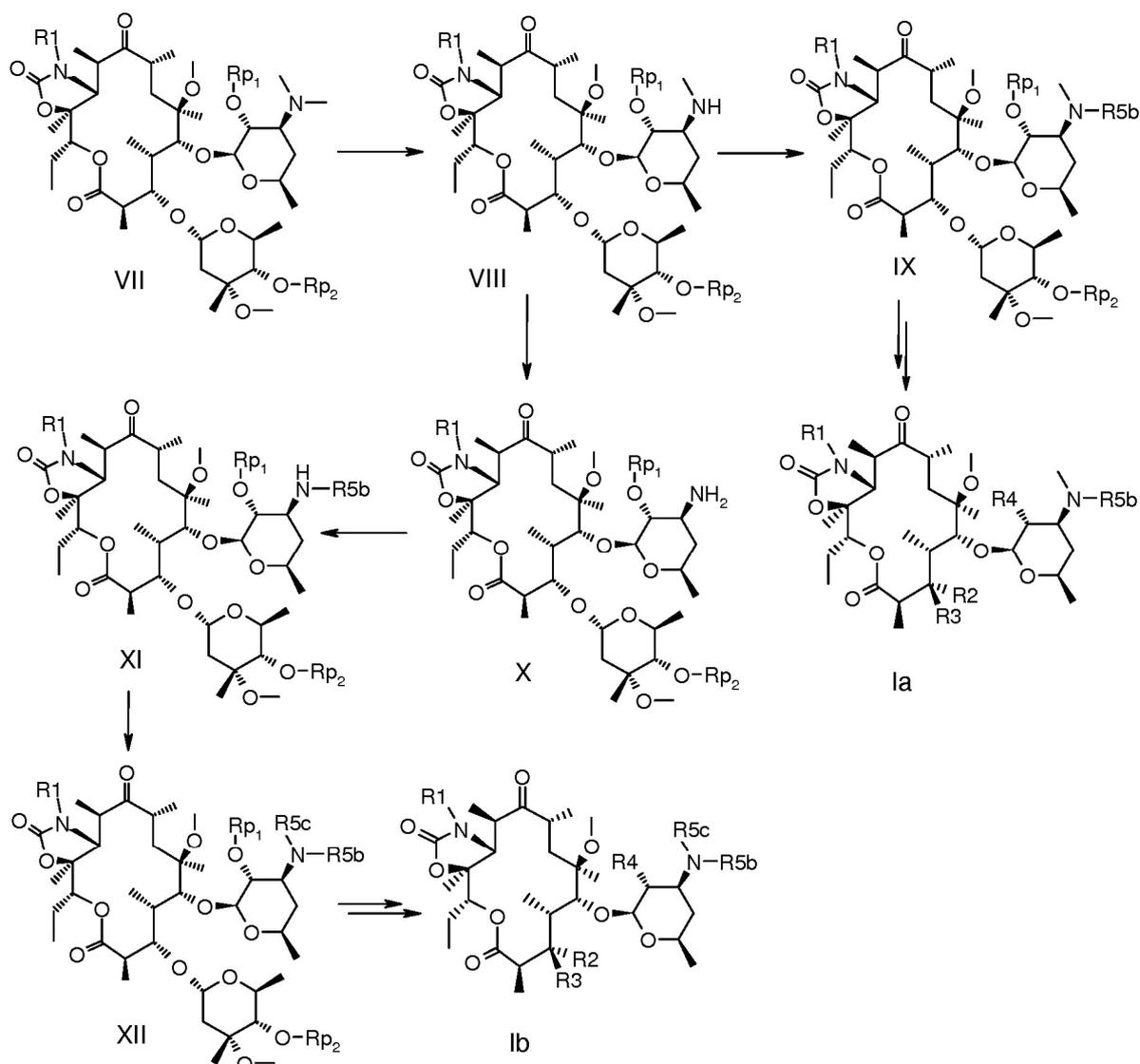
- 20 La preparación de los compuestos de fórmula I se puede llevar a cabo, por ej., según los esquemas 1-4.

- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar partiendo de claritromicina. La preparación de los compuestos de fórmula II, III y IV en la que  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son H, acetilo, benzoilo o cualquier otro grupo protector de hidroxilo adecuado se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica (esquema 1). Para obtener los compuestos de fórmula II en la que  $R_{p1}$  y  $R_{p2}$  son por ejemplo acetilo o benzoilo los grupos 2'- y 4"- hidroxilo de claritromicina comercialmente disponibles se pueden proteger de manera secuencial o de manera simultánea por reacción con un anhídrido o cloruro de ácido adecuado como se describe en, por ejemplo, Baker et al., J. Org. Chem. 1.988, 53, 2.340-2.345 y Kashimura et al., J. Antibiotics, 2.001, 54, 664-678. Los compuestos de fórmula II se pueden transformar después, por ejemplo, en los compuestos de fórmula IV de una manera similar como se describe en Baker et al., J. Org. Chem. 1.988, 53, 2.340-2.345. Los compuestos de fórmula IV se hacen reaccionar con carbonildiimidazol (CDI) en un disolvente tal como DMF o THF o una mezcla de los mismos en presencia de una base tal como por ejemplo NaH para formar los compuestos de fórmula V. Los compuestos de fórmula V también se pueden preparar por tratamiento prolongado de compuestos de fórmula II con CDI en un disolvente tal como THF y en presencia de una base tal como NaHMDS a temperaturas que oscilan de  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $50^{\circ}\text{C}$ . Los compuestos de fórmula VII se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula V con una amina  $R_1\text{-NH}_2$  apropiada en un disolvente tal como por ejemplo DMF, acetonitrilo o una mezcla de agua y acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base tal como por ejemplo DBU, a temperaturas que oscilan de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $80^{\circ}\text{C}$  (por ej., J. Med. Chem. 1.998, 41, 4.080). El compuesto intermedio VI puede ser aislado y sometido con posterioridad a ciclación en un disolvente tal como por ejemplo DMF, THF o acetonitrilo en presencia de una base tal como por ejemplo NaH o DBU, a temperaturas que oscilan de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $80^{\circ}\text{C}$ .

40



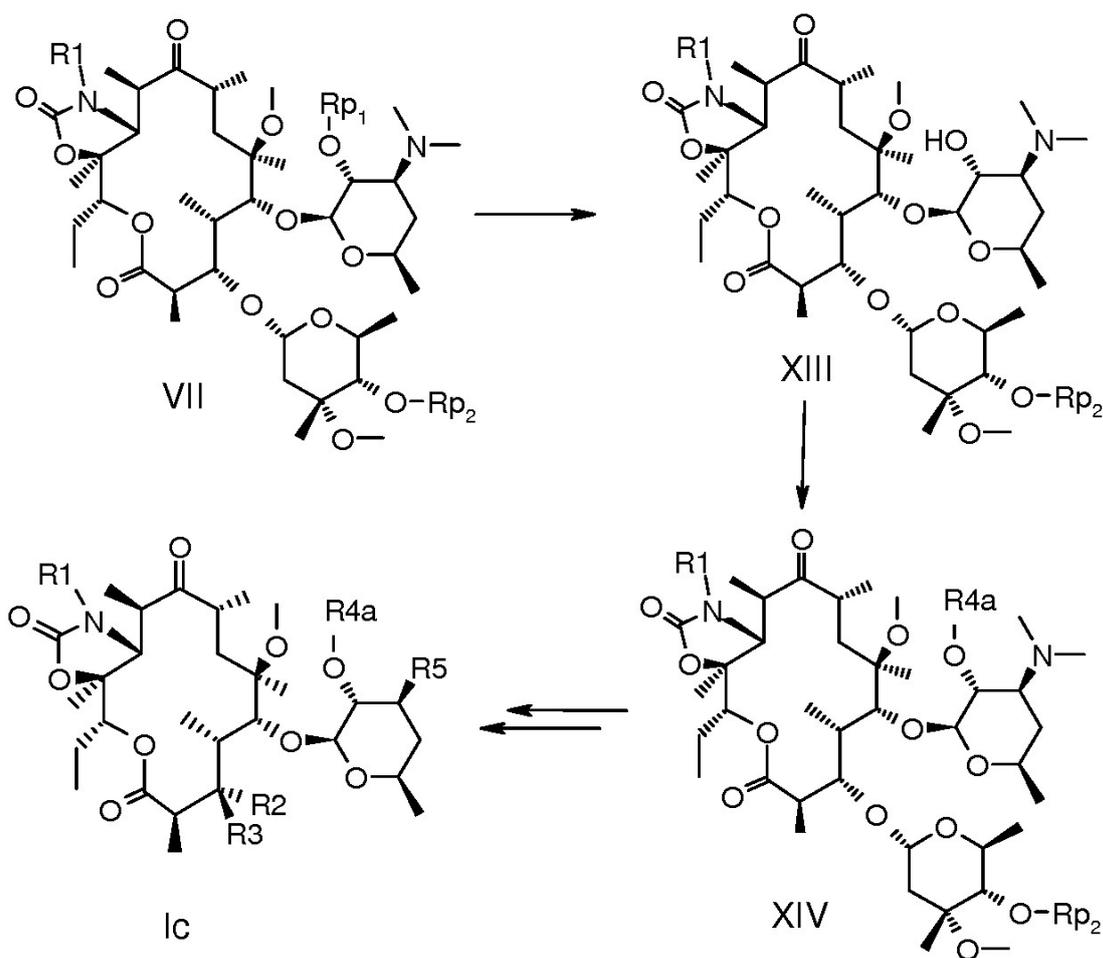
Esquema 1



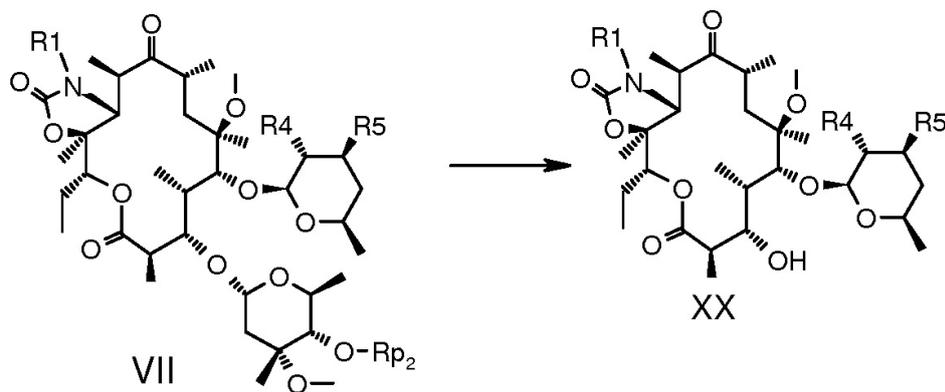
Esquema 2

- 5 Los compuestos de fórmula Ia y Ib en las que R5b y R5c son como se definió anteriormente pero no son metilo se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula VII (esquema 2). La N-desmetilación se realiza, por ejemplo, usando yodo con luz o N-yodosuccinimida según los procedimientos descritos en la bibliografía (J. Med. Chem., 1.995, 38, 1.793; J. Org. Chem. 2.000, 65, 3.875) para proporcionar los compuestos de fórmula VIII o de fórmula X.
- 10 Los sustituyentes R5b y R5c son introducidos por ej., por aminación reductora usando el aldehído apropiado en presencia de un agente reductor tal como NaCNBH<sub>3</sub> en un disolvente tal como metanol preferiblemente a temperatura ambiente o por alquilación con un haluro de alquilo en presencia de base tal como hidruro de sodio o carbonato de sodio en un disolvente tal como DMF, acetonitrilo, tolueno o similares para proporcionar los compuestos de fórmula IX o XII. Los dos grupos R5b y R5c puede ser introducidos de manera simultánea o de manera secuencial, preferiblemente de manera secuencial. Los compuestos de fórmula VIII, X y XI se pueden hacer
- 15 reaccionar también con un cloroformiato sustituido, cloruro de carbonilo sustituido o ácido carboxílico en condiciones estándar conocidas en la técnica para la formación de enlaces amida. Los compuestos de fórmula IX y XII se pueden modificar más después según cualquier esquema 3-6 para proporcionar, después de desprotección si es necesario, los compuestos de la o Ib.

Los compuestos de fórmula Ic general donde en R4 es O-R4a se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula VII general. El grupo Rp1 protector se puede retirar siguiendo procedimientos descritos a continuación o de acuerdo con procedimientos descritos en, por ej., T. W. Green et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1.999. El grupo hidroxilo en la posición 2' de los compuestos de fórmula XIII pueden ser alquilados siguiendo métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por tratamiento con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio en un disolvente tal como DMF, THF, DMSO, acetona o una mezcla de los mismos para proporcionar los compuestos de fórmula XIV (esquema 3). Los compuestos de fórmula XIII también se pueden hacer reaccionar con un cloroformiato sustituido, cloruro de carbonilo sustituido o ácido carboxílico en condiciones estándar conocidas en la técnica para la formación de enlaces éster para proporcionar los compuestos de fórmula XIV. Los compuestos de fórmula XIV se pueden modificar más después según cualquiera de los esquemas 2 y/o 4 para proporcionar, después de desprotección si es necesario, los compuestos de fórmula Ic general.



15 El tratamiento de los compuestos de fórmula VII general con ácido según procedimientos conocidos (por ej., J. Med. Chem. 1.998, 41, 4.080) proporciona los compuestos de fórmula XX



Esquema 4

La desprotección de compuestos intermedios para proporcionar compuestos de fórmula I general se realizan de acuerdo con procedimientos estándar descritos por ejemplo en T. W. Green et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999. En casos donde Rp1 y Rp2 son grupos protectores de acilo tales como acetilo y benzoilo los grupos protectores son retirados por agitación en metanol a 0° a 60° o por tratamiento del compuesto con DBU en metanol a reflujo durante 3 a 12 horas (J. Antibiotics, 2.001, 54 (8), 664) o por tratamiento con guanidina/nitrato de guanidinio en metanol/diclorometano (Tetrahedron Letters 1.997, 38 (9), 1.627) o con carbonato de potasio en metanol o con una mezcla de MeONa en metanol, preferiblemente con DBU en metanol a reflujo durante 5 a 7 horas.

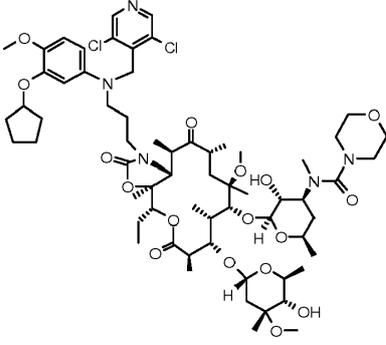
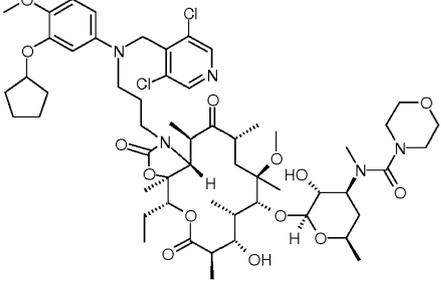
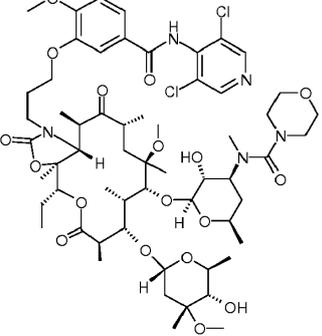
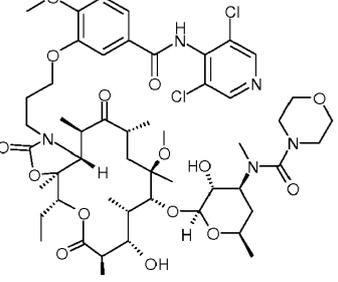
Se pueden introducir modificaciones en la posición 3 del anillo de macrolactona (es decir, R2-R3) y en las posiciones 2' y 3' del resto azúcar (es decir, R4-R5) como se describe en términos generales en los esquemas 2-4 en cualquier fase adecuada durante la síntesis de los compuestos de fórmula I general como se indica en líneas generales en el esquema 1. Por ejemplo, los sustituyentes R5b y/o R5c pueden ser introducidos como se indica en líneas generales en el esquema 2 partiendo del compuesto de fórmula VII o por ejemplo partiendo del compuesto de fórmula V o partiendo de claritromicina. El instante de tiempo apropiado para dichas modificaciones depende de la naturaleza de las condiciones aplicadas como es conocido para un experto en la materia y podría requerir la protección de ciertos grupos funcionales con un grupo protector adecuado y desprotección posterior según procedimientos estándar descritos en T. W. Green et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1.999.

Se entiende que se pueden realizar las modificaciones individuales descritas en los esquemas 1-4 de manera secuencial con la misma molécula para proporcionar los compuestos de la fórmula I general, es decir, las modificaciones en la posición 3 del anillo de macrolactona se puede combinar con una modificación del resto azúcar como se describe por ejemplo en el esquema 2. Para evitar interferencia con grupos funcionales un experto en la materia llevará a cabo las reacciones en un orden apropiado y protegerá y desprotegerá con posterioridad los grupos funcionales si es necesario.

Se entiende además que R1 en los compuestos de fórmula I, y de los compuestos intermedios como los mencionados anteriormente se puede modificar más. Por ejemplo, un grupo éster puede ser hidrolizado y puede ser acoplado el ácido resultante con una amina para formar una amida de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar más la invención y no deben interpretarse como limitantes de ningún modo del alcance de la presente invención.

Ejemplo	Estructura
1	
2	
3	
4	

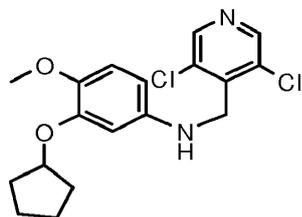
Observaciones generales: HPLC analítica: Sistema Aa: columna: Bischoff ProntoSil 120-3-C18 SH 3  $\mu$ m, 75x4,6 mm; flujo: 1,2 ml/min; detección: ELSD, UV; fase móvil A: agua + 3% de acetonitrilo + TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente: 0-2 min constante 5% de B; 2-5 min lineal de 5% a 30% de B; 5-18 min lineal de 30% a 55% de B; 18-23,5 min lineal de 55% a 95% de B; 23,5-35 min 95% de B. Sistema Ba: columna: SunFire C18, 3,5  $\mu$ m, 150x4,6 mm; flujo: 1,0 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente: 0-2 min constante 20% de B; 2-5 min lineal de 20% a 60% de B; 5-20 min lineal de 60% a 90% de B; 20-30 min lineal de 90% a 95% de B. Sistema Ca: columna: SunFire C18, 5  $\mu$ m, 250x4,6 mm; flujo: 1,0 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente: 0-5 min lineal de 20% a 60% de B; 5-20 min lineal de 60% a 90% de B; 20-30 min lineal de 90% a 95% de B. Sistema Da: columna: SunFire C18, 5  $\mu$ m, 250x4,6 mm; flujo: 1,0 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente: 0-2 min 20% de B; 2-5 min lineal de 20% a 42% de B; 5-20 min lineal de 42% a 80% de B; 20-30 min lineal de 80% a 95% de B. Sistema Ea: columna: ProntoSil 120-3-C18 ace-EPS 3  $\mu$ m, 150x4,6 mm; flujo: 1,0 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente: 0-2 min constante 20% de B; 2-5 min lineal de 20% a 42% de B; 5-20 min lineal de 42% a 80% de B; 20-30 min lineal de 80% a 95% de B. Sistema Fa: columna: ProntoSil 120-3-C18 SH 3  $\mu$ m, 150x4,6 mm; flujo: 1,0 ml/min; detección: ELSD, 254 nm; fase móvil A: agua + TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente: 0-5 min constante 10% de B; 5-20 min lineal de 10% a 58% de B; 20-30 min lineal de 58% a 95% de B.

Abreviaturas: HPLC para cromatografía líquida de alta realización; DMSO para dimetilsulfóxido; DBU para diazabicycloundecano; DCM para diclorometano; DMF para dimetilformamida; THF para tetrahidrofurano, MS para espectrometría de masas; RMN para resonancia magnética nuclear; ESI para ionización por electropulverización.

#### Ejemplo 1

Preparación de I-1, compuesto de fórmula I donde R1 es 3-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-(3,5-dicloropiridin-4-il-metil)-amino]propilo, R2 es O-cladinosilo, R3 es hidrógeno, R4 es hidroxilo y R5 es metil-(morfolino-4-carbonil)-amino.

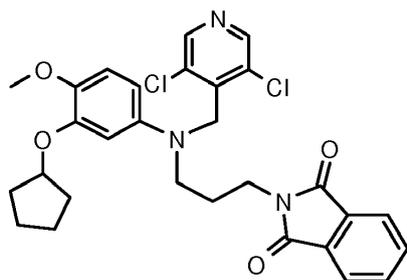
#### A] Preparación de compuesto 1-A



Se disuelven 1,408 g (6,48 mmoles) de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilamina (Garcia et al., JOC, 2.005, 70, pág 1.050) en 20 ml de tolueno y se añaden 1,197 g (6,6 mmoles) de 3,5-dicloro-4-piridinocarboxaldehído, 3,6 ml (25,9 mmoles) de trietilamina y 1,85 ml (32,4 mmoles) de ácido acético. Se agita la mezcla a 25°C durante 2 horas y después se añaden 1,629 g (25,9 mmoles) de NaBH<sub>3</sub>CN y se agita la mezcla a 25°C durante una hora. Se evapora el disolvente y se purifica el producto bruto por cromatografía súbita sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 15:1) para proporcionar 1,98 g (82%) del producto deseado como un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,61(s, 2H); 6,70 (d, 1H); 6,30 (d, 1H); 6,15 (dd, 1H); 5,55 (t, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,36 (d, 2H); 3,59 (s, 3H); 1,77-1,81 (m, 2H); 1,64-1,67 (m, 4H); 1,53-1,56 (m, 2H).

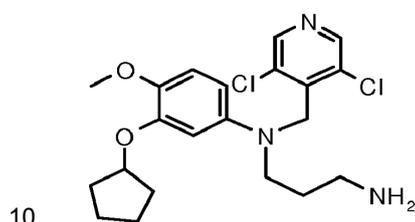
#### B] Preparación de compuesto 1-B

40



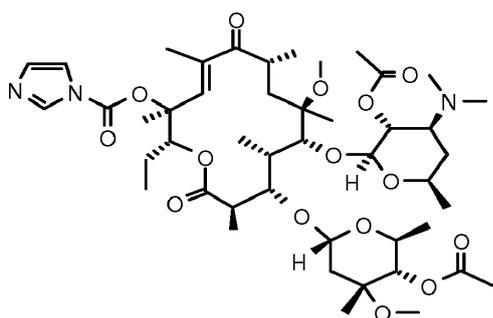
5 Se disuelven 0,38 g (0,99 mmoles) de compuesto 1-A en 15 ml de metanol y se añaden 0,26 g (1,28 mmoles) de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-propionaldehído, 0,1 ml de ácido acético y 0,125 g (1,98 mmoles) de NaBH<sub>3</sub>CN a la disolución. Se agita la mezcla a 28°C durante 3,5 horas y se evapora con posterioridad el disolvente. Se purifica el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (éter de petróleo (acetato de etilo 10:1 → 5:1) para proporcionar 380 mg (65%) del producto deseado como un sólido amarillo claro.

C] Preparación de compuesto 1-C



10  
15 Se disuelven 0,38 g (0,69 mmoles) de compuesto 1-B en 20 ml de etanol y se añade 1 ml de una disolución de hidrato de hidrazina (85%) a la disolución. Se agita la mezcla de reacción a 70°C hasta que no queda material de partida (~1,5 horas). Se separó por filtración el precipitado que se formó durante la reacción y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH 50:1 → 20:1) para proporcionar 0,23 g (79%) del producto deseado como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,43 (s, 2H); 6,74 (d, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,49 (dd, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,41 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,13 (t, 2H); 2,63 (m, 2H); 1,52-1,86 (m, 10H).

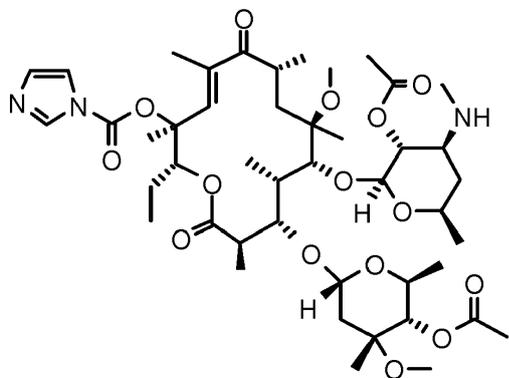
D] Preparación de compuesto 1-D (compuesto de fórmula V donde Rp1 y Rp2 son acetilo)



20  
25 Se disuelve 1,0 g (24,6 mmoles) de hidruro de sodio (60% en aceite) en 100 ml de DMF. Se enfría la mezcla a -10°C y se añaden 10 g (12,3 mmoles) de compuesto de fórmula IV donde Rp1 y Rp2 son acetilo (Patente internacional WO 2008017696, ejemplo 1). A esta mezcla se añade una disolución de 6,06 g (36,9 mmoles) de carbonildiimidazol (CDI) en 50 ml de DMF. Se agita la mezcla a -10°C durante una hora y se añaden 150 ml de agua manteniendo la temperatura de la mezcla a 0°C. Se separaron por filtración los sólidos y se lavó la torta de masa filtrante con agua fría y se disolvió con posterioridad en dietil éter. Se secó la disolución sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto (9,99 g) por cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH 40:1) para proporcionar 5,56 g (56%) del producto deseado como un sólido blanco.  
30 MS (ESI): 908,3 ([MH]<sup>+</sup>)

Tiempo de ret. (Sistema Aa): 14,8 min.

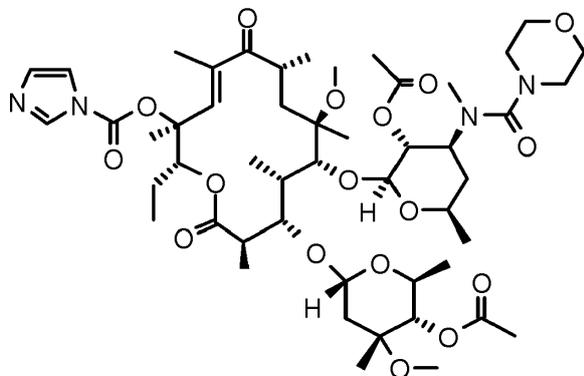
E] Preparación de compuesto 1-E



5

Se disolvieron 2,0 g (2,2 mmoles) de compuesto 1-D en 40 ml de metanol y 2 ml de agua y 0,92 g de acetato de sodio. Se agitó la mezcla durante 10 minutos y se añadieron 1,8 g (7,09 mmoles) de yodo. Se agitó la mezcla oscura durante 1 hora a 25-30°C. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Se retiró el disolvente a vacío y se absorbió el residuo en DCM. Se lavó la capa orgánica con agua y con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se combina con el producto de un segundo lote (preparado a partir de 0,2 g de 1-D) y se purifica por cromatografía súbita sobre gel de sílice (DCM/MeOH 200:1 → 60:1) para proporcionar 1,04 g (48%) de una espuma amarillo claro.

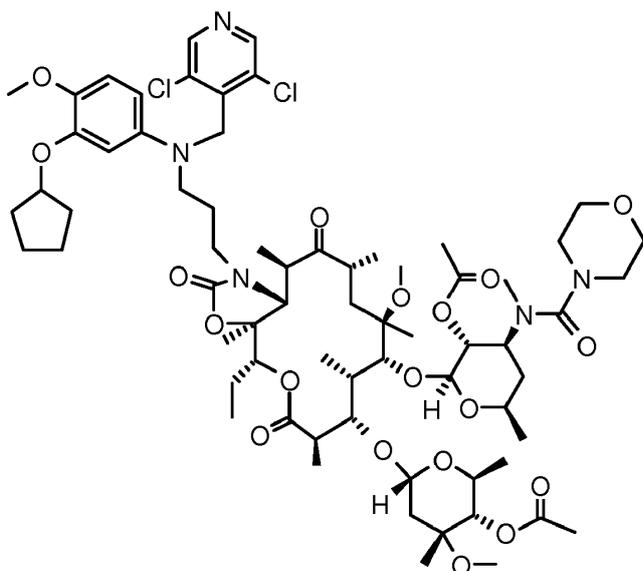
15 F] Preparación de compuesto 1-F



A una disolución de 0,46 g (0,51 mmoles) de compuesto 1-E en 20 ml de THF seco en una atmósfera de nitrógeno se añaden 0,2 ml de diisopropil-etilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añaden 79 mg (0,51 mmoles) de cloruro de morfolino-4-carbonilo. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se retira con posterioridad el disolvente a presión reducida y se absorbe el residuo en DCM. Se lava la capa orgánica con agua y con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto bruto por cromatografía súbita sobre gel de sílice (DCM/MeOH 80:1) para proporcionar 370 mg (64%) del producto deseado como una espuma blanca.

25

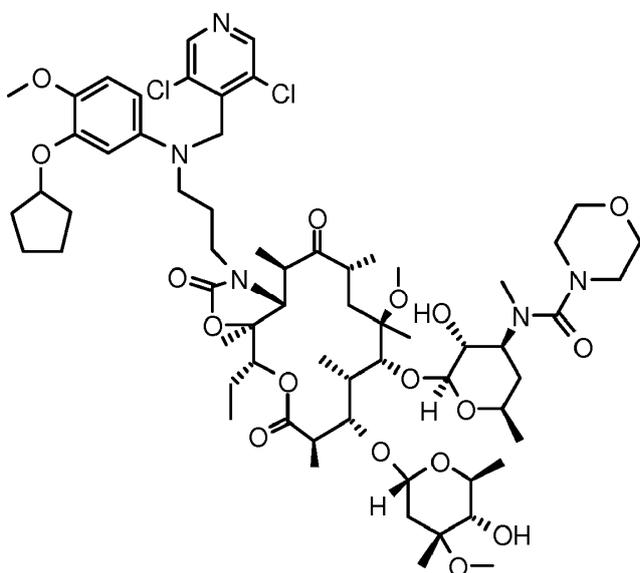
G] Preparación de compuesto 1-G



5 Se disuelven 300 mg (0,3 mmoles) de compuesto 1-F en 10 ml de DMF y se añaden 126 mg (0,3 mmoles) de compuesto 1-C y 136 mg (0,89 mmoles) de DBU. Se agita la mezcla a 60°C durante 4 días y se evapora el disolvente. Se absorbe el residuo en DCM y se lava la capa orgánica con agua y con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto bruto por cromatografía súbita sobre gel de sílice (DCM/MeOH 120:1 → 60:1) y HPLC preparativa para proporcionar 110 mg (27%) del producto deseado como una espuma amarillo claro.

MS (ESI): 1.362,6; 1.364,6 ([MH]<sup>+</sup>)

10 H] Preparación de compuesto 1-1



15 Se disuelven 350 mg (0,26 mmoles) de compuesto 1-G en 15 ml de metanol y 380 mg (2,5 mmoles) de DBU. Se agita la mezcla a 65°C durante 60 horas. Se retira el disolvente a presión reducida y se absorbe el residuo en 100 ml de DCM. Se lava la capa orgánica dos veces con agua y con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a vacío. El producto bruto se combina con el producto de un segundo lote (preparado a partir de 0,11 g de 1-G) y se purifica por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18, 110A, 5 μm, 150 x 21,2 mm; flujo: 12 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + amoníaco al 0,05% ; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal de 70 a 90% de acetonitrilo en 10 min; 100% de acetonitrilo durante 5 minutos) para proporcionar 60 mg del producto

20

deseado como un sólido amarillo claro.

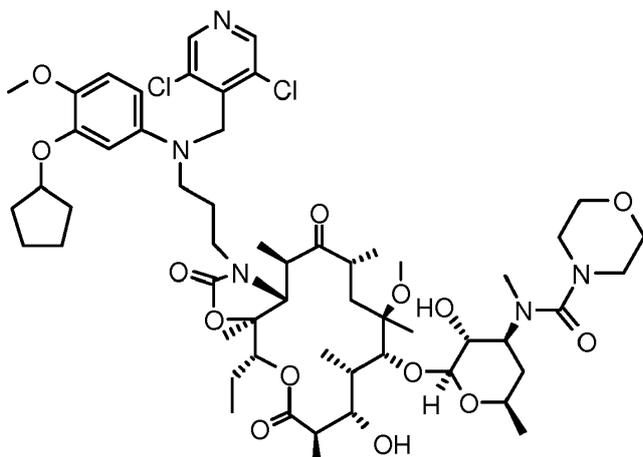
MS(ESI): 1.278,5; 1.280,6 [MH]<sup>+</sup>

Tiempo de ret. (sistema Ba): 19,4 min.

### Ejemplo 2

- 5 Preparación de I-2. compuesto de fórmula I donde R1 es 3-[(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-(3,5-dicloropiridin-4-il-metil)-amino]propilo, R2 es OH, R3 es hidrógeno, R4 es hidroxilo y R5 es metil-(morfolino-4-carbonil)-amino.

#### A] Preparación de compuesto I-2



- 10 Se disuelven 235 mg (0,18 mmoles) de compuesto I-1 en 20 ml de CH<sub>3</sub>CN y se añaden 10 ml de disolución acuosa de HCl 1 N. Se agita la mezcla a 27°C durante 5 horas y se tratan después con disolución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH=7~8. Se retira el disolvente a presión reducida y se absorbe el residuo en 50 ml de DCM. Se lava la capa orgánica dos veces con agua y con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto por cromatografía súbita sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100:1 → 40:1) y HPLC preparativa (columna: XBridge Prep C18 OBD, 5 μm, 150 x 19 mm; flujo: 10 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + amoníaco al 0,05%; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: lineal de 70 a 90% de acetonitrilo en 13 min; 100% de acetonitrilo durante 3 minutos) para proporcionar 70 mg (34%) del producto deseado como un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, señales de diagnóstico sólo): 0,80 (t, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,50-2,61 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,87-3,96 (m, 1H), 4,18 (m, 1H (OH)), 4,40 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,97 (dd, 1H), 6,45-6,52 (m, 2H), 6,69-6,74 (m, 1H), 8,41 (s, 2H).

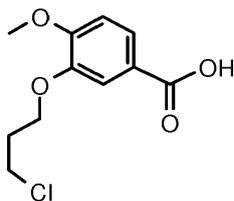
MS(ESI): 1.120,5; 1.122,5 [MH]<sup>+</sup>

Tiempo de ret. (sistema Ca): 18,4 min

### 25 Ejemplo 3

Preparación de I-3, compuesto de fórmula I donde R1 es 3-[5-(3,5-dicloropiridin-4-il-aminocarbonil)-2-metoxifenoxi]propilo, R2 es O-cladinosilo, R3 es hidrógeno, R4 es hidroxilo y R5 es metil-(morfolino-4-carbonil)-amino.

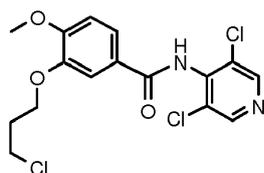
#### A] Preparación de compuesto 3-A



30

Se disuelven 200 mg (1,19 mmoles) de ácido isovanílico en 10 ml de DMF y 493 mg (3,57 mmoles) de carbonato de potasio y 0,35 ml (3,57 mmoles) de 1-bromo-3-cloropropano. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas. Con posterioridad se añaden 20 ml de agua y se extrae la capa acuosa dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas y se evapora el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en 20 ml de THF y se añaden 20 ml de metanol y 20 ml de NaOH acuoso 4 N. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y se evaporaron los disolventes orgánicos. La fase acuosa se ajusta a pH=7 con HCl acuoso concentrado que conduce a la precipitación del producto que se aísla por filtración y se lava con agua para proporcionar 100 mg del producto deseado como sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,13-2,19 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,08-4,11 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 12,7 (s a, 1H).

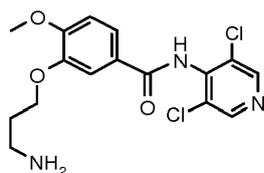
## B] Preparación de compuesto 3-B



Se suspenden 292 mg (6,99 mmoles) de hidruro de sodio (55-60% de dispersión en aceite de parafina) en 10 ml de DMF y 1,266 g (7,77 mmoles) de 4-amino-3,5-dicloropiridina. Se agita la mezcla durante 3 horas a 30°C para proporcionar "disolución A".

Se disuelven 500 mg (2,05 mmoles) de compuesto 3-A, 932 mg (2,45 mmoles) de HATU y 317 mg (2,45 mmoles) de etil-diisopropil-amina en 10 ml de DMF y se agita la disolución resultante a 30°C durante 60 minutos. La disolución A (véase anteriormente) se añade gota a gota a 0-10°C y se agita la mezcla a esta temperatura durante 15 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla a 6 por adición de HCl acuoso y se evapora DMF a presión reducida. Se disuelve el residuo en 50 ml de acetato de etilo y se lava la capa orgánica dos veces con 50 ml de HCl acuoso 0,5 N, con 50 ml de agua y dos veces con 50 ml de salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a vacío para proporcionar el producto bruto. Se purifica el producto bruto por cromatografía súbita sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 3:1) para proporcionar 360 mg del producto deseado como sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,16-2,20 (m, 2H), 3,78-3,81 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,12-4,15 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 10,40 (s a, 1H).

## C] Preparación de compuesto 3-C

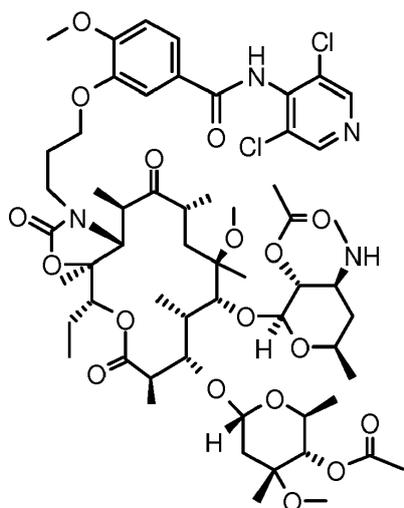


Se disuelven 300 mg (0,77 mmoles) de compuesto 3-B en un autoclave en 60 ml de THF seco y 14 g de se añade amoníaco líquido a -70°C. Se agita la mezcla a 90°C durante 1 día. Se retira el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía súbita sobre gel de sílice (DCM/MeOH 5:1) para proporcionar 230 mg (81%) del producto deseado como un sólido pardo claro. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 2,17-2,23 (m, 2H); 3,21-3,24 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 4,24-4,27 (m, 2H); 7,15 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,74 (dd, 1H); 8,63 (s, 2H).

MS(ESI): 370,0; 372,0 [MH]<sup>+</sup>

## D] Preparación de compuesto 3-D

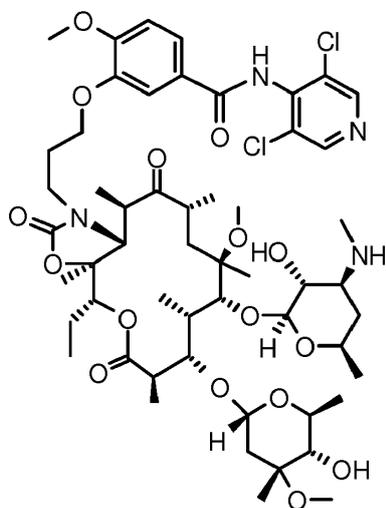
40



5 Se disuelven 1.000 mg (1,12 mmoles) de compuesto 1-E en 15 ml de DMF seco y se añaden 456 mg (1,23 mmoles) de compuesto 3-C y 550 mg (3,61 mmoles) de DBU. Se agita la mezcla a 60-65°C durante 22 horas y se evapora el disolvente. Se absorbe el residuo en DCM y se lava la capa orgánica dos veces con agua y con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto bruto por cromatografía súbita sobre gel de sílice (DCM/MeOH 200:1 → 70:1) para proporcionar 450 mg (32%) del producto deseado como un sólido blanco.

MS(ESI): 1.195,4 [MH]<sup>+</sup>

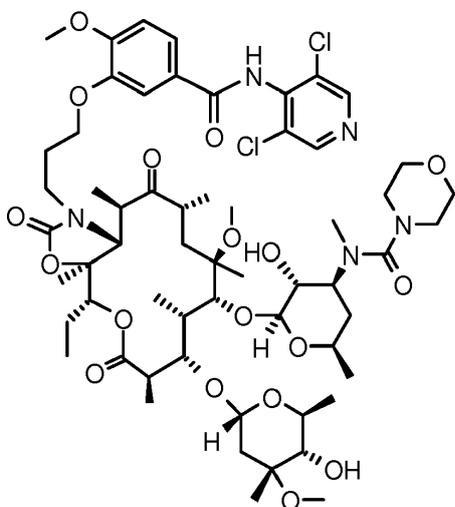
10 E] Preparación de compuesto 3-E



15 Se disuelven 1,53 g (1,28 mmoles) de compuesto 3-D en 40 ml de metanol y se añaden 1,5 g de DBU. Se agita la mezcla a 60-65°C durante 48 horas y se añaden 0,5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agita la mezcla a 60-65°C durante 72 horas para proporcionar una mezcla de compuesto 3-D y el compuesto fijado como objetivo. Se evapora el disolvente y se absorbe el residuo en DCM y se lava la capa orgánica con agua y con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto bruto por cromatografía súbita sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100:1 → 10:1) para proporcionar 132 mg (9%) del producto deseado como espuma amarilla clara.

20 MS(ESI): 1.111,2; 1.113,3 [MH]<sup>+</sup>

## F] Preparación de compuesto I-3



- 5 Se disuelven 132 mg (0,12 mmoles) de compuesto 3-E en 10 ml de THF seco en una atmósfera de nitrógeno y se añaden 80 mg (0,62 mmoles) de diisopropil-etilamina y 53 mg (0,35 mmoles) de cloruro de morfolino-4-carbonilo. Se agita la mezcla a 15°C durante 20 horas y se retira con posterioridad el disolvente a presión reducida y se absorbe el residuo en DCM. Se lava la capa orgánica con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto bruto por cromatografía súbita sobre gel de sílice (DCM/MeOH 120:1 → 70:1) y con posterioridad por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 110A, 5 μm, 150 x 21,2 mm; flujo: 13 ml/min; detección: 254 nm; fase móvil A: agua + amoníaco al 0,1%; fase móvil B: metanol; gradiente: lineal de 55 a 75% de metanol en 10 min; 100% de metanol durante 5 minutos) para proporcionar 45 mg (15%) del producto deseado como sólido blanco.

- 15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, señales de diagnóstico sólo): 0,79 (t, 3H), 0,98-1,05 (m, 6H), 1,09 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,27-4,36 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,93 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,67-7,78 (m, 2H), 8,54 (s, 2H), 8,84 (s, 1H).

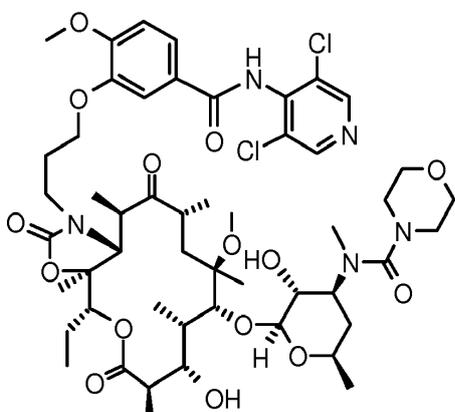
MS(ESI): 1.224,4, 1.226,4 [MH]<sup>+</sup>

Tiempo de ret. (sistema Da): 20,1 min.

## Ejemplo 4

- 20 Preparación de I-4, compuesto de fórmula I donde R1 es 3-[5-(3,5-dicloropiridin-4-il-aminocarbonil)-2-metoxifenoxi]propilo, R2 es OH, R3 es hidrógeno, R4 es hidroxilo y R5 es metil-(morfolin-4-carbonil)-amino.

## A] Preparación de compuesto I-4



El compuesto I-4 se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa A.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , señales de diagnóstico sólo): 0,79 (t, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,99-3,08 (m, 1H), 3,14-3,25 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,03-4,12 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 5,03 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,67-7,75 (m, 2H), 8,54 (s, 2H), 8,82 (s, 1H).

MS(ESI): 1.066,4, 1.068,4  $[\text{MH}]^+$

Tiempo de ret. (sistema Ea): 14,6 min.

Actividad biológica

- 10 Los compuestos de la invención presentan actividad inhibitoria sustancial hacia las fosfodiesterasas (las PDE), humanas, en particular a PDE4. El siguiente ensayo se usa para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos.

Ensayo

- 15 PDE4 hidroliza de manera específica cAMP y libera el producto AMP. La potencia de inhibición de la PDE por dichos agentes se determina en un ensayo enzimático in vitro. El ensayo está comercialmente disponible (ensayo PF de IMAP<sup>TM</sup> Molecular Devices Corp. (MDS)) y está optimizado para el uso de PDE4 humana. Se hidroliza cAMP etiquetada fluorescentemente por PDE4 y en una segunda etapa, la unión del producto etiquetado a una pareja de unión grande permitió la detección del producto por mediciones de polarización de fluorescencia (PF).

- 20 La PDE4 se purifica parcialmente a partir de células monocíticas humanas no diferenciadas (U-937) según Thorpy et al. 1.992 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 263: 1.195). Las preparaciones finales son específicas para cAMP y no hidrolizaron cGMP por encima del límite de detección del ensayo. Además, las preparaciones de la PDE4 son validadas por estudios de inhibición con inhibidores específicos de PDE4 e inhibidores de PDE no específicos.

- 25 Las disoluciones patrón de los compuestos de ensayo se preparan en DMSO y se diluyen en tampón de ensayo (Tris-HCl 10 mM,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, 0,1% de BSA  $\text{NaN}_3$  al 0,05 %, pH 7,2) a las concentraciones deseadas. Las disoluciones usadas en el ensayo contenían compuesto de ensayo en tampón de ensayo con DMSO al 2 %.

- 30 Se mezclan 10  $\mu\text{l}$  de sustrato (a una concentración recomendada por el fabricante) con 5  $\mu\text{l}$  de PDE diluido apropiadamente y 5  $\mu\text{l}$  de disolución de compuesto de ensayo. Se usan 5  $\mu\text{l}$  de tampón de reacción con DMSO al 2% para reacciones de control. La concentración final de DMSO en el ensayo es 0,5%, que no modificó significativamente la actividad de PDE. Después de incubación durante 90 minutos a temperatura ambiente, se añaden 60  $\mu\text{l}$  de reactivo de unión como especifica el fabricante. Se permite que transcurra la unión durante 30 min y se mide la polarización de fluorescencia. La dependencia de la dosis de la inhibición de PDE se mide por ensayo de series de dilución de compuestos de ensayo por duplicado. Se determinan los valores  $\text{IC}_{50}$  de las actividades medidas por ajuste de curva.

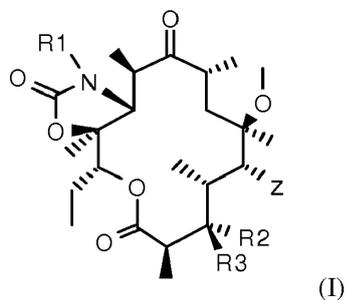
Resultados:

Ejemplo	$\text{IC}_{50}$ (PDE4) [ $\mu\text{M}$ ]
1	0,23
2	0,88
3	0,63
4	0,03

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto macrolido de fórmula I:



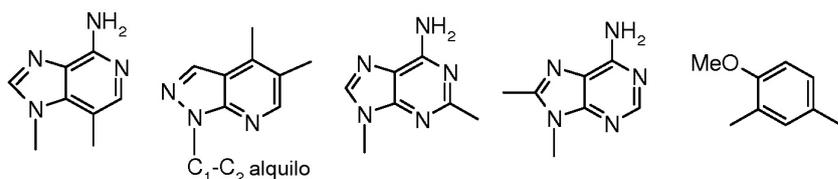
5 en la que:

R1 es un resto -X-Q;

X es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- ligado al resto Q vía el grupo NH o átomo de O, respectivamente;

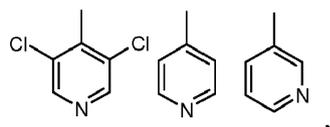
Q es un resto -V-A1-L-A2-W, en el que:

10 V es un grupo divalente de fórmula:



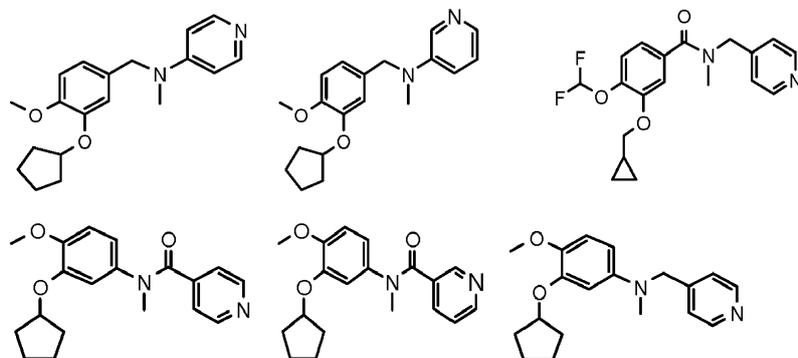
W es un grupo de fórmula:

15

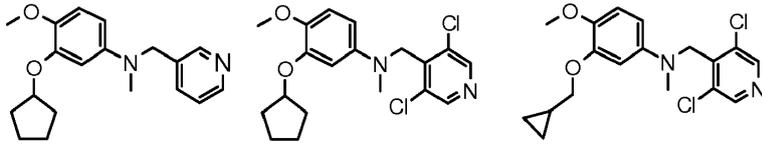


A1 y A2 son, independientemente entre sí ausente o un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y L es -NH-, -(CO)NH- o -NH(CO)- o

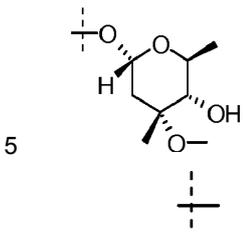
20 Q es un grupo de una de las siguientes fórmulas:



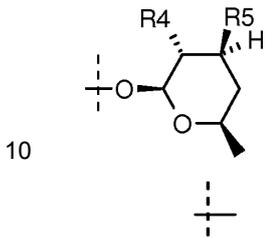
25



en las que  significa un resto metoxi;  
 R2 es OH o



en la que  representa el enlace de unión;  
 R3 es hidrógeno y  
 Z es un grupo de fórmula:



en la que  representa el enlace de unión;

R4 es -OR4a;

R5 es -NR5bR5c;

R4a es hidrógeno o alquilo C1-C6 no sustituido;

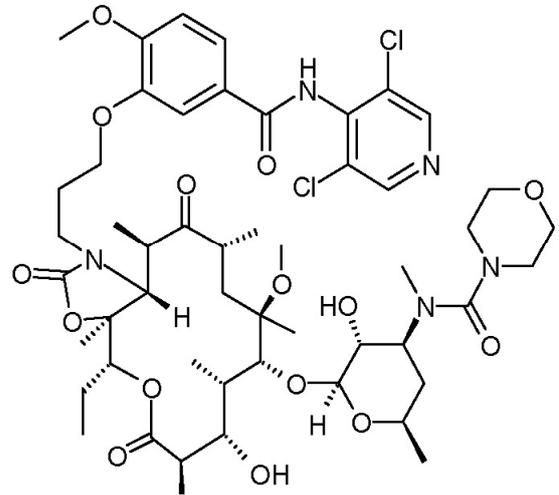
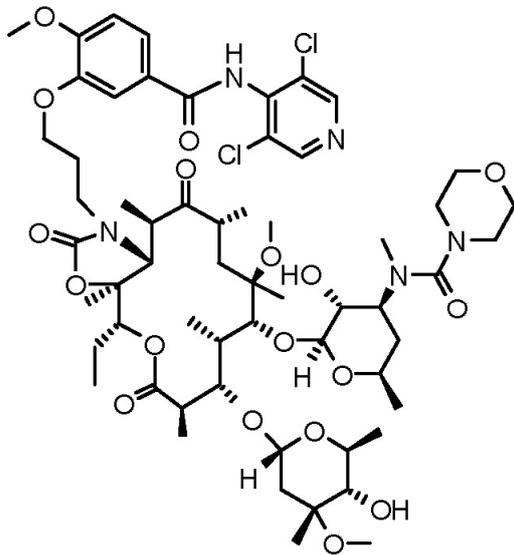
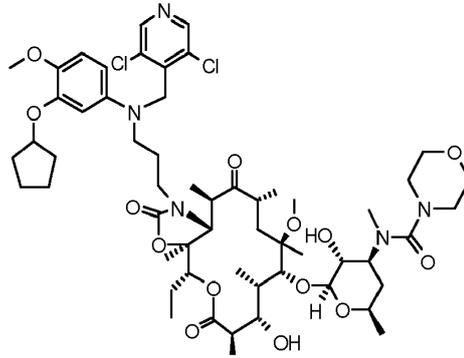
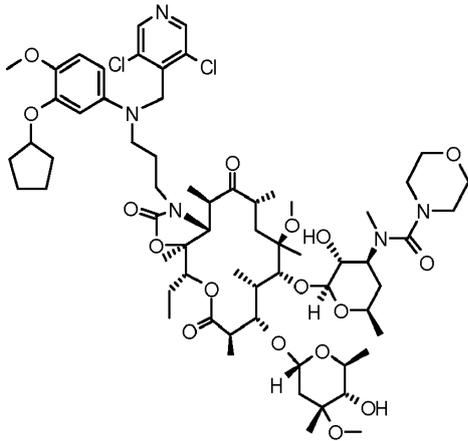
15 R5b, R5c independientemente entre sí, son alquilo C1-C6 no sustituido o -(C=O)heterociclilo;

siempre que R5 no sea un grupo dimetilamino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (I).

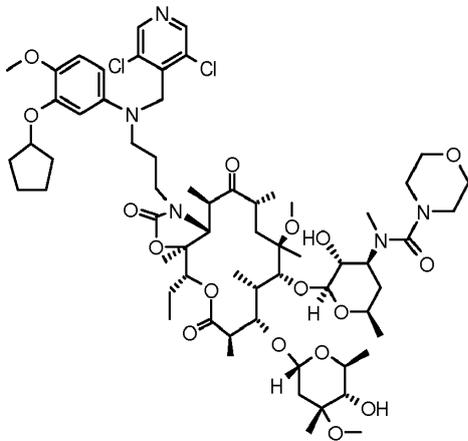
2. Los compuestos macrólidos según la reivindicación 1, seleccionados de los compuestos de las siguientes fórmulas o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

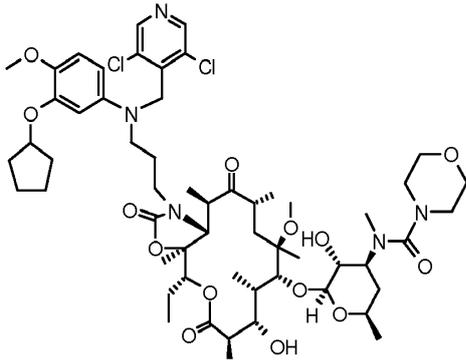
20



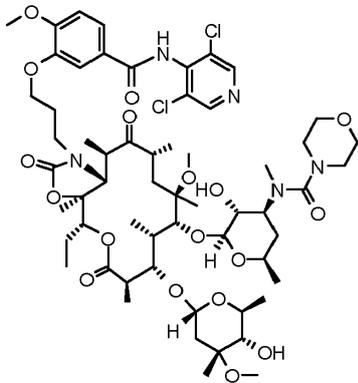
y

5 3. Los compuestos macrólidos según la reivindicación 2, que tienen las fórmulas:





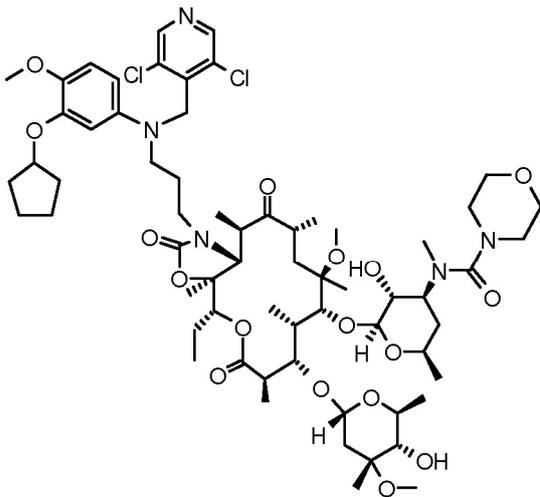
o



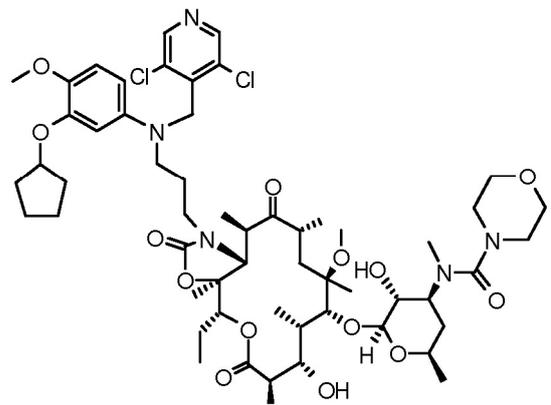
5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Los compuestos macrólidos según la reivindicación 3, que tienen las fórmulas:



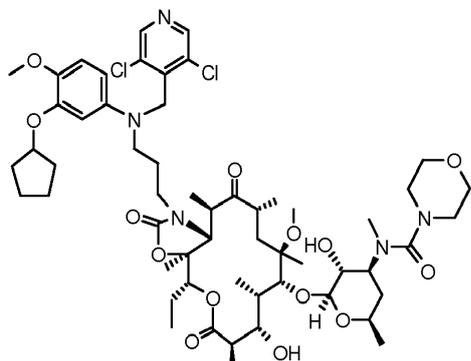
10



o

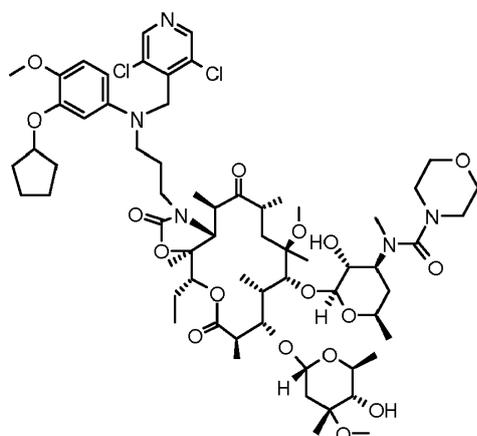
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El compuesto macrólido según la reivindicación 4, que tiene la fórmula:



6. El compuesto macrólido según la reivindicación 4, que tiene la fórmula:

5



7. Un medicamento que comprende un compuesto macrólido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 8. Un medicamento según la reivindicación 7, para uso para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias o alérgicas o cáncer.

15 9. Un medicamento según la reivindicación 7 u 8, para uso para la prevención y/o tratamiento de: asma, bronquitis crónica, enfisema, dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, soriasis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad del intestino inflamado, por ej., enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria adulta o esclerosis múltiple.

10. Un medicamento según la reivindicación 7 u 8, para uso para la prevención y/o tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, artritis reumatoide, soriasis o dermatitis atópica.

20 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en terapia médica, en particular para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias o alérgicas o cáncer en un individuo seleccionado de un animal, preferiblemente un ser humano y, más preferiblemente, un ser humano.