



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 886**

51 Int. Cl.:
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05815816 .3**
96 Fecha de presentación : **08.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1830850**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Derivados de quinolina para el tratamiento de la tuberculosis latente.**

30 Prioridad: **24.12.2004 EP 04078529**
08.06.2005 EP 05105008

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.07.2011

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:
Andries, Koenraad Jozef Lodewijk Marcel y
Koul, Anil

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 362 886 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

Derivados de quinolina para el tratamiento de la tuberculosis latente

- 5 La presente invención se refiere al compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para usar en el tratamiento de la tuberculosis latente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La *Mycobacterium tuberculosis* produce más de 2 millones de muertes al año y es la principal causa de mortalidad en personas infectadas por el VIH¹. A pesar de décadas de programas de control de la tuberculosis (TB), aproximadamente 2 mil millones de personas están infectadas por *M. tuberculosis*, aunque de forma asintomática. Aproximadamente 10% de estos individuos tienen riesgo de desarrollar TB activa durante su vida². La epidemia global de la TB empeora en la infección por la TB de los pacientes con VIH y el aumento de las cepas de TB resistentes a múltiples fármacos (TB-RMF). La reactivación de la TB latente es un factor de riesgo alto para el desarrollo de enfermedades y da cuenta de 32% de las muertes en los individuos infectados por el VIH¹. Para controlar la epidemia de TB es necesario descubrir nuevos fármacos que puedan matar los bacilos de TB inactivos o latentes. La TB inactiva puede ser reactivada para causar enfermedad mediante varios factores tales como la supresión de la inmunidad del hospedante mediante el uso de agentes inmunosupresores tales como anticuerpos
- 15 20 contra el factor α de necrosis tumoral o interferón γ . En el caso de pacientes VIH positivos el único tratamiento profiláctico disponible para la TB latente son regímenes de 2-3 meses de rifampicina, prazinaamida^{3,4}. La eficacia del régimen de tratamiento todavía no está clara y además la duración de los tratamientos es una restricción importante en los entornos con recursos limitados. Por lo tanto, hay una necesidad drástica de identificar nuevos fármacos, que puedan actuar como agentes quimioprolácticos para individuos que albergan bacilos de TB latentes.

- 25 El bacilo de la tuberculosis entra en los individuos sanos por inhalación; son fagocitados por los macrófagos alveolares de los pulmones. Esto conduce a una potente respuesta inmunitaria y a la formación de granulomas, que consisten en macrófagos infectados por *M. tuberculosis* rodeados de linfocitos T. Después de un periodo de 6-8 semanas la respuesta inmunitaria del hospedante, causa la muerte de las células infectadas por necrosis y acumulación de material caseoso con algunos bacilos extracelulares, rodeados de macrófagos, células epiteloideas y capas de tejido linfoide en la periferia⁵. En el caso de individuos sanos, la mayoría de las micobacterias mueren en estos entornos pero todavía sobrevivirá una pequeña proporción de bacilos y se cree que existen en un estado hipometabólico que no se replica y son tolerantes a la muerte por fármacos anti-TB tales como la isoniazida⁶. Estos bacilos pueden permanecer en los entornos fisiológicos alterados incluso durante toda la vida del individuo sin
- 30 35 presentar ningún síntoma clínico de la enfermedad. Sin embargo, en 10% de los casos estos bacilos latentes pueden reactivarse y producir la enfermedad. Una de las hipótesis sobre el desarrollo de estas bacterias persistentes es el entorno fisiopatológico en las lesiones humanas, en concreto de tensión de oxígeno reducida, limitación de nutrientes y pH ácido⁷. Se ha postulado que estos factores hacen a estas bacterias fenotípicamente tolerantes a la mayoría de los fármacos⁷ antimicobacterianos.

- 40 El documento WO 2004/011436 describe derivados de quinolina sustituidos útiles para el tratamiento de enfermedades micobacterianas. Dicho documento describe la propiedad antimicobacteriana de los derivados de quinolina sustituidos contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis* susceptibles y sensibles, pero son silenciosos en su actividad contra las micobacterias persistentes, inactivas, latentes.

- 45 Los autores de la invención ahora han encontrado que los compuestos del documento WO 2004/011436, en particular los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) como se definen en lo sucesivo, tienen propiedades esterilizantes; son eficaces para matar micobacterias persistentes, inactivas, latentes, en particular *Mycobacterium tuberculosis*, y por consiguiente se pueden usar para tratar la TB latente. Por lo tanto, potencian mucho el arsenal para luchar
- 50 contra la TB.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Figura 1: El efecto de diferentes fármacos en *M. bovis* inactiva ensayados por recuento de luciferasa (URL unidades relativas de luz) (las bacterias se suspendieron en medio exento de fármaco durante 5 días después de 7 días de anaerobiosis).
- 55

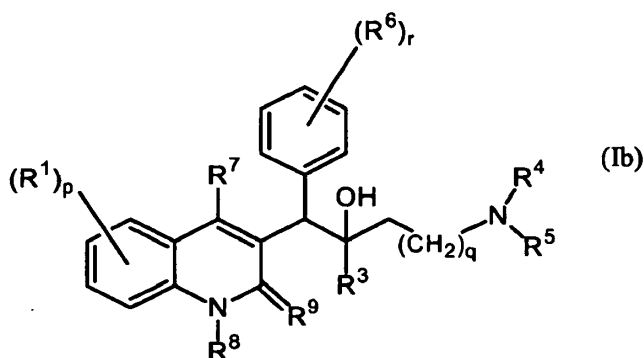
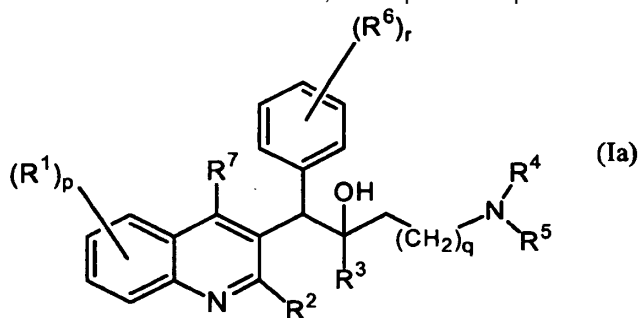
Figura 2A): El efecto de diferentes fármacos en *M. bovis* inactivo (UFC: unidades formadoras de colonia) (se describen las UFC determinadas 2 días después de anaerobiosis).

- 60 Figura 2B): El efecto de diferentes fármacos en *M. bovis* inactivo (UFC: unidades formadoras de colonia) (se describen las UFC determinadas 5 días después de anaerobiosis).

Figura 3: El efecto de diferentes fármacos en *M. tuberculosis* inactivo (modelo de Wayne).

INVENCION

Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la tuberculosis latente, en el que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es



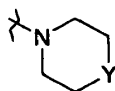
5 una sal de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria del mismo, un N-óxido del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma estereoquímica isómera del mismo, en las que

R^1 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

10

P es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono o di(alquilo)amino o un radical de fórmula



15

en la que Y es CH_2 , O, S, NH o N-alquilo;

R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;

20

q es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 o 4;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno alquilo o bencilo; o

R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos sistemas de anillos opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

30

R^6 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

dos radicales R^6 vecinales se pueden considerar juntos para formar un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-$
35 $CH=CH-$;

r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5;

- R⁷ es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;
- 5 R⁸ es hidrógeno o alquilo;
- R⁹ es oxo; o
- R⁸ y R⁹ juntos forman el radical =N-CH=CH-;
- 10 alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo u oxo;
- 15 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, halogenoalquilo, alquiloxi, halogenoalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;
- 20 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, o Ar-carbonilo;
- 25 halógeno es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo; y
- halogenoalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno.
- 35 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) y (Ib) están interrelacionados en que, p. ej., un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib) con R⁹ igual a oxo es el equivalente tautómero de un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) con R² igual a hidroxilo (tautomería ceto-enólica).
- 40 En el marco de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo u oxo. Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo o
- 45 ciclohexilmetilo.
- En el marco de esta solicitud, Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, halogenoalquilo, alquiloxi, halogenoalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo. Preferiblemente, Ar es naftilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes halógeno.
- 50 En el marco de esta solicitud, Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo, alquiloxi o
- 60 Ar-carbonilo. Preferiblemente Het es tienilo.
- En el marco de esta solicitud, halógeno es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo y halogenoalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Preferiblemente, halógeno es bromo, flúor o cloro y preferiblemente halogenoalquilo es polihalogeno-alquilo_{C₁₋₆} que se define como alquilo C₁₋₆ mono o
- 65

polihalogenosustituido, por ejemplo metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y similares. En el caso de que estén unidos más de un átomo de halógeno a un grupo alquilo, en la definición de polihalogeno-alquilo_{C₁₋₆}, pueden ser iguales o diferentes. El alquilo C₁₋₆ es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como por ejemplo, metilo, etilo, 5 propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo y similares.

En la definición de Het, o cuando R⁴ y R⁵ se consideran juntos, se entiende que incluye todas las formas isómeras posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1H-pirrolilo y 2H-pirrolilo.

10 El Ar o Het listados en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) (véase por ejemplo R³) como se menciona en lo que antecede o en lo sucesivo, pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (Ia) o (Ib) por cualquier carbono o heteroátomo del anillo según sea adecuado, si no se especifica lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.

15 Las líneas dibujadas desde los sustituyentes a los sistemas de anillo indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

20 Cuando dos radicales R⁶ vecinales se consideran juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-, esto significa que los dos radicales R⁶ vecinales forman un naftilo junto con el anillo de fenilo al que están unidos.

25 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, para preparar o purificar un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas en el ámbito de la presente invención.

30 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables mencionadas en lo que antecede o en lo sucesivo se entiende que comprenden las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib). Estas últimas se pueden obtener de forma conveniente tratando la forma de base con los ácidos adecuados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido hidrohálico, p. ej., clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi-benzoico, 4-amino-2-hidroxi-benzoico y similares. A la inversa, 35 la forma de sal se puede convertir por tratamiento con álcali en la forma de base libre.

40 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sales de adición de amina o metal no tóxicas terapéuticamente activas por tratamiento con base orgánicas o inorgánicas adecuadas. Las formas de sales de base adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, p. ej., sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como sales de metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, 45 tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma de sal se puede convertir en la forma de ácido libre por tratamiento con ácido.

50 La expresión sal de adición también comprende los hidratos y formas de adición de disolvente, que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden formar. Los ejemplos de dichas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

55 La expresión "amina cuaternaria" como se usa en lo sucesivo define las sales de amonio cuaternarias que pueden formar los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y un agente de cuaternización adecuado, tal como por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo, haluro de alquilcarbonilo, haluro de arilcarbonilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituidos, p. ej. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden usar otras sustancias reaccionantes con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenesulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivo. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. El contraión elegido se puede introducir usando 60 resinas de intercambio iónico.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) y algunos de los compuestos intermedios tienen de forma invariable al menos dos centros estereogénicos en su estructura que pueden conducir a al menos 4 estructuras estereoquímicas diferentes.

65 La expresión "formas estereoquímicas isómeras" como se usa en lo que antecede o en lo sucesivo, define todas las

posibles formas estereoisómeras que pueden tener los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) y sus aminas cuaternarias, *N*-óxidos, sales de adición o derivados fisiológicamente funcionales. Salvo que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicas isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica.

5

En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que tienen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica *E* (*entgegen*) o *Z* (*zusammen*) en dicho doble enlace. Los términos *cis*, *trans*, *R*, *S*, *E* y *Z* son bien conocidos para un experto en la materia.

10

Las formas estereoquímicas isómeras de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) se pretende, por supuesto, que estén abarcados dentro del alcance de esta invención.

15 Siguiendo los convenios de la nomenclatura CAS, cuando hay presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida en una molécula, se asigna un descriptor *R* o *S* (basado en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando los descriptores relativos [*R**,*R**] o [*R**,*S**], en el que *R** se especifica siempre como el centro de referencia y [*R**,*R**] indica centros con la misma quiralidad y [*R**,*S**] indica centros de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral con numeración más baja en la molécula tiene una configuración *S* y el segundo centro es *R*, el descriptor estereoquímico se especificará como *S*-[*R**,*S**]. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente prioritario superior en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo inferior, está siempre de forma arbitraria en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de prioridad superior en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos con respecto a la posición del sustituyente prioritario superior en el átomo de referencia se denomina "α" si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β" si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

25 Cuando se indica una forma estereoisómera específica, esto significa que dicha forma carece sustancialmente, es decir que está asociada con menos de 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 10%, incluso más preferiblemente menos de 5%, además preferiblemente menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1% de otro u otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula I se especifica por ejemplo como (α*S*, β*R*), esto significa que el compuesto carece sustancialmente del isómero (α*R*, β*S*).

35 Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar uno de otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoisómeras por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoisómeras posteriormente se separan, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) implica la cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicas isómeras puras también se pueden obtener de las correspondientes formas estereoquímicas isómeras puras de los materiales de partida adecuados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por procedimientos de preparación estereoespecíficos. Estos procedimientos usarán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

40 Las formas tautómeras de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) se entiende que comprenden aquellos compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en los que por ejemplo un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enólica).

50

Las formas de *N*-óxido de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) se entiende que comprenden aquellos compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que uno o varios átomos de nitrógeno terciario están oxidados a los llamados *N*-óxidos.

55 Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la materia para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo en general haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (Ia) y (Ib) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, p. ej., peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido con halógeno, p. ej., ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej., hidroperóxido de *t*-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej., etanol y similares, hidrocarburos, p. ej., tolueno, cetonas, p. ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano

65

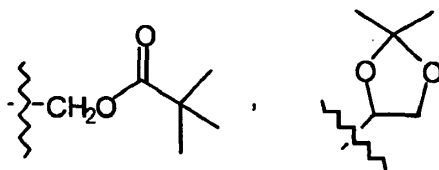
y mezclas de dichos disolventes.

La invención también comprende compuestos derivados (normalmente llamados "profármacos") de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención, que se degradan in vivo para dar los compuestos de acuerdo con la invención. Los profármacos normalmente (pero no siempre) tienen potencia inferior en el receptor diana que los compuestos en los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen que su administración sea difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser sólo poco soluble, puede ser transportado deficientemente a través del epitelio de la mucosa, o puede tener una semivida en el plasma indeseablemente corta. Se puede encontrar una discusión adicional sobre los profármacos en Stella, V. J. y col., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pág. 112-176, y Drugs, 1985, 29, pág. 455-473.

10

Las formas de profármacos de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención, en general serán compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib), las sales de adición de ácido o base de los mismos farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicas isómeras de los mismos, las formas tautómeras de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, que tienen un grupo ácido que se esterifica o amida. Están incluidos en dichos grupos ácidos esterificados los grupos de fórmula -COOR^x, en la que R^x es un alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:

15



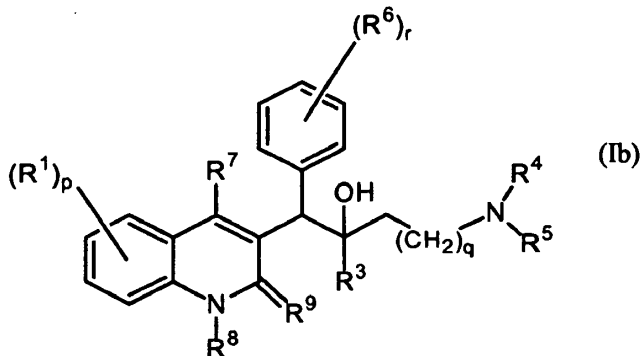
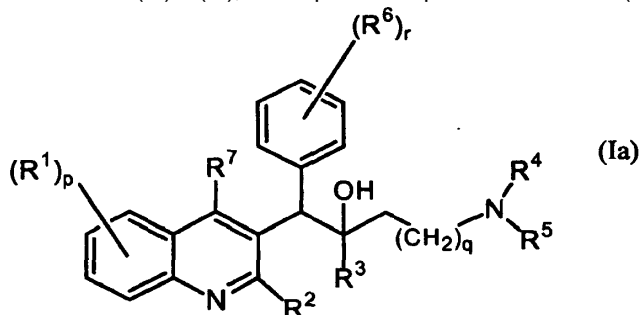
Los grupos amidados incluyen los grupos de fórmula -CONR^yR^z, en la que R^y es H, alquilo C₁₋₆, fenilo o bencilo y R^z es -OH, H, alquilo C₁₋₆, fenilo o bencilo.

20

Los compuestos de acuerdo con la invención que tienen un grupo amino se pueden derivatizar con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con cinética de primer orden en disolución acuosa.

25 Siempre que se use en el presente documento, la expresión "compuestos de fórmula (Ia) y (Ib)" se entiende que también incluye sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus aminas cuaternarias, sus formas de *N*-óxido, sus formas tautómeras o sus formas estereoquímicas isómeras. Tienen especial interés aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que son estereoquímicamente puros.

30 Una primera realización interesante de la presente invención se refiere al uso como se ha definido en lo que antecede de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en la que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es



una sal de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptable, un *N*-óxido del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma estereoquímica isómera del mismo, en la que

35

- R¹ es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;
- 5 p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;
- R² es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono o di(alquilo)amino o un radical de fórmula
-
- 10 en la que Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo;
- R³ es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;
- q es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 o 4;
- 15 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; o
- R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos sistemas de anillos opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;
- 20 R⁶ es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o dos radicales R⁶ vecinales se pueden considerar juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;
- 30 r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5;
- R⁷ es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;
- R⁸ es hidrógeno o alquilo;
- 35 R⁹ es oxo; o
- R⁸ y R⁹ juntos forman el radical =N-CH=CH-;
- 40 alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquiloxi u oxo;
- 45 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, halogenoalquilo, alquiloxi, halogenoalquilo, carboxilo, alquiloalquilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;
- 50 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, o Ar-carbonilo;
- 55 halógeno es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo; y
- 60 halogenoalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en el que uno o más

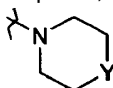
átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

Una segunda realización interesante de la presente invención se refiere al uso como se ha definido en lo que antecede de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, en las que

R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, Ar, Het, alquilo y alquiloxi;

p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4; en particular 1 o 2;

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, alquiloalquiloxi, alquiltio, o un radical de fórmula



en la que Y es O;

R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo o Het;

q es un número entero igual a cero, 1, 2 o 3;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; o

R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada sistema de anillos opcionalmente sustituido con alquilo o pirimidinilo;

R^6 es hidrógeno, halógeno o alquilo; o dos radicales R^6 vecinales se pueden considerar juntos para formar un radical bivalente de fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

r es un número entero igual a 1;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno o alquilo;

R^9 es oxo; o

R^8 y R^9 juntos forman el radical $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$;

alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo;

Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halógeno, halogenoalquilo, ciano, alquiloxi y morfolinilo;

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes alquilo o Ar-carbonilo; y

halógeno es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro y bromo.

En una tercera realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que R^1 es hidrógeno, halógeno, Ar, alquilo o alquiloxi; preferiblemente, R^1 es halógeno; más preferiblemente, R^1 es bromo.

En una cuarta realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que p es igual a 1 y R^1 es diferente de hidrógeno.

En una quinta realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que R^2 es hidrógeno, alquiloxi o alquiltio; preferiblemente, R^2 es alquiloxi, en particular alquiloxi C_{1-4} ; más preferiblemente, R^2 es metiloxi.

Alquilo C_{1-4} es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo y similares.

10 En una sexta realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que R^3 es naftilo, fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo dichos sustituyentes preferiblemente un halógeno o halogenoalquilo, siendo lo más preferiblemente un halógeno; preferiblemente, R^3 es naftilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente 3-fluoro; más preferiblemente, R^3 es naftilo o fenilo; lo más preferiblemente, R^3 es naftilo.

En una séptima realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que q es igual a cero, 1 o 2; preferiblemente, q es igual a 1.

20 En una octava realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, en particular hidrógeno o alquilo C_{1-4} , más en particular alquilo C_{1-4} ; preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo; lo más preferiblemente metilo. Alquilo C_{1-4} es radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo y similares.

30 En una novena realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo o alquiltioalquilo, preferiblemente sustituido con alquilo, lo más preferiblemente sustituido con metilo o etilo.

35 En una décima realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que R^6 es hidrógeno, alquilo o halógeno; preferiblemente, R^6 es hidrógeno.

40 En una decimoprimer realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que r es 1 o 2.

45 En una decimosegunda realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que R^7 es hidrógeno o metilo; preferiblemente R^7 es hidrógeno.

50 En una decimotercera realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib), en las que para los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ib) solo, R^8 es alquilo, preferiblemente metilo, y R^9 es oxígeno.

55 En una decimocuarta realización interesante, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, son aquellos compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia), una sal de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptable, un N-óxido del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma estereoquímica isómera del mismo.

60 Una decimoquinta realización interesante de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia), las sales de adición de ácido o base de los mismos farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicas isómeras de los mismos, las formas tautómeras de los mismos o las formas de N-óxido de los mismos, en las que R^1 es hidrógeno, halógeno, Ar, alquilo o alquiloxi; p = 1; R^2 es hidrógeno, alquiloxi o alquiltio; R^3 es naftilo, fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno y halogenoalquilo; q = 0, 1, 2 o 3; R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo; R^6 es hidrógeno, alquilo o halógeno; r es igual a 1 y R^7 es hidrógeno.

Una decimosexta realización interesante de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, o las sales de adición de ácido o base de los mismos farmacéuticamente aceptables.

5

Una decimoséptima realización interesante de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, o las aminas cuaternarias de los mismos.

10 Una decimooctava realización interesante de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, o los N-óxidos de los mismos.

15 Una decimonovena realización interesante de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, o las formas estereoquímicas isómeras de los mismos.

20 Una vigésima realización interesante de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante.

20

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, el término "alquilo" representa alquilo C₁₋₆ en el que el alquilo C₁₋₆ es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo y similares.

25

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en lo que antecede como realización interesante, el término "halogenoalquilo" representa polihalogenoalquilo C₁₋₆ que se define como alquilo C₁₋₆ mono- o polihalogeno sustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En el caso de que estén unidos más de un átomo de halógeno a un grupo alquilo en la definición de polihalogenoalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes. Alquilo C₁₋₆ es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo y similares.

30

Preferiblemente, el compuesto se selecciona de:

35

- O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol que corresponde al 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol;
- O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- 40 O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-fluoro-fenil)-1-fenil-butan-2-ol;
- O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-*p*-tolil-butan-2-ol;
- O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;
- O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluoro-fenil)-1-fenil-butan-2-ol; y
- 45 O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenil-butan-2-ol;

una sal de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptable, un N-óxido del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma estereoquímica isómera del mismo.

50 Más preferiblemente, el compuesto es

O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol; o

O 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol que corresponde a 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol;

55

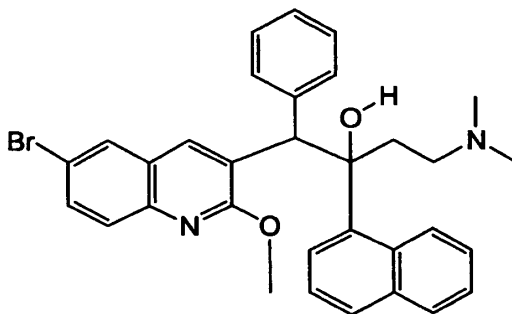
una sal de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptable, un N-óxido del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma estereoquímica isómera del mismo.

60 Incluso más preferiblemente, el compuesto es el 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol, una sal de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptable, un N-óxido del mismo, o una forma estereoquímica isómera del mismo.

Un nombre químico alternativo para el 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol es 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol. Dicho compuesto también

65

se puede representar como sigue:



Además preferiblemente, el compuesto es uno de los siguientes:

5 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable; o

6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, o una forma estereoquímica isómera del mismo; o

10

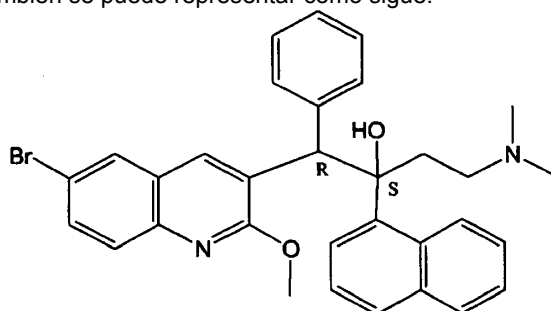
6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, o una forma de *N*-óxido del mismo; o

una mezcla, en particular una mezcla racémica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil-
15 β -fenil-3-quinolinaetanol y (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, o una sal de adición de ácido de los mismos farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoquímica isómera de los mismos; es decir, el compuesto 14 (diastereoisómero A); o (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -
1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, es decir, el compuesto 12, o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable; o

20

(α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, es decir el compuesto 12.

El compuesto más preferido es el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-
25 quinolinaetanol que corresponde a (1R,2S)-1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-
butan-2-ol. Dicho compuesto también se puede representar como sigue:



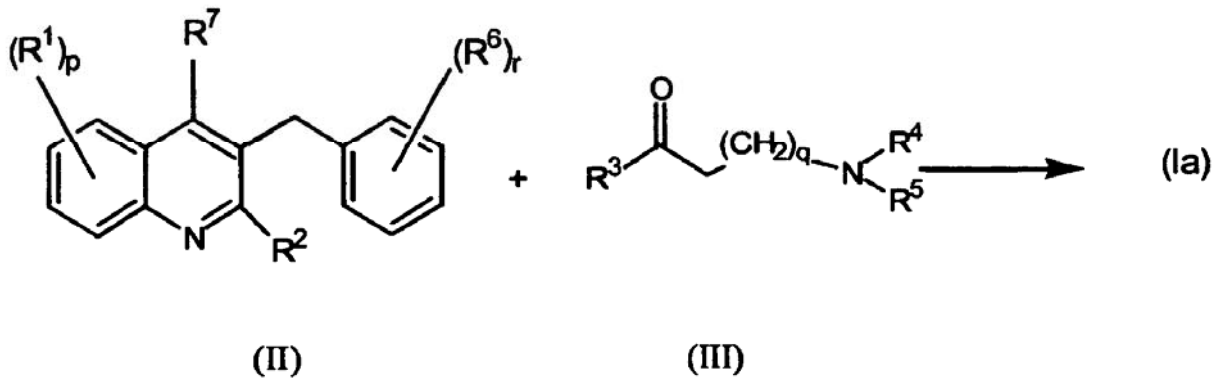
Otro grupo interesante de compuestos es el siguiente: compuestos 12, 71, 174, 75, 172, 79 y 125 como se describe
en lo sucesivo en las tablas 1 a 6; en particular los compuestos 12, 71, 174, 75, 172 y 79 o los compuestos 12, 71,
30 75, 172 y 125; más en particular los compuestos 12, 71, 174 y 75 o los compuestos 12, 71, 75 y 172; incluso más en
particular los compuestos 12, 71 y 174 o los compuestos 12, 71 y 75; una sal de adición de ácido o base de los
mismos farmacéuticamente aceptable, un *N*-óxido de los mismos, una forma tautómera de los mismos o una forma
estereoquímica isómera de los mismos.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el
35 documento WO 2004/011436.

En general, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar por una sucesión de etapas, cada una
de las cuales es conocida para el experto en la materia.

40 En particular, los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto
intermedio de fórmula (II) con un compuesto intermedio de fórmula (III) de acuerdo con el siguiente esquema de
reacción (1):

Esquema 1



usando BuLi en una mezcla de diisopropilamina y tetrahidrofurano, y en el que todas las variables se definen como en la fórmula (Ia). La agitación puede potenciar la velocidad de reacción. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente a una temperatura en el intervalo entre -20 y -70°C.

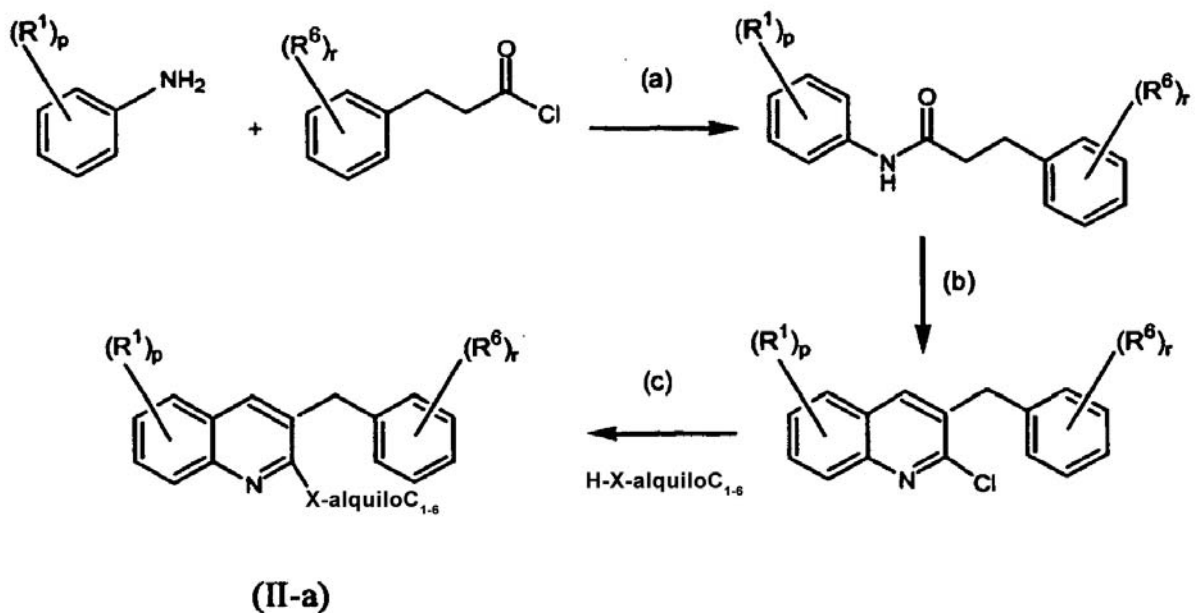
5

Se puede usar el mismo procedimiento de reacción para sintetizar compuestos de fórmula (Ib).

Los materiales de partida y compuestos intermedios de fórmula (II) y (III) son compuestos que están disponibles comercialmente o se puede preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la materia. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (II-a) se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (2):

10

Esquema 2

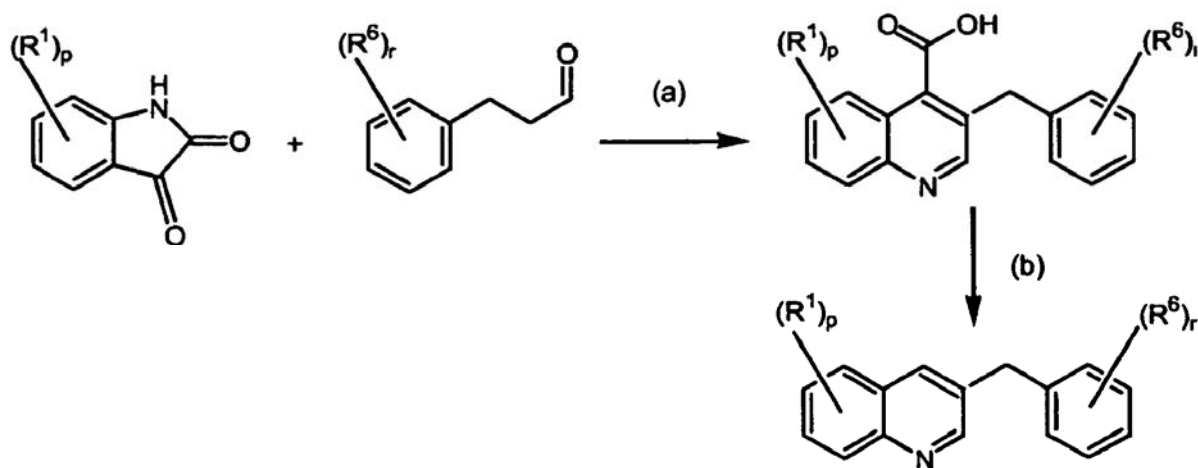


en el que todas las variables se definen como en la fórmula (Ia). El esquema de reacción (2) comprende la etapa (a) en la que una anilina adecuadamente sustituida se hace reaccionar con un cloruro de acilo adecuado tal como cloruro de 3-fenilpropionilo, cloruro de 3-fluorobenzenopropionilo o cloruro de *p*-clorobenzenopropionilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina y un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En la siguiente etapa (b) el aducto obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con cloruro de fosforilo (POCl_3) en presencia de *N,N*-dimetilformamida (formilación de Vilsmeier-Haack seguido de ciclación). La reacción se puede llevar a cabo de forma a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En la siguiente etapa (c), un grupo R^2 específico, en el que R^2 es por ejemplo un radical alquilo C_{1-6} o alquiltio C_{1-6} se introduce haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con un compuesto $\text{H-X-alquiloC}_{1-6}$, en el que X es S u O.

25 Los compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (IIb) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente

esquema de reacción (3), en el que en una primera etapa (a) se hace reaccionar un indol-2,3-diona sustituido con un 3-fenilpropionaldehído sustituido en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico (reacción de Pfitzinger), después de lo cual el compuesto ácido carboxílico resultante se descarboxila en la siguiente etapa (b) a alta temperatura en presencia de un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como éter de difenilo.

Esquema 3

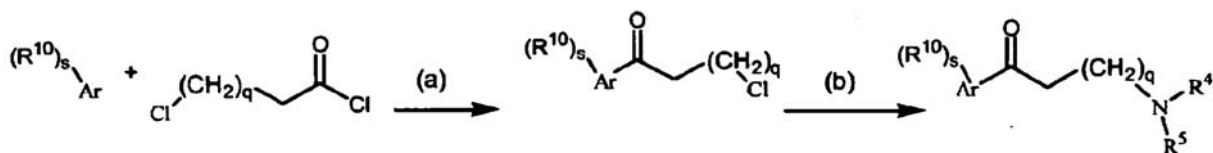


(II-b)

- 5 Es evidente que en las reacciones anteriores y en las siguientes, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si es necesario, se pueden purificar más de acuerdo con metodologías conocidas en general en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es además evidente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiómera, se pueden aislar de la mezcla por técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativo. Típicamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden separar en sus formas isómeras.

Los compuestos intermedios de fórmula (III) son compuestos que están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (III-a) en la que R³ es Ar sustituido con s sustituyentes R¹⁰, en el que cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihalogenoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, polihalogenoalquilo C₁₋₆, carboxilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo y s es un número entero igual a cero, 1, 2 o 3, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (4):

Esquema 4



(III-a)

- 20 El esquema de reacción (4) comprende la etapa (a) en la que un Ar sustituido de forma adecuada, en particular un fenilo sustituido de forma adecuada, se hace reaccionar por una reacción de Friedel-Crafts con un cloruro de acilo adecuado tal como cloruro de 3-cloropropionilo o cloruro de 4-clorobutirilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como por ejemplo AlCl₃, FeCl₃, SnCl₄, TiCl₄ o ZnCl₂ y un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como cloruro de metileno o cloruro de etileno. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En la siguiente etapa (b) se introduce un grupo amino (-NR⁴R⁵) haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (a) con una amina primaria o secundaria adecuada.

- 30 Para la interpretación de la presente invención, TB latente, TB inactiva o TB persistente son lo mismo (TB representa tuberculosis).

Como ya se ha expuesto antes, los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) se pueden usar para tratar la TB latente. La dosificación exacta y la frecuencia de administración de los presentes compuestos depende del compuesto particular

de fórmula (Ia) y (Ib) usados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, sexo, dieta, tiempo de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como conoce bien el experto en la materia. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una forma farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden tener diferentes formas farmacéuticas para los propósitos de administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones usadas habitualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas, se combina una cantidad eficaz de los compuestos particulares, opcionalmente en forma de sales de adición, como el principio activo, mezclada íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable, cuyo vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están convenientemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración oral o para inyección parenteral. Por ejemplo, cuando se preparan las composiciones en forma de dosificación oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria orales más ventajosas, en cuyo caso se usan evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. También están incluidas las preparaciones de forma sólida que se pretenden convertir, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 70% en peso del principio activo, y de 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en la composición total.

La composición farmacéutica puede contener además otros ingredientes diferentes conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizante, agentes de taponamiento, agente emulsionante, agente regulador de la viscosidad, tensioactivo, conservante, saborizante o colorante.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas antes en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria usada en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples separados de los mismos. La dosificación diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará, por supuesto, con el compuesto usado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana indicada. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios cuando el compuesto de acuerdo con la invención se administre con una dosificación diaria que no supere 1 o 2 g, p. ej., en el intervalo de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

PARTE EXPERIMENTAL

Como ya se ha expuesto antes, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) y su preparación se describen en el documento WO 2004/011436.

De algunos compuestos no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta del o de los átomos de carbono estereogénicos en los mismos. En estos casos, la forma estereoquímica isómera que se aisló primero se designó como "A" y la segunda como "B", si más referencia a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isómeras "A" y "B" las puede caracterizar sin ambigüedad el experto en la materia, usando procedimientos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

En el caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisómeras, se pueden separar además de modo que las respectivas primeras fracciones aisladas se designen como "A1" y "B1" respectivamente, y las segundas como "A2" y "B2"

respectivamente, sin más referencia a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isómeras "A1, A2" y "B1, B2" las puede caracterizar sin ambigüedad el experto en la materia, usando procedimientos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

5 Los presentes compuestos (véase las tablas 1 a 6) están numerados de acuerdo con los compuestos del documento WO 2004/011436 y se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2004/011436. El Ej. n° en las siguientes tablas se refiere a los números de ejemplo del documento WO 2004/011436 que indican de acuerdo con que procedimiento se pueden preparar los compuestos.

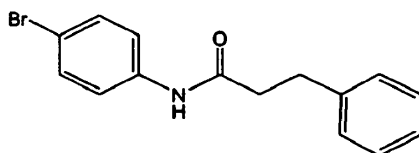
10 En particular, a continuación se describe en detalle la preparación de los compuestos 12, 13, 12a, 13a, 14 y 15.

En lo sucesivo, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "THF" se define como tetrahidrofurano, "DIPE" se define como éter de diisopropilo.

15 Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

Preparación del compuesto intermedio 1

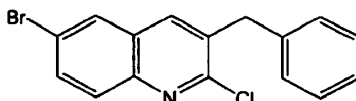


20 Se añadió gota a gota cloruro de bencenopropanoilo (0,488 mol) a temperatura ambiente a una disolución de 4-bromobencenammina (0,407 mol) en Et₃N (70 ml) y CH₂Cl₂ (700 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y NH₄OH concentrado, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El residuo (119,67g) se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó.

25 Rendimiento: 107,67g del compuesto intermedio 1.

Ejemplo A2

Preparación del compuesto intermedio 2

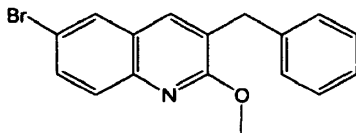


30 La reacción se llevó a cabo dos veces. Se añadió gota a gota POC_l₃ (1,225 mol) a 10°C a *N,N*-dimetilformamida (DMF) (0,525 mol). Después se añadió el compuesto intermedio 1 (preparado de acuerdo con A1) (0,175 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a 80°C, se vertió en hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se usó sin más purificación. Rendimiento: 77,62 g del compuesto intermedio 2 (67%).

35

Ejemplo A3

Preparación del compuesto intermedio 3

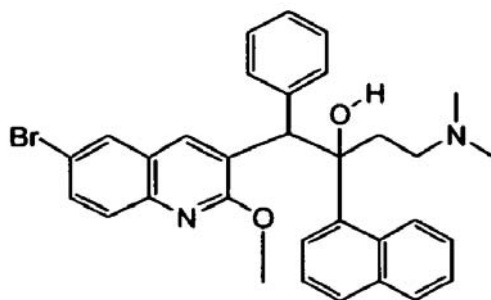


40 Una mezcla del compuesto intermedio 2 (preparado de acuerdo con A2) (0,233 mol) en CH₃ONa (30%) en metanol (222,32 ml) y metanol (776 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante la noche, después se vertió sobre hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ciclohexano 20/80 y después 100/0; 20-45 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 25 g del compuesto intermedio 3

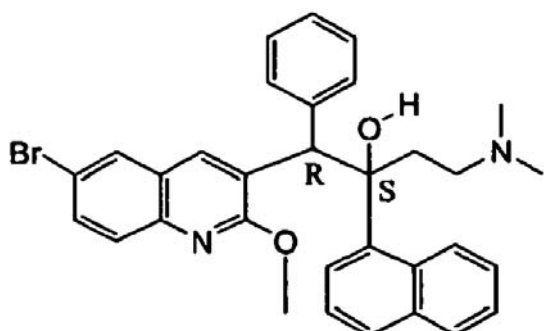
45 (Rendimiento= 33%; p.f. 84°C) en forma de un polvo blanco.

Preparación de los compuestos finales 12, 13, 12a, 13a, 14 y 15

Preparación de los compuestos finales 12, 13, 12a, 13a, 14 y 15

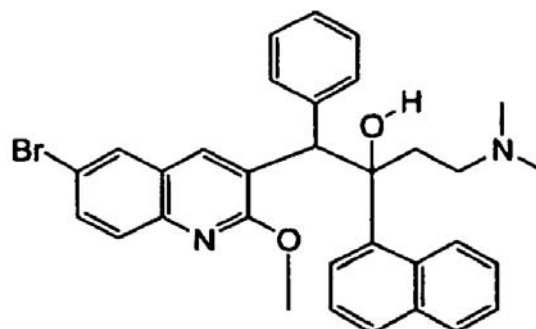


Compuesto 14 (A)
Compuesto 15 (B)



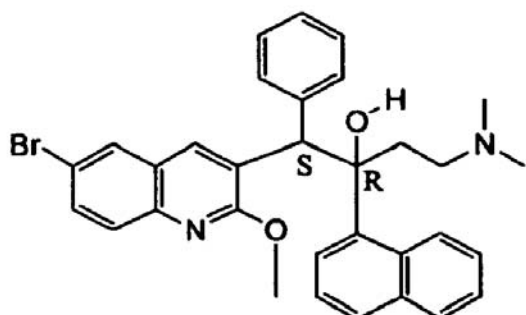
Compuesto 12 (A1)

$[\alpha]_D^{20} = -166,98$ (c= 0,505 g/100 ml en DMF)



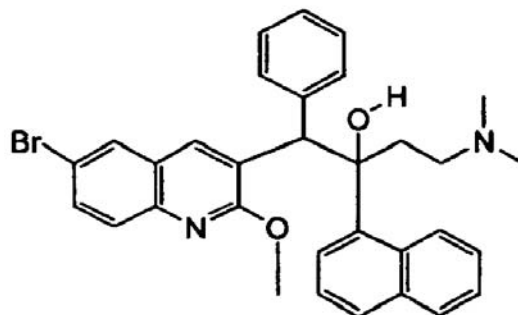
Compuesto 12a (B1)

$[\alpha]_D^{20} = -42,56$ (c= 0,336 g/100 ml en DMF)



Compuesto 13 (A2)

$[\alpha]_D^{20} = +167,60$ (c= 0,472 g/100 ml en DMF)



Compuesto 13a (B2)

$[\alpha]_D^{20} = +43,55$ (c= 0,349 g/100 ml en DMF)

- 5 Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (0,05 mol) a -20°C con flujo de N_2 a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,05 mol) en tetrahidrofurano (THF) (80 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 15 minutos, después se enfrió a -70°C . Se añadió lentamente una disolución del compuesto intermedio 3 (preparado de acuerdo con A3 descrito antes) (0,046 mol) en THF (150 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos. Se añadió lentamente una disolución de 0,055 mol de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftil)-1-propanona en THF (120 ml). La mezcla se agitó a
- 10 -70°C durante 3 horas, se hidrolizó a -30°C con agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (29 g) se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 99,5/0,5/0,1; 15-35 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, dando 3 g de la fracción 1 y 4,4 g de la fracción 2. Las fracciones 1 y 2 se cristalizaron por separado en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó dando 2,2 g del diastereoisómero A, es decir el compuesto
- 15 final 14 (Rendimiento: 9%; p.f. 210°C) en forma de un sólido blanco y 4 g del diastereoisómero B, es decir, el compuesto final 15 (Rendimiento: 16%; p.f. 244°C) en forma de un sólido blanco. Para obtener los correspondientes enantiómeros, el diastereoisómero A (compuesto final 14) se purificó por cromatografía quiral en gel de sílice (chiralpack AD) (eluyente: hexano/EtOH; 99,95/0,05). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,233 g del enantiómero A1 (compuesto final 12) (p.f. 118°C , $[\alpha]_D^{20} = -166,98^\circ$ (c = 0,505 g/100 ml en
- 20 DMF)) en forma de un sólido blanco y 0,287 g del enantiómero A2 (compuesto final 13) (p.f. 120°C , $[\alpha]_D^{20} = +167,60^\circ$ (c = 0,472 g/100 ml en DMF)) en forma de un sólido blanco. El enantiómero A1 se cristalizó en EtOH para dar un sólido blanco: p.f. 184°C , $[\alpha]_D^{20} = -188,71^\circ$ (c= 0,621 g/100 ml en DMF). La cristalización del enantiómero A2 en EtOH

dio un sólido con p.f. de 175°C.

Se purificaron 0,2 g del diastereoisómero B (compuesto final 15) por cromatografía quiral en gel de sílice (chiralpack AD) (eluyente: EtOH/iPrOH/N-etil-etanamina; 50/50/0,1). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente.

5 Rendimiento: 78,2 mg del enantiómero B1 y 78,8 mg del enantiómero B2. El enantiómero B1 se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 99/1/0,1; 15-40 μm). Se recogió una fracción y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 57 mg del enantiómero B1 (compuesto final 12a) ([α]_D²⁰ = -42,56°(c = 0,336 g/100 ml en DMF)). El enantiómero B2 se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 99/1/0,1; 15-40 μm). Se recogió una fracción y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 53

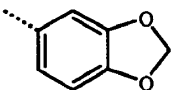
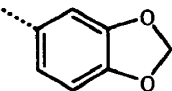
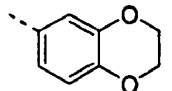
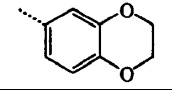

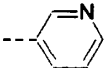
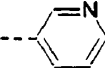
10 mg del enantiómero B2 (compuesto final 13a) ([α]_D²⁰ = + 43,55°(c = 0,349 g/100 ml en DMF)).

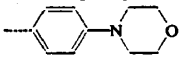
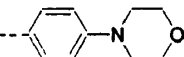
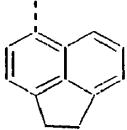
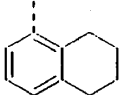




Las tablas 1 a 6 listan los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) .

Tabla 1:

15

Comp. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Estereoquímica y puntos de fusión
1	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(A1); 194°C
2	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(A2); 191°C
3	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(A); 200°C
4	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(B); 190°C
16	B1	Br	OCH ₃	4-clorofenilo	H	(A); 200°C
17	B1	Br	OCH ₃	4-clorofenilo	H	(B); 190°C
20	B1	Br	OCH ₃	2-tienilo	H	(A); 96°C
21	B1	Br	OCH ₃	2-tienilo	H	(B); 176°C
22	B1	CH ₃	OCH ₃	fenilo	H	(A); 148°C
23	B1	CH ₃	OCH ₃	fenilo	H	(B); 165°C
24	B1	Br	OCH ₃	3-tienilo	H	(A); 162°C
25	B1	Br	OCH ₃	3-tienilo	H	(B); 160°C
26	B1	fenilo	OCH ₃	fenilo	H	(A); 174°C
27	B1	fenilo	OCH ₃	fenilo	H	(B); 192°C
28	B1	F	OCH ₃	fenilo	H	(A) 190°C
29	B1	F	OCH ₃	fenilo	H	(B); 166°C
30	B1	Cl	OCH ₃	fenilo	H	(A); 170°C
31	B1	Cl	OCH ₃	fenilo	H	(B); 181°C
32	B1	Br	SCH ₃	fenilo	H	(A); 208°C
33	B1	Br	SCH ₃	fenilo	H	(B); 196°C
34	B1	OCH ₃	OCH ₃	fenilo	H	(A); 165°C
35	B1	OCH ₃	OCH ₃	fenilo	H	(B); 165°C
36	B1	Br	OCH ₃	fenilo	Cl	(A); 197°C
37	B1	Br	OCH ₃	fenilo	Cl	(B); 221°C
38	B9	Br	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A); 198°C
39	B9	Br	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(B); 207°C
108	B9	Br	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A1); 160°C
109	B9	Br	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A2); 156°C
40	B1	H	OCH ₃	fenilo	H	(A); 152°C
41	B1	H	OCH ₃	fenilo	H	(B); 160°C
42	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(A); 40°C
43	B1	H	OCH ₃	CH ₃	H	(B); 120°C
59	B1	Br	OH	fenilo	H	(A); >260°C
60	B1	Br	OH	fenilo	H	(B); 215°C

5	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	fenilo	H	(A); 162°C
6	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	fenilo	H	(B); 74°C
7	B3	Br	H	fenilo	H	(A); 98°C
8	B3	Br	H	fenilo	H	(B); 180°C
12	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(A1); 118°C (espuma); $\underline{a}=R$, $\underline{b}=S$; [alfa] _D ²⁰ = -166,98 (c=0,505 g/100 ml en DMF)
13	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(A2); 120°C (espuma); $\underline{a}=S$, $\underline{b}=R$; [alfa] _D ²⁰ = +167,60 (c=0,472 g/100 ml en DMF)
12a	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(B1); [α] _D ²⁰ = -42,56 (c = 0,336 g/100 ml en DMF)
13a	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(B2); [α] _D ²⁰ = +43,55 (c = 0,349 g/100 ml en DMF)
14	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 210°C
15	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 244°C
45	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	H	(A); 262°C 162°C
46	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	H	(B);
67	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorofenilo	H	(A); 60°C
68	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorofenilo	H	(B); 208°C
110	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorofenilo	H	(A1); 167°C
111	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorofenilo	H	(A2); aceite
69	B1	Br	OCH ₃	2-fluorofenilo	H	(A); aceite
70	B1	Br	OCH ₃	2-fluorofenilo	H	(B); aceite
71	B1	Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	puntos (A); 174°C
72	B1	Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	(B); 178°C
73	B1	Br	OCH ₃	1-naftilo	Cl	(B); 174°C
74	B1	Br	OCH ₃	1-naftilo	Cl	(A); 110°C
75	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 196°C
76	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 130°C
77	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 202°C
78	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 202°C
79	B1	Br		1-naftilo	H	(A); >250°C
80	B1	Br	OCH ₃	4-cianofenilo	H	(A); 224°C
81	B1	Br	OCH ₃	4-cianofenilo	H	(B); 232°C
82	B1	CH ₃	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 202°C
83	B1	CH ₃	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 198°C
84	B1	fenilo	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 248°C
85	B1	fenilo	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 214°C
86	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 184°C
87	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 186°C
88	B1	Br	SCH ₃	1-naftilo	H	(A); 240°C

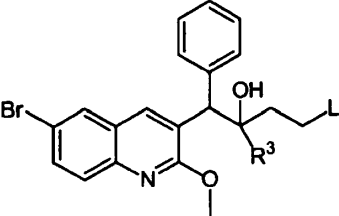
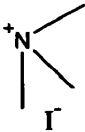

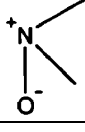
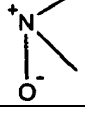
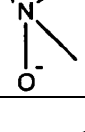
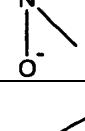
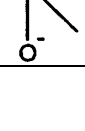
89	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 236°C
90	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 206°C
91	B1	H	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 178°C
92	B1	H	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 160°C
93	B1	H	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A); 178°C
94	B1	H	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(B); 182°C
95	B1	Br	OCH ₃	2-feniletilo	H	(A); 178°C
96	B1	Br	OCH ₃	2-feniletilo	H	(B); 146°C
97	n° B1	OCH ₃	OCH ₃	1-naftilo	H	puntos (A); 168°C
98	B1	OCH ₃	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 154°C
113	B14	Br	OCH ₃	2,3-difluorofenilo	H	(A); 128°C
114	B14	Br	OCH ₃	2,3-difluorofenilo	H	(B); 213°C
115	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	H	(A); 192°C
116	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	H	(B); 224°C
117	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	H	(A1); 161°C
118	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	H	(A2); 158°C
119	B7	Cl	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 212°C
120	B7	Cl	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 236°C
122	B7	Br	OCH ₃		H	(B); 227°C
127	B7	Br	OCH ₃	5-bromo-2-naftilo	H	(A); 226°C
130	B7	Br	OCH ₃	5-bromo-2-naftilo	H	(B); 220°C
131	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 206°C
134	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A); 172°C
135	B9	OCH ₃	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(B); 182°C
143	B7	Br	OCH ₃	3-bromo-1-naftilo	H	(A); 234°C
150	B7	Br	OCH ₃	3-bromo-1-naftilo	H	(B); 212°C
159	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorofenilo	H	(A1); 208°C
160	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorofenilo	H	(A2); 167°C
162	B7	Br	OCH ₃	6-metoxi-2-naftilo	H	(A); 206°C
163	B7	Br	OCH ₃	6-metoxi-2-naftilo	H	(B); 206°C
164	B9	Br		3-fluorofenilo	H	(A); 118°C
165	B9	Br		3-fluorofenilo	H	(B); aceite
167	B8	Br	OCH ₃	2,6-difluorofenilo	H	(B); 180°C
174	B9		OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A); 159°C
175	B9		OCH ₃	3-fluorofenilo	H	puntos (B); 196°C

176	B7	Br		1-naftilo	H	(A); aceite
179	B9	CN	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A); 213°C
180	B9	CN	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(B); 163°C
181	B9	Br	OCH ₃	4-fluorofenilo	H	(A); 198°C
182	B9	Br	OCH ₃	4-fluorofenilo	H	(B); 238°C
183	B1	Br	OCH ₃	3-trifluorometilfenilo	H	(A); 170°C
188	B1	Br	OCH ₃	1,4-pirimidin-2-ilo	H	(A); 110°C
189	B1	Br	OCH ₃	1,4-pirimidin-2-ilo	H	(B); 145°C
195	B15	Br	OCH ₃	3,4-difluorofenilo	H	(A); 250°C
196	B15	Br	OCH ₃	3,4-difluorofenilo	H	(B); 184°C
201	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 214°C
202	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 246°C
203	B9		OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A); 225°C
204	B9		OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(B); 216°C
205	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	F	(A); 213°C
206	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	F	(B); 213°C
207	B15	F	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	H	H(A); 232°C
208	B15	F	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	H	(B); 188°C
212	B7		OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 220°C

Tabla 2:

Comp. n°	Ex. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Datos físicos (sal/puntos de fusión) y estequímica
18	B1	Br	OCH ₃	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	etanodioato (2:3); (A); 230°C
19	B1	Br	OCH ₃	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	etanodioato (2:3), (B); 150°C
44	B4	Br	OCH ₃	fenilo	H	H	(A); 190°C
9	B4	Br	OCH ₃	fenilo	H	H	(B); 204°C
141	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(A); 188°C
142	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(B); 202°C
230	B12	Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	bencilo	/oil
147	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(A); 168°C
148	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(B); 212°C
56	B13	Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	H	(A); 204°C
214	B13	Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	H	(B); 225°C

Tabla 3:

				
Comp. nº	Ej. nº	R ³	L	Estereoquímica y puntos de fusión
47	B1	fenilo	1-piperidinilo	(A); 190°C
48	B1	fenilo	1-piperidinilo	(B); 210°C
128	B1	2-naftilo	1-piperidinilo	(A); 254°C
129	B1	2-naftilo	1-piperidinilo	(B); 212°C
49	B1	fenilo	1-imidazolilo	(A); 216°C
50	B1	fenilo	1-imidazolilo	(B); 230°C
51	B1	fenilo	-(4-metil)piperazinilo	(A); 150°C
52	B1	fenilo	1-(4-metil)piperazinilo	(B); 230°C
53	B1	fenilo	1-(1,2,4-triazolilo)	(A); 180°C
54	B1	fenilo	1-(1,2,4-triazolilo)	(B); 142°C
55	B1	fenilo	tiomorfolinilo	(A); aceite
57	B5	fenilo		(A); 244°C
10	B5	fenilo		(B); 198°C
58	B6	fenilo		(A); 208°C
11	B6	fenilo		(B); 208°C
99	B11	1-naftilo		(A1); 218°C
100	B6	1-naftilo		(A2); 218°C
101	B6	1-naftilo		(B); 175°C

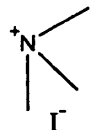
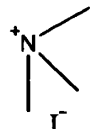
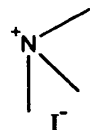
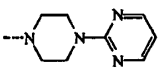
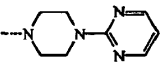
102	B5	1-naftilo		(A2); 210°C
103	B5	1-naftilo		(B); >250°C
121	B5	1-naftilo		(A1); 210°C
123	B1	fenilo	morfolinilo	(A); 226°C
124	B1	fenilo	morfolinilo	(B); 210°C
136	B7	2-naftilo	4-metilpirazinilo	(A); 188°C
137	B7	2-naftilo	4-metilpirazinilo	(B); 232°C
139	B7	2-naftilo	morfolinilo	(A); 258°C
140	B7	2-naftilo	morfolinilo	(B); 214°C
144	B7	2-naftilo	pirrolidinilo	(A); 238°C
145	B7	1-naftilo	1-piperidinilo	(A); 212°C
146	B7	1-naftilo	1-piperidinilo	(B); 220°C
149	B7	1-naftilo	4-metilpirazinilo	(B); 232°C
151	B7	3-bromo-1-naftilo	4-metilpiperazinilo	(A); 178°C
152	B7	3-bromo-1-naftilo	4-metilpiperazinilo	(B); 226°C
153	B7	6-bromo-2-naftilo	4-metilpiperazinilo	(A); 208°C
154	B7	6-bromo-2-naftilo	4-metilpiperazinilo	(B); 254°C
155	B7	6-bromo-2-naftilo	1-piperidinilo	punto (A); 224°C
156	B7	1-naftilo	4-metilpiperazinilo	(A); 200°C
157	B7	6-bromo-2-naftilo	1-pirrolidinilo	(B); 220°C
158	B7	1-naftilo	morfolinilo	(B); 272°C
166	B7	6-bromo-2-naftilo	1-piperidinilo	(B); 218°C
170	B7	2-naftilo	1-pirrolidinilo	(A); 238°C
171	B7	2-naftilo	1-pirrolidinilo	(B); 218°C
172	B7	1-naftilo	1,2,4-triazol-1-ilo	/142°C
173	B7	1-naftilo	1,2-imidazol-1-ilo	(A); 222°C
177	B7	6-bromo-2-naftilo	morfolinilo	(A); 242°C
178	B7	6-bromo-2-naftilo	morfolinilo	(B); 246°C
187	B7	1-naftilo	1,2-imidazol-1-ilo	(B); 236°C
200	B7	2-naftilo		(A); 254°C
209	B7	2-naftilo		(B); 198°C

Tabla 4:

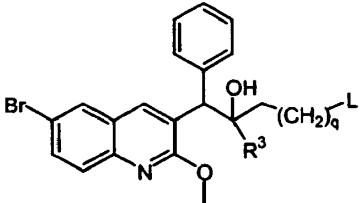
					
Comp. nº	Ej. nº	R ³	Q	L	Estereoquímica y puntos de fusión
61	B1	fenilo	0	N(CH ₃) ₂	(A); 220°C
62	1	fenilo	0	N(CH ₃) ₂	(B); 194°C
63	B1	fenilo	2	N(CH ₃) ₂	(A); 150°C
64	1	fenilo	2	N(CH ₃) ₂	(B); 220°C
125	B7	2-naftilo	2	N(CH ₃) ₂	(A); 229°C
126	B7	2-naftilo	2	N(CH ₃) ₂	(B); 214°C
65	B1	fenilo	3	N(CH ₃) ₂	puntos (A); 130°C
66	B1	fenilo	3	N(CH ₃) ₂	(B); 170°C
132	B7	2-naftilo	2	pirrolidinilo	(A); 227°C
133	B7	2-naftilo	2	pirrolidinilo	(B); 222°C
161	B7	2-naftilo	2	morfolinilo	(B); 234°C
186	B7	1-naftilo	2	N(CH ₃) ₂	(A); 187°C
190	B7	2-naftilo	3	N(CH ₃) ₂	170°C (A); 170°C
191	B7	2-naftilo	3	N(CH ₃) ₂	(B); 145°C
192	B7	2-naftilo	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90°C
193	B7	2-naftilo	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202°C
194	B7	1-naftilo	2	pirrolidinilo	(B); 206°C
197	B7	1-naftilo	3	N(CH ₃) ₂	(A); 160°C
198	B7	2-naftilo	2	morfolinilo	(A); 215°C
199	B7	1-naftilo	2	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 185°C
210	B7	1-naftilo	2	morfolinilo	(B); 222°C
211	B7	1-naftilo	2	morfolinilo	(A); 184°C

Tabla 5:

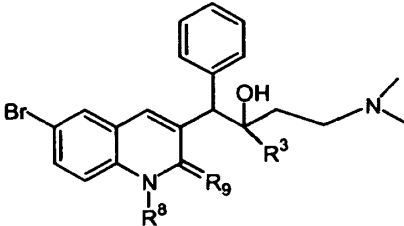


					
Comp. nº	Ej. nº	R ³	R ⁸	R ⁹	Estereoquímica y puntos de fusión
104	B1	fenilo	-CH=H-N=		(A); 170°C
105	B1	fenilo	-CH=H-N=		(B); 150°C
106	B1	fenilo	CH ₃	=O	(A); 224°C
107	B1	fenilo	CH ₃	=O	(B); 182°C
138	B7	1-naftilo	H	=O	(A1); >260°C

Tabla 6:

Comp. n°	Ej. n°	R ¹				R ³	R ⁶	Estereoquímica y puntos de fusión
		a	b	c	d			
215	B9	H	Br	CH ₃	H	3-fluorofenilo	H	(A); 197°C
216	B9	H	Br	CH ₃	H	3-fluorofenilo	H	(B); 158°C
217	B7	H	H	Br	H	1-naftilo	H	(A); 212°C
218	B7	H	H	Br	H	1-naftilo	H	(B); 172°C
219	B9	H	Br	H	CH ₃	3-fluorofenilo	H	(A); 220°C
220	B9	H	Br	H	CH ₃	3-fluorofenilo	H	(B); 179°C
221	B7	Br	H	H	H	1-naftilo	H	(A); 170°C
224	B7	Br	H	H	H	1-naftilo	H	/205°C
222	B7	H	Br	H	H	1-naftilo		(A); 155°C
223	B7	H	Br	H	H	1-naftilo		(B); 205°C
225	B7	H	Br	CH ₃	H	1-naftilo	H	(A); 238°C
226	B7	H	Br	CH ₃	H	1-naftilo	H	(B); 208°C
227	815	H	Br	CH ₃	H	3,5-difluorofenilo	H	(A); 195°C
228	B15	H	Br	CH ₃	H	3,5-difluorofenilo	H	(B); 218°C
229	B7	H	CH ₃	CH ₃	H	1-naftilo	H	(A); 238°C

PARTE FARMACOLÓGICA

5

A. Estudio del efecto del compuesto final 12 en la muerte de *Mycobacterium bovis* inactivo

Cepas bacterianas y medio de cultivo

10 *Mycobacterium bovis* BCG se obtuvieron de Tibotec Virco (TB0087- (Bélgica)). Se cultivó *M. bovis* BCG, que expresaba el gen de la luciferasa en el plásmido pSMT1 (un regalo del Dr. Kris Huygen en el Pasteur Institute, Bruselas⁸) en medio Middlebrook 7H9 (Difco, BD271310) con Tween-80 al 0,05% (Sigma) en fase logarítmica durante un periodo de 3-4 días antes de iniciar el experimento.

15 Para preparar el medio de cultivo con complementos: disolver 4,7 g de polvo de Middlebrook en 895 ml de agua destilada y añadir 5 ml de glicerol, 200 µl de Tween 80 y tratar en el autoclave a 121°C durante 15 minutos. Añadir de forma aséptica 100 ml de Middlebrook enriquecido con OADC al medio cuando se enfría 45°C. Almacenar a 4°C durante un máximo de 1 mes. Preincubar todos los medios 2 días a 37°C para comprobar la contaminación. Añadir 50 µg/ml de higromicina para la cepa de *M. bovis* BCG que expresa el gen de la luciferasa (BCG-pSMT1).

20

I. Estudio con *Mycobacterium bovis* BCG

Ensayo de inactividad

25 Se añadieron 500 µl de cepa de *Mycobacterium bovis* BCG a 100 ml de caldo de Middlebrook 7H9 con complementos en una botella Duran estéril de 250 ml con una varilla de agitación magnética. La incubación se hizo en un agitador magnético eléctrico durante 7 días a 37°C (500 rpm). Se transfirieron partes alícuotas de 5 ml de cultivo en fase logarítmica (DO_{600 nm} = de 0,5 a 0,8) a tubos Falcon de 15 ml con tapón de rosca. Se añadieron diferentes fármacos a los tubos individuales hasta una concentración final de 10 µg/ml. Después de añadir los fármacos, todos los tubos se cerraron sin apretar y se pusieron dentro de una jarra anaerobia (BBL). Se usaron sobres de generación de gases anaerobios para conseguir condiciones anaerobias en la jarra y tiras anaerobias para el seguimiento de las condiciones anaerobias. La adición de los fármacos individuales y el inicio de la anaerobiosis en la jarra se hicieron extremadamente rápido como se ha descrito previamente⁹. La jarra se incubó durante 7 días a 37°C.

Ensayo de UFC

Después de 7 días de anaerobiosis, los cultivos inactivos se recogieron mediante centrifugación a baja velocidad (2000 rpm durante 10 minutos). Las células se lavaron dos veces con medio 7H9 para así separar los fármacos y se volvieron a suspender en medio exento de fármaco. Se determinaron las UFC de los cultivos tratados y los no tratados mediante cultivo en placa el día 0, 2 y día 5 para evaluar la actividad bactericida.

II. Estudio con *M. bovis* BCG, que expresa el gen de la luciferasa en el plásmido pSMT1

10 Ensayo de inactividad

Se añadieron 500 μ l de cepa de *Mycobacterium bovis* BCG luciferasa (psMT1) a 100 ml de caldo de Middlebrook 7H9 con complementos en una botella Duran estéril de 250 ml con una varilla de agitación magnética. La incubación se hizo en un agitador magnético eléctrico durante 7 días a 37°C (500 rpm). Se transfirieron partes alícuotas de 5 ml de cultivo en fase logarítmica ($DO_{600\text{ nm}}$ = de 0,5 a 0,8) a tubos Falcon de 15 ml con tapón de rosca. Se añadieron diferentes fármacos a los tubos individuales hasta una concentración final de 10 μ g/ml. Después de añadir los fármacos, todos los tubos se cerraron sin apretar y se pusieron muy rápidamente dentro de una jarra anaerobia (BBL) como se ha descrito previamente⁹. Se usaron sobres de generación de gases anaerobios para conseguir condiciones anaerobias en la jarra y tiras anaerobias para el seguimiento de las condiciones anaerobias. La jarra se incubó durante 7 días a 37°C.

Ensayo de la luciferasa

Después de 7 días de anaerobiosis, los cultivos inactivos se recogieron mediante centrifugación a baja velocidad (2000 rpm durante 10 minutos). Las células se lavaron dos veces con medio 7H9 para así separar los fármacos y se volvieron a suspender en medio exento de fármaco. Después de lavado, se añadieron 250 μ l de *M. Bovis* BCG luciferasa (pSMT1) a 5 microplacas diferentes (de día 0 a día 5). Se diluyeron todas las muestras en las microplacas (diluciones de 5 veces) en medio y se volvieron a incubar a 37°C de 0 a 5 días. Se añadieron 40 μ l de muestras y diluciones a 140 μ l de PBS. Se añadieron 20 μ l de sustrato de luciferasa (n-decildehído al 1% en etanol). La luminiscencia se midió durante 10 segundos para seguir el crecimiento de las bacterias viables cada día desde 0 a 5 días (Usar Luminoskan Ascent Labsystems con inyector).

Organización experimental

Número de muestra	Cepa de <i>M. Bovis</i>	Muestra/compuesto	microgramos/ml
1-2	BCG	Control	
3	BCG	Metronidazol	10
4	BCG	Isoniazida	10
5-6	BCG	Compuesto final 12	10
7-8	BCG	Compuesto final 12	1
9-10	BCG	Compuesto final 12	0,1
11-12	BCG/pSMT1	Control	
13	BCG/pSMT1	Metronidazol	10
14	BCG/pSMT1	Isoniazida	10
15-16	BCG/pSMT1	Compuesto final 12	10
17-18	BCG/pSMT1	Compuesto final 12	1
19-20	BCG/pSMT1	Compuesto final 12	0,1

35

Resultados y discusión

Se desarrolló un modelo de inactividad in vitro basado en el procedimiento de Wayne de creación de bacterias inactivas por reducción de oxígeno^{9,10}. En el modelo de Wayne cuando las micobacterias se depositan en el fondo del matraz generan un gradiente de oxígeno creando condiciones anaerobias en el fondo del matraz. Esta transición a concentraciones de oxígeno bajas hace que las micobacterias se vuelvan inactivas y esto conduce a favorecer la expresión de varios genes incluyendo el de la isocitrato liasa y la glicina deshidrogenasa⁷. Estas enzimas son responsables de la producción de energía en ausencia de oxígeno y los aceptores de electrones terminales son nitrato, sulfatos etc. comparado con el oxígeno molecular en el caso de la respiración aerobia. La energía de sustratos reducidos genera un gradiente químico de electrones.

En este experimento, se usó una adaptación del modelo de Wayne en la preparación experimental que implica el uso de jarras anaerobias GasPack en las que se reduce el oxígeno en la cámara mediante una reacción química⁹. Las jarras GasPack están equipadas con una tapa que contiene un catalizador. Se pone en la jarra un sobre de papel de aluminio GasPack que contiene sustancias que generan hidrógeno y CO₂ con los cultivos bacterianos. El sobre se abre y se le añaden mediante pipeta 10 ml de agua corriente. Cuando se cierra la jarra (la tapa se cierra con abrazaderas fuertemente), el hidrógeno liberado se combina con el oxígeno por mediación del catalizador, para

50

formar agua. Esto conduce a una reducción gradual del oxígeno presente en la cámara y crea así el gradiente de oxígeno. Además, una tira indicadora en la jarra contiene azul de metileno, que se vuelve incolora en ausencia de oxígeno. El cambio de color en la tira indicadora significa que se han logrado las condiciones atmosféricas adecuadas.

5 Para un análisis rápido del efecto del compuesto en las bacterias inactivas, se usó *M. bovis* BCG transformadas con la construcción de luciferasa. Se ha usado *M. bovis* BCG en experimentos anteriores como sustituto para mimetizar la inactividad en las micobacterias en general y en *M. tuberculosis* en particular^{11,12}. Se han usado bastante a menudo cepas indicadoras de luciferasa para obtener la viabilidad de las bacterias^{13,14}. La *M. bovis* BCG se
10 transforma con el plásmido indicador pSMT1, que es un vector lanzadera que contiene el origen de replicación de *E. coli* y micobacterias⁸. Los genes de luminiscencia de *Vibro harveyi* (lux A y B) están bajo el control del promotor de BCG hsp60 y producen luz en presencia de ATP o mononucleótido de flavina (FMNH₂). Las células muertas no son capaces de producir estos factores, por lo tanto corresponden al descenso en la luminiscencia.

15 Se analizó la actividad del compuesto final 12 en este ensayo de inactividad así como la actividad de otros fármacos que incluyen metronidazol e isoniazida. Las bacterias inactivas no mueren por la isoniazida y son en cierta medida también resistentes a la rifampicina, pero son susceptibles a la muerte por metronidazol, un antibiótico para patógenos anaerobios^{15,16}. La isoniazida actúa como un agente bactericida temprano y su actividad está limitada a matar bacilos replicativos pero no tiene una actividad esterilizante significativa en bacilos inactivos 17.

20 Después de 7 días de anaerobiosis, las bacterias se suspendieron en medio exento de fármaco durante 5 días y se ensayó el efecto de diferentes compuestos en la viabilidad bacteriana mediante recuentos de la luciferasa. Como se muestra en la figura 1, la isoniazida no tenía efecto en estas bacterias inactivas y estas bacterias tenían características de crecimiento casi iguales comparadas con el control, demostrando el estado inactivo o no
25 replicativo de los bacilos cultivados. En contraste, el metronidazol era claramente eficaz matando los bacilos inactivos a lo largo de un periodo de tiempo con una reducción de 2 log₁₀ comparado con el control. El compuesto final 12 afecta a la supervivencia de las bacterias inactivas de una forma dependiente de la concentración. Con una concentración de 10 µg/ml del compuesto final 12, había una reducción de aproximadamente 4 log₁₀ en la supervivencia bacteriana comparada con el control sin tratar. Con 0,1 y 1 µg/ml del compuesto, la muerte de las
30 correspondientes bacterias inactivas era aproximadamente 0,5 log₁₀ y 2 log₁₀ respectivamente.

Para correlacionar los efectos del compuesto final 12 en la muerte de bacterias en términos de unidades relativas de luminiscencia (URL/ml) frente a las unidades formadoras de colonia (UFC/ml), también se midieron los recuentos de bacterias en placas 7H10. Se observó una relación similar de las unidades URL con los recuentos de UFC después
35 de cultivo de las muestras el día 2 y el día 4 en placas 7H10. La reducción de los recuentos de UFC comparado con el del control no tratado mostró que el compuesto final 12 con 10 µg/ml, 1 µg/ml y 0,1 µg/ml reducía la viabilidad en aproximadamente 4, 2,3 y 0,5 log₁₀ el día 2 y aproximadamente 6, 4,7 y 1,1 log₁₀ el día 5, respectivamente. La figura 2 (A y B) describe los datos de UFC. Se observó una correlación cercana entre la luminiscencia y las UFC durante diferentes etapas del experimento. Es interesante que había una reducción marcada en las URL en el tiempo de
40 medición 0 comparado con los recuentos de UFC, principalmente porque la concentración de ATP en estas células es muy baja, lo que se ha mostrado que es característico del estado metabólico de los bacilos inactivos⁸.

La actividad del compuesto final 12 en micobacterias inactivas (que no se multiplican) es un descubrimiento extremadamente importante, ya que ayudará en la lucha contra la tuberculosis erradicando la enfermedad en
45 individuos que están en riesgo de desarrollar TB.

B. Estudio del efecto de los compuestos presentes en la muerte de *Mycobacterium tuberculosis* inactiva de acuerdo con el modelo de inactividad de Wayne*

50 Cepas bacterianas y medio de cultivo

Se cultivó *Mycobacterium tuberculosis* (H37RV) en medio Middlebrok con Tween al 0,05%.

Para preparar el caldo Middlebrook 7H9 (1X) (BD 271310) con complementos: disolver 4,7 g de polvo de
55 Middlebrook en 895 ml de agua destilada y añadir 5 ml de glicerol, 200 µl de Tween 80 y tratar en el autoclave a 121°C durante 15 minutos. Añadir de forma aseptica 100 ml de Middlebrook enriquecido con OADC (BD 211886) al medio cuando se enfría a 45°C. Almacenar a 4°C durante un máximo de 1 mes. Preincubar todos los medios 2 días a 37°C para comprobar la contaminación.

60 * Wayne L.G. y col.; *Infection and Immunity* 64 (6), 2062-2069 (1996)

Estudio con *Mycobacterium tuberculosis* (H37RV)

Ensayo de inactividad

Se añadieron 1000 μ l de cepa de *Mycobacterium tuberculosis* (cultivo previo) a 100 ml de caldo de Middlebrook 7H9 con complementos en una botella Duran estéril de 250 ml con una varilla de agitación magnética. La incubación se hizo en un agitador magnético eléctrico durante 7 días a 37°C (500 rpm). Se transfirieron partes alícuotas de 17 ml de cultivo en fase logarítmica ($DO_{600\text{ nm}} = 0,01$) a tubos Falcon de 25 ml. Los tubos se cerraron bien con tapones con septos de caucho y se incubaron en una placa de agitación magnética para crear anaerobiosis por reducción de oxígeno. La agitación en los tubos se consiguió con barras magnéticas con teflón de 8 mm. Los tubos se incubaron durante 22 días a 37°C en un incubador en una placa de agitación magnética (120 rpm) hasta anaerobiosis (el azul de metileno (1,5 mg/litro) se vuelve incoloro). Después de 14 días se añadieron diferentes fármacos (concentración final de 100, 10, 1 y 0,1 μ g/ml) a los tubos individuales. Se añadió metronidazol como control para matar las bacterias inactivas (añadido al inicio). Se añadió isoniazida como control para mostrar que no tiene ningún efecto en el crecimiento y viabilidad de las bacterias inactivas.

15 Ensayo de UFC

Después de 22 días de anaerobiosis, los cultivos se recogieron mediante centrifugación a baja velocidad (2000 rpm durante 10 minutos). Las células se lavaron dos veces con medio exento de fármacos y las células se volvieron a suspender en medio exento de fármacos y se incubaron. Se determinó la reducción de UFC comparado con los cultivos de control no tratados, cultivando después de anaerobiosis para evaluar la actividad bactericida.

Organización experimental

Número de muestra	Muestra / Compuesto	μ g / ml
1 - 2	Control	-
3 - 4	Metronidazol	100
5 - 6	Isoniazida	10
7 - 8	Moxifloxacina	10
9 - 10		1
11 - 12	Compuesto final 12	10
13 - 14		1
15 - 16	Rifampicina	10
17 - 18		1

25 Resultados y discusión:

El efecto del compuesto final 12 en bacterias inactivas se demuestra (véase la figura 3) usando el modelo de inactividad de Wayne. Como se ha indicado antes, es un modelo de reducción de oxígeno in vitro, que produce una respuesta de inactividad en las bacterias¹⁸⁻²³. En el modelo de Wayne, los cultivos de la bacteria se someten a una reducción gradual de oxígeno por incubación en tubos cerrados agitados. Con un cambio lento de las bacterias de crecimiento aerobio a condiciones anaerobias, el cultivo es más capaz de adaptarse y sobrevivir a la anaerobiosis mediante el cambio a un estado de mantenimiento anaerobio. El modelo de Wayne es un modelo in vitro bien caracterizado para la inactividad.

Con una concentración del compuesto final 12 de 10 μ g/ml, se observó una reducción de más de 2 \log_{10} de las bacterias inactivas como también se observa en el caso de la moxifloxacina y la rifampina. Con una concentración de 1 μ g/ml se observó una reducción de 1,41 \log_{10} para el compuesto 12. También se ensayaron los compuestos 71, 75, 172 y 125 en el mismo ensayo. Con una concentración de 10 μ g/ml, se observó una reducción de más de 2 \log_{10} de las bacterias inactivas para el compuesto 71; se observó una reducción de 1,14 \log_{10} para el compuesto 75; se observó una reducción de 0,98 \log_{10} para el compuesto 172; se observó una reducción de 0,23 \log_{10} para el compuesto 125. Con una concentración de 1 μ g/ml, se observó una reducción de 1,55 \log_{10} para el compuesto 71; se observó una reducción de 0,87 \log_{10} para el compuesto 75; se observó una reducción de 0,29 \log_{10} para el compuesto 172.

La isoniazida no tenía ningún efecto en las bacterias inactivas mientras que el compuesto de control, metronidazol, mostró una buena eficacia.

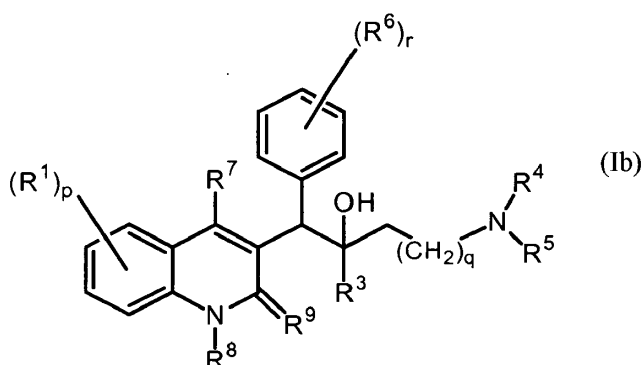
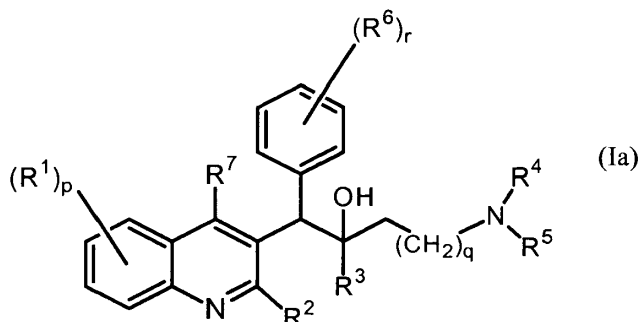
Lista de referencias

1. Corbett, E.L. y col. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med* 163, 1009-1021 (2003).
2. Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V. & Raviglione, M.C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 282, 677-686 (1999).
3. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Esta declaración oficial de la American Thoracic Society ha sido adoptada por el ATS Board of Directors, Julio de 1999. Esta es una declaración conjunta de

- la American Thoracic Society (ATS) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Esta declaración fue aprobada por el Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), septiembre de 1999, y las secciones de esta declaración. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, S221-S247 (2000).
4. Halsey, N.A. y col. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 351, 786-792 (1998).
 5. Mitchison, D.A. & Coates, A.R. Predictive in vitro models of the sterilizing activity of anti-tuberculosis drugs. *Curr. Pharm. Des* 10, 3285-3295 (2004).
 6. Karakousis, P.C. y col. Dormancy phenotype displayed by extracellular *Mycobacterium tuberculosis* within artificial granulomas in mice. *J. Exp. Med.* 200, 647-657 (2004).
 - 10 7. Gomez, J.E. & McKinney, J.D. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis*. (Edinb.) 84, 29-44 (2004).
 8. Snewin, V.A. y col. Assessment of immunity to mycobacterial infection with luciferase reporter constructs. *Infect. Immun.* 67, 4586-4593 (1999).
 9. Stover, C.K. y col. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 15 405, 962-966 (2000).
 10. Wayne, L.G. Synchronized replication of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 17, 528-530 (1977).
 11. Boon, C. & Dick, T. *Mycobacterium bovis* BCG response regulator essential for hypoxic dormancy. *J. Bacteriol.* 184, 6760-6767 (2002).
 12. Hutter, B. & Dick, T. Up-regulation of narX, encoding a putative 'fused nitrate reductase' in anaerobic dormant 20 *Mycobacterium bovis* BCG. *FEMS Microbiol. Lett.* 178, 63-69 (1999).
 13. Andrew, P.W. & Roberts, I.S. Construction of a bioluminescent mycobacterium and its use for assay of antimycobacterial agents. *J. Clin. Microbiol.* 31, 2251-2254 (1993).
 14. Hickey, M.J. y col. Luciferase in vivo expression technology: use of recombinant mycobacterial reporter strains to evaluate antimycobacterial activity in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 400-407 (1996).
 - 25 15. Wayne, L.G. & Sramek, H.A. Metronidazole is bactericidal to dormant cells of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38, 2054-2058 (1994).
 16. Wayne, L.G. Dormancy of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. *Eur. J Clin Microbiol. Infect. Dis.* 13, 908-914 (1994).
 17. Lalande, V., Truffot-Pernot, C., Paccaly-Moulin, A., Grosset, J. & Ji, B. Powerful bactericidal activity of sparfloxacin 30 (AT-4140) against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 407-413 (1993).
 18. Zhang, Y. Persistent and dormant tubercle bacilli and latent tuberculosis. *Front Biosci.* 9, 1136-1156 (2004).
 19. Boon, C. & Dick, T. *Mycobacterium bovis* BCG response regulator essential for hypoxic dormancy. *J. Bacteriol.* 184, 6760-6767 (2002).
 20. Peh, H.L., Toh, A., Murugasu-Oei, B. & Dick, T. In vitro activities of mitomycin C against growing and hypoxic 35 dormant tubercle bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 2403-2404 (2001).
 21. Hutter, B. & Dick, T. Increased alanine dehydrogenase activity during dormancy in *Mycobacterium smegmatis*. *FEMS Microbiol. Lett.* 167, 7-11 (1998).
 22. Wayne, L.G. & Hayes, L.G. An in vitro model for sequential study of shutdown of *Mycobacterium tuberculosis* through two stages of nonreplicating persistence. *Infect. Immun.* 64, 2062-2069 (1996).
 - 40 23. Antia, R., Koella, J.C. & Perrot, V. Models of the within-host dynamics of persistent mycobacterial infections. *Proc. Biol. Sci.* 263, 257-263 (1996).

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la tuberculosis latente, en el que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es



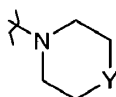
5 una sal de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria del mismo, un *N*-óxido del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma estereoquímica isómera del mismo, en las que

R^1 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

10

p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono o di(alquilo)amino o un radical de fórmula



15

en la que Y es CH_2 , O, S, NH o *N*-alquilo;

R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;

20

q es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 o 4;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno alquilo o bencilo; o

25

R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos sistemas de anillos opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

30

R^6 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

dos radicales R^6 vecinales se pueden considerar juntos para formar un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-$

35

r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5;

R⁷ es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

5

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

R⁹ es oxo; o

10 R⁸ y R⁹ juntos forman el radical =N-CH=CH-;

alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidróxi, alquiloxi u oxo;

15

Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de hidróxi, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, halogenoalquilo, alquiloxi, halogenoalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;

20

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, hidróxi, alquilo, alquiloxi, o Ar-carbonilo;

25

30 halógeno es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo; y

halogenoalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

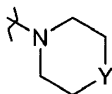
35

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, Ar, Het, alquilo y alquiloxi;

40 p es un número entero igual a 1 o 2;

R² es hidrógeno, hidróxi, alquiloxi, alquiloxi alquiloxi, alquiltio, o un radical de fórmula



en la que Y es O;

45

R³ es alquilo, Ar, Ar-alquilo o Het;

q es un número entero igual a cero, 1, 2 o 3;

50 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; o

R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada sistema de anillos opcionalmente sustituido con alquilo o pirimidinilo;

55

R⁶ es hidrógeno, halógeno o alquilo; o

dos radicales R⁶ vecinales se pueden considerar juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

60

r es un número entero igual a 1;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

R⁹ es oxo; o

5

R⁸ y R⁹ juntos forman el radical =N-CH=CH-;

alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico
10 que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo;

Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo
15 de halógeno, halogenoalquilo, ciano, alquiloxi y morfolinilo;

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3
20 sustituyentes alquilo o Ar-carbonilo; y

halógeno es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro y bromo.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) R¹ es hidrógeno, halógeno, Ar,
25 alquilo o alquiloxi.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R¹ es halógeno.

5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) p es
30 igual a 1.

6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) R² es hidrógeno, alquiloxi o alquilitio.

35 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que R² es alquiloxi.

8. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) R³ es naftilo, fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno y halogenoalquilo.

40

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R³ es naftilo.

10. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) q es
45 igual a 1.

45

11. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo.

50 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R⁴ y R⁵ son alquilo C₁₋₄.

55 14. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) R⁶ es hidrógeno, alquilo o halógeno.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R⁶ es hidrógeno.

60 16. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) r es igual a 1.

17. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) R⁷ es hidrógeno.

65

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la fórmula (Ia) o (Ib) R¹ es hidrógeno, halógeno, Ar, alquilo o

alquiloxi; p = 1; R² es hidrógeno, alquiloxi o alquilitio; R³ es naftilo, fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno y halogenoalquilo; q = 0, 1, 2 o 3; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo; R⁶ es hidrógeno, alquilo o halógeno; r es igual a 1 y R⁷ es hidrógeno.

19. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que alquilo representa alquilo C₁₋₆.

20. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que halogenoalquilo representa polihalogenoalquilo C₁₋₆.

21. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia).

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(3,5-difluoro-fenilo)-4-dimetilamino-1-fenilo-butan-2-ol;

20 o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenilo-butan-2-ol;

o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(2,5-difluoro-fenilo)-4-dimetilamino-1-fenilo-butan-2-ol;

o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenilo)-4-dimetilamino-1-fenilo-butan-2-ol;

25 o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-fluoro-fenilo)-1-fenilo-butan-2-ol;

o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-*p*-tolil-butan-2-ol;

30 o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-metilamino-2-naftalen-1-il-1-fenilo-butan-2-ol;

o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluoro-fenilo)-1-fenilo-butan-2-ol; y

o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-fenilo-1-fenilo-butan-2-ol;

35 una sal de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptable, un *N*-óxido del mismo, o una forma estereoquímica isómera del mismo.

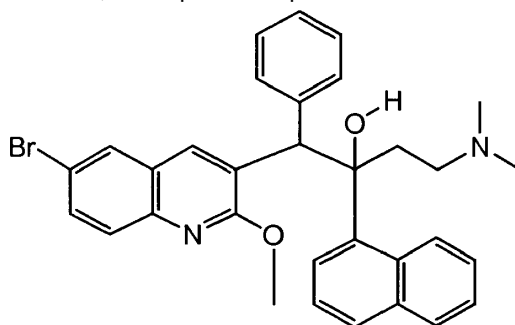
23. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

40 o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenilo)-4-dimetilamino-1-fenilo-butan-2-ol;

o 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenilo-butan-2-ol;

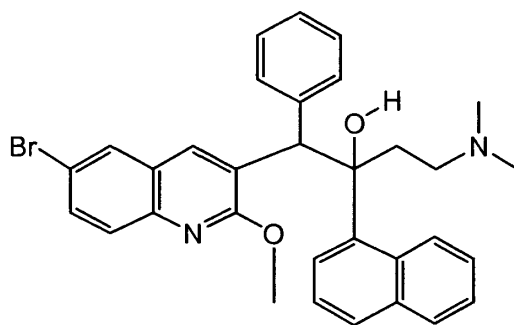
45 una sal de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptable, un *N*-óxido del mismo, o una forma estereoquímica isómera del mismo.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



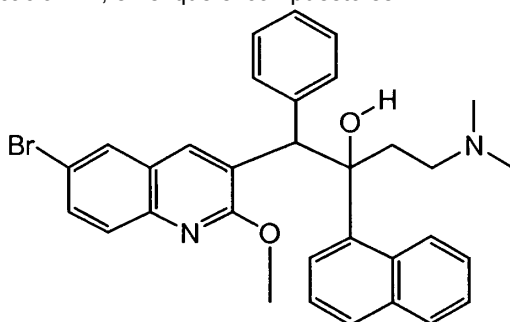
50 una sal de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptable, un *N*-óxido del mismo, o una forma estereoquímica isómera del mismo.

25. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el compuesto es



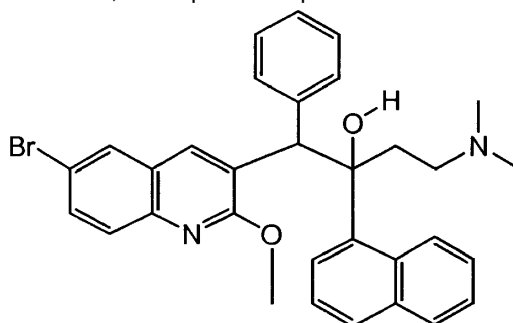
o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

26. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el compuesto es



5 o una forma estereoquímica isómera del mismo.

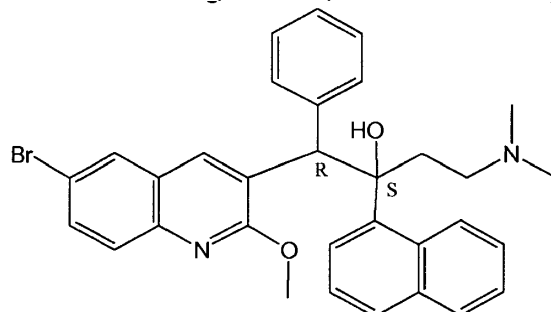
27. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el compuesto es



o una forma de *N*-óxido del mismo.

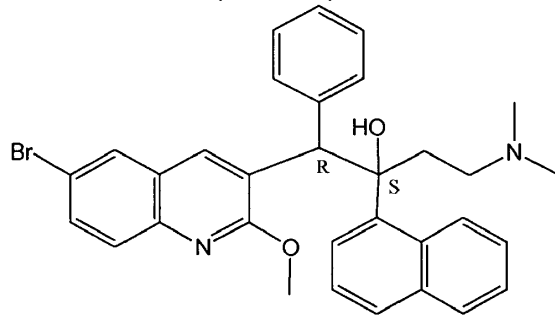
10

28. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el compuesto es



o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

29. Uso de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el compuesto es



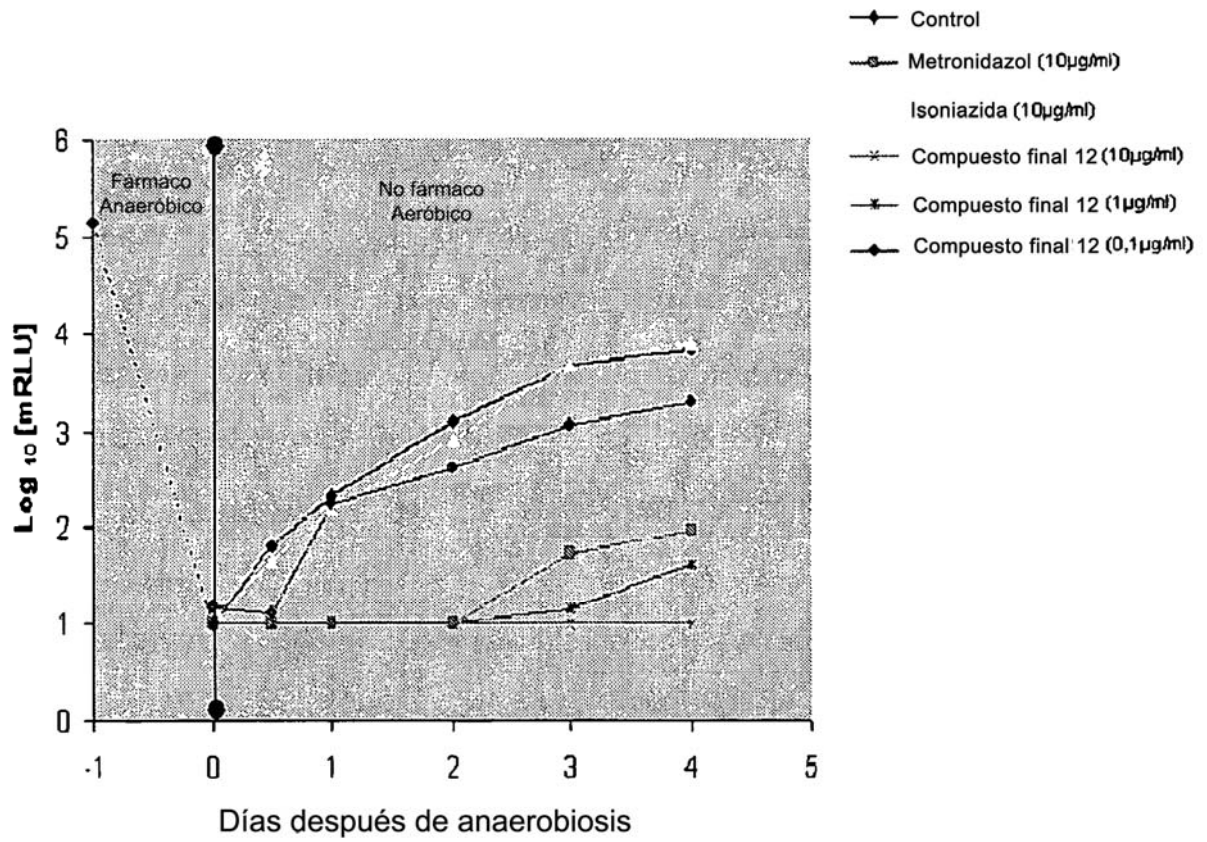
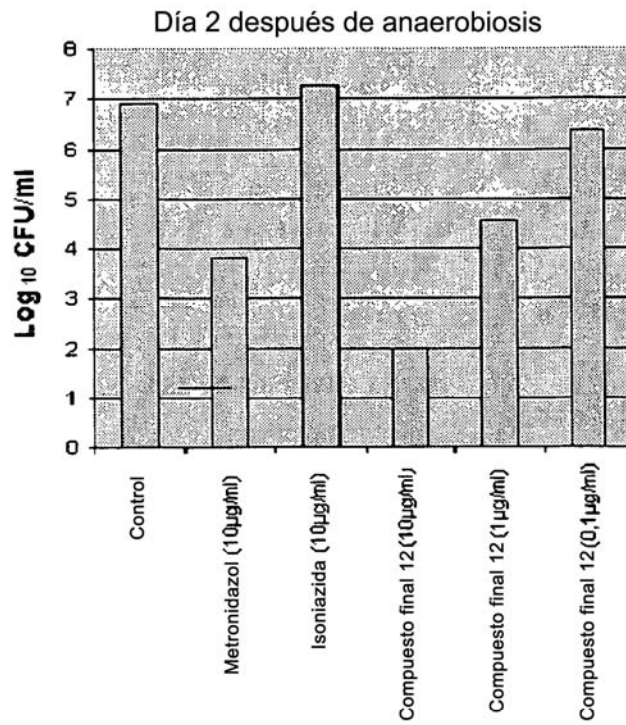


FIGURA 2

A)



B)

