

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 203**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06763889 .0**

96 Fecha de presentación: **26.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1898914**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **Derivados de quinolina como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:
28.06.2005 EP 05105762

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
ANDRIES, KOENRAAD J.L.M.;
KOUL, ANIL;
GUILLEMONT, JÉRÔME E.G.;
LANÇOIS, DAVID F.A.;
MOTTE, MAGALI M.S.;
DORANGE, ISMET;
BACKX, LEO J.J. y
MEERPOEL, LIEVEN

74 Agente/Representante:
PÉREZ BARQUÍN, Eliana

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).

ES 2 393 203 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como agentes antibacterianos

5 La presente invención se refiere al uso de derivados de quinolina para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana.

10 La resistencia a agentes antibióticos de primera línea es un problema emergente. Algunos ejemplos importantes incluyen *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, enterococos resistentes a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilicina, salmonelas multirresistentes.

15 Las consecuencias de resistencia a agentes antibióticos son graves. Las infecciones causadas por microbios resistentes fallan al responder a tratamiento, dando como resultado enfermedad prolongada y mayor riesgo de muerte. Los fallos de tratamiento también conducen a periodos más largos de infectividad, que incrementan los números de gente infectada que se mueven en la comunidad y que exponen así a la población general al riesgo de contraer una infección de cepa resistente. Los hospitales son un componente crítico del problema de resistencia a antimicrobianos por todo el mundo. La combinación de pacientes altamente susceptibles, uso de antimicrobianos intensivo y prolongado e infección cruzada ha dado como resultado infecciones con patógenos bacterianos altamente resistentes.

20 La automedicación con antimicrobianos es otro factor principal que contribuye a resistencia. Los antimicrobianos automedicados pueden ser innecesarios, son a menudo inadecuadamente dosificados, o pueden no contener cantidades adecuadas de fármaco activo.

25 La conformidad del paciente con el tratamiento recomendado es otro problema principal. Los pacientes olvidan tomar medicación, interrumpen su tratamiento cuando comienzan a sentirse mejor, o pueden ser incapaces de proporcionar un ciclo completo, creando por lo tanto un ambiente ideal para que los microbios se adapten más que para que se mueran.

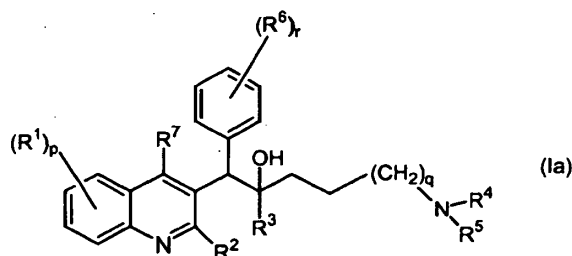
30 Debido a la resistencia emergente a múltiples antibióticos, los médicos se confrontan con infecciones para las que no hay ninguna terapia eficaz. La morbilidad, mortalidad y costes financieros de tales infecciones imponen una carga que se incrementa para los sistemas de cuidado de la salud por todo el mundo.

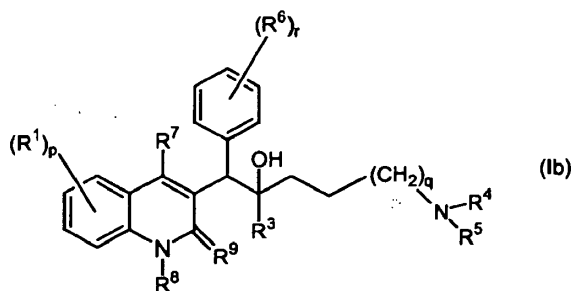
35 Por lo tanto, hay una necesidad elevada de nuevos compuestos para tratar infecciones bacterianas, especialmente para el tratamiento de infecciones causadas por cepas resistentes.

40 El documento WO 2004/011436 revela derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad frente a microbacterias, en particular frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Un compuesto particular de estos derivados de quinolina sustituida se describe en Science (2005), 307, 223-227.

Se ha encontrado que los derivados de quinolina descritos en el documento WO 2004/011436 también muestran actividad contra bacterias distintas de micobacterias.

45 Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



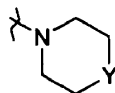


una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo, en la que

R¹ es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxil, Ar, Het, alquilo, alquiloalquilo, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo. Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

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

R² es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquilo, alquiloalquilo, alquiltio, mono o di(alquilo)amino o un radical de fórmula



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 1, 2 o 3;

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

R⁴ y R⁵ conjuntamente 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, imidazolidilo, pirazolidilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxi, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo o pirimidinilo;

R⁶ es hidrogeno, halo, haloalquilo, hidroxi, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o dos radicales R⁶ vecinos pueden tomarse conjuntamente formando un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-:

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;

R⁹ es 0x0; 0

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

alquilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi u oxo;

Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquilocarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;

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 y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, hidroxilo, alquilo, alquiloxi y Ar-carbonilo;

halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo; y

haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo;

con la condición de que la infección bacteriana sea distinta de una infección micobacteriana.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero, en particular un mamífero de sangre caliente, más en particular un ser humano, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención al mamífero.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia) y (Ib) están interrelacionados porque por ejemplo un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ib), con R^9 igual a oxo es el equivalente tautómero de un compuesto de acuerdo con Fórmula (Ia) con R^2 igual a hidroxilo (tautomería ceto-enólica).

En el marco de esta aplicación, alquilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en los que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi u oxo. Preferentemente, alquilo es metilo, etilo o ciclohexilmetilo, más preferentemente metilo o etilo. Una realización interesante de alquilo en todas las definiciones usadas anterior o posteriormente es alquilo C_{1-6} que representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo y similares. Un subgrupo preferido de alquilo C_{1-6} es alquilo C_{1-4} que representa un radical hidrocarbonado 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. En el marco de esta solicitud, Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada sustituyente opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo. Preferentemente, Ar es naftilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo o alquiloxi.

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-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, hidroxilo, alquilo, alquiloxi y Ar-carbonilo. Preferentemente, Het es furanilo, piperidinilo, piridinilo o benzo[1,3]dioxolilo.

En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo y haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado 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 halo. Preferentemente, halo es bromo, fluoro o cloro y preferentemente, haloalquilo es polihaloalquilo C_{1-6} que se define como alquilo C_{1-6} mono- o polihalosustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos de fluoro, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En el caso de que más de un átomo de carbono esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de haloalquilo o polihaloalquilo C_{1-6} , pueden ser el mismo o diferentes.

En la definición de Het, ello quiere decir incluir todas las formas isómeras posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

El Ar o Het enumerado en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) (véase por ejemplo R³) como se menciona anterior o posteriormente puede estar unido al resto de la molécula de fórmula (Ia) o (Ib) por cualquier átomo de carbono o heteroátomo según sea apropiado, si no se especifica lo contrario. Así, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.

Las líneas trazadas desde los sustituyentes dentro de los sistemas de anillo representan que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo sustituibles.

Cuando dos radicales R⁶ vecinos se toman conjuntamente formando un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-, esto significa que los dos radicales R⁶ vecinales forman conjuntamente con el anillo fenilo al que están unidos un naftilo.

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

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tal como se han mencionado anteriormente se desean para comprender las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de la fórmula (Ia) o (Ib) son capaces de formar. Las últimas se pueden obtener convenientemente tratando la forma base con tales ácidos apropiados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálcos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencensulfónico, 4-metilbencensulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y los ácidos similares. En cambio la forma sal se puede convertir por tratamiento con bases en la forma de base libre.

Los compuestos de la fórmula (Ia) o (Ib) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas sal de adición de metal no tóxico o de amina terapéuticamente activas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primaria, secundaria y terciaria tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. En cambio la forma sal se puede convertir por tratamiento con ácido en la forma de ácido libre. La expresión sal de adición también comprende los hidratos y las formas de adición que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son capaces de formar. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos se desean para comprender los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en las que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios están oxidados al así llamado *N*-óxido.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden convertirse en las formas de *N*-óxido correspondientes tras procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o peróxidos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencencarboperoxoico o ácido bencencarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo 3-clorobencencarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo hidro-peróxido de *t*-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano y mezclas de tales disolventes.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) y sus *N*-óxidos o sales de adición pueden contener uno o más centros de quiralidad y pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib) y de algunos de los compuestos intermedios tienen invariablemente al menos dos centros estereogénicos en su estructura que pueden conducir a al menos 4 estructuras estereoquímicamente diferentes.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usan anterior o posteriormente define todas las posibles formas estereoisómeras que pueden poseer los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) y sus *N*-óxidos, sales de adición o derivados fisiológicamente funcionales. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación

química de compuestos denota la mezcla de todas las formas isómeras estereoquímicamente posibles, conteniendo dichas mezclas todos los isómeros o enantiómeros de la estructura molecular básica. En particular, los centros estereogénicos pueden tener configuración R- o S-; los sustituyentes en radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener bien la configuración *cis*- o bien la configuración *trans*-. Los compuestos que comprenden enlaces dobles 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 una persona experta en la técnica. Las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) se desean obviamente para englobarse dentro del alcance de esta invención.

Tras convenciones de nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor R o S (en base a una regla de secuencia Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral numerado más bajo, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos $[R^*, R^*]$ o $[R^*, S^*]$, donde 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 numerado más bajo en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el estereodescriptor se especificaría como S- $[R^*, S^*]$. Si "α" y "β" se usan: la posición del sustituyente de prioridad más alta del átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillo que tiene el número de anillo más alto, está arbitrariamente siempre en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillo. La posición del sustituyente de prioridad más alta en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillo en relación a la posición del sustituyente de prioridad más alta en el átomo de referencia se denomina "α", si está en el mismo lado del plano principal determinado por el sistema de anillo.

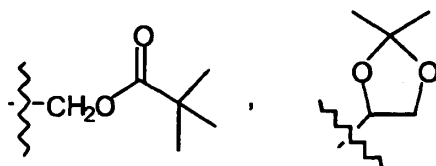
Cuando se indica una forma estereoquímica específica, esto significa que dicha forma está sustantivamente libre, es decir asociada con menos del 50 %, preferentemente menos del 20 %, más preferentemente menos del 10 %, incluso más preferentemente menos del 2 % y lo más preferentemente menos del 1 % del/de los isómero(s) distinto(s). Así, cuando un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) se especifica por ejemplo como (αS, βR), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (αR, βS).

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros tras procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de cualquier fórmula (Ia) y (Ib) se pueden convertir en las formas salinas diastereómeras correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereómeras se separan subsiguientemente; por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por base. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos cualquier fórmula (Ia) y (Ib) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isómeras puras de los materiales de partida, siempre que la reacción tenga lugar estereoespecíficamente. Preferentemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por procedimientos de preparación estereoespecíficos. Estos procedimientos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Las formas tautómeras de los compuestos de cualquier fórmula (Ia) y (Ib) se desean para comprender aquellos compuestos de cualquier fórmula (Ia) y (Ib) en los que por ejemplo un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enólica).

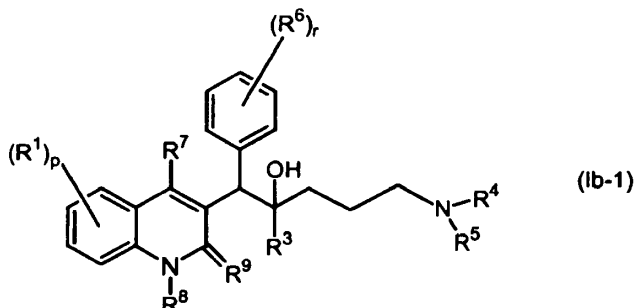
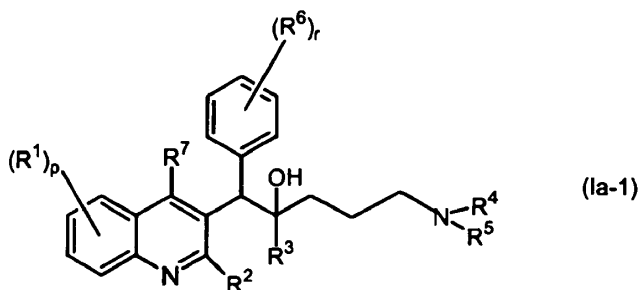
La invención también comprende compuestos derivados (usualmente llamados "pro-fármacos"; no reivindicados) de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención, que se degradan *in vivo* proporcionando los compuestos de acuerdo con la invención. Los pro-fármacos son usualmente (pero no siempre) de potencia más baja en el receptor objetivo que los compuestos a los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades físicas o químicas que hacen su administración difícil o insuficiente. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser solamente pobremente soluble, se puede transportar pobremente a través del epitelio mucoso, o puede tener una semivida plasmática indeseablemente corta. La discusión adicional en pro-fármacos se puede encontrar en Stella, V. J. y cols., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, páginas 112-176 y Drugs, 1985, 29, páginas 455-473.

Las formas de pro-fármacos de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención serán compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib), las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, las formas tautómeras de los mismos y las formas N-óxido de los mismos, que tienen un grupo ácido que está esterificado o amidado. Incluidos en tales grupos ácidos esterificados están grupos de la fórmula-COOR^x, donde R^x es un alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:



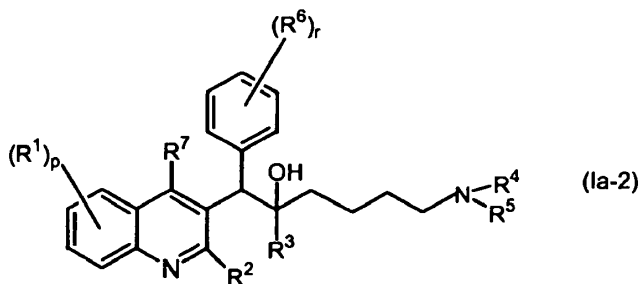
Los grupos amidados incluyen grupos de fórmula -CONR^yR^z, en la que R^y es H, alquilo C₁₋₆, fenilo o bencilo y R^z es -OH, H, alquilo C₁₋₆, fenilo o bencilo.

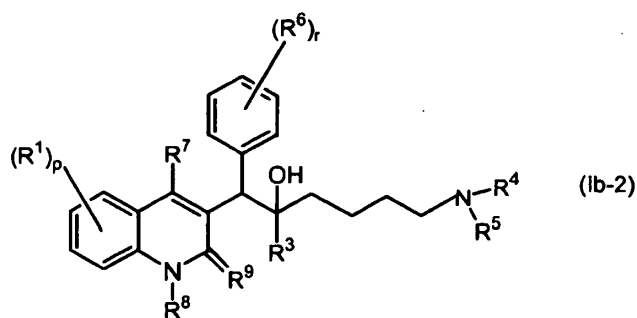
- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención que tienen un grupo amino pueden derivatizarse con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con cinéticas de primer orden en solución acuosa.
- 10 Siempre que se use en el presente documento, la expresión "compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)" se desea para incluir también sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas *N*-óxido, sus formas tautoméricas o sus formas estereoquímicamente isoméricas. De interés especial son aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que son estereoquímicamente puros.
- 15 Una primera realización interesante de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia-1) o (Ib-1)



- 20 una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

Una segunda realización interesante de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia-2) o (Ib-2)

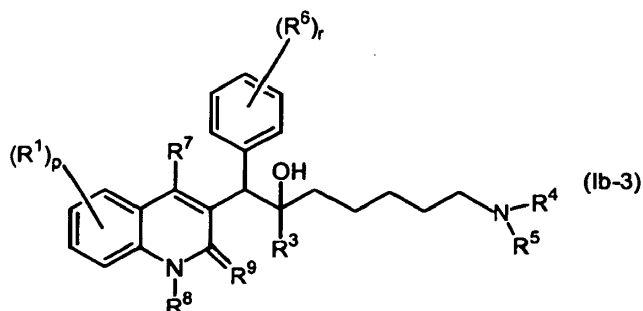
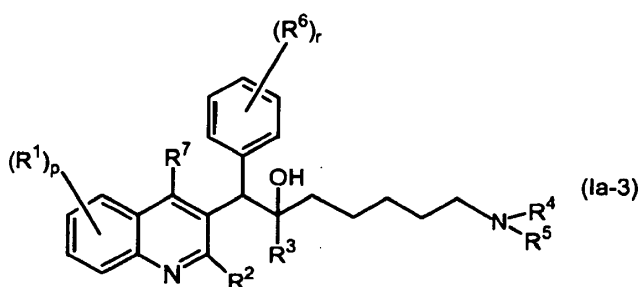




una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

5

Una tercera realización interesante de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia-3) o (Ib-3)



10

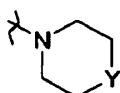
una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

15 Una cuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas como se menciona en el presente documento como realización interesante en la que

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

20 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



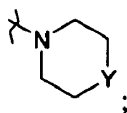
25 en la que Y es O;

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

q es un número entero igual a 1 o 2;

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

- R^6 es hidrógeno, halo o alquilo; o dos radicales R^6 vecinos pueden tomarse conjuntamente formando un radical bivalente de fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
- 5 r es un número entero igual a 1;
- R^7 es hidrógeno;
- R^8 es hidrógeno o alquilo;
- 10 R^9 es oxo; o
- R^8 y R^9 conjuntamente forman el radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=-$;
- 15 alquilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tienen desde 3 hasta 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en los que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con halo o hidroxi;
- 20 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo de halo, haloalquilo, ciano, alquiloxi y morfolinilo;
- 25 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 o bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes alquilo o Ar-carbonilo; y
- 30 halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro y bromo.
- Una quinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante en el que R^1 es hidrógeno, halo, Ar, Het, alquilo o alquiloxi; preferentemente, R^1 es hidrógeno, halo, Ar o Het, en particular, R^1 es hidrógeno, halo, fenilo, furanilo o piperidinilo; más preferentemente, R^1 es halo o Het; lo más preferido, R^1 es halo, en particular bromo.
- 35 Una sexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente como realización interesante en el que p es igual a 1; preferentemente en el que p es igual a 1 y R^1 es distinto de hidrógeno.
- 40 Una séptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas como se menciona en el presente documento como realización interesante en la que p es igual a 1 y dicho sustituyente R^1 está situado en posición 5, 6 o 7 del anillo de quinolina; preferentemente en posición 6.
- 45 Una octava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente como realización interesante en la que R^2 es hidrógeno, alquiloxi o alquiltio o un radical de fórmula



- 50 preferentemente, R^2 es hidrógeno, alquiloxi o alquiltio; más preferentemente, R^2 es alquiloxi o alquiltio; incluso más preferentemente alquiloxi, en particular alquiloxi C_{1-4} ; lo más preferido, R^2 es metiloxi.
- Una novena realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente en el que R^3 es Ar, Het, Ar-alquilo, Het-alquilo o alquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo ese sustituyente preferentemente un halo, alquilo, haloalquilo o alquiloxi, en particular R^3 es alquilo C_{1-4} , naftilo, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo o alquiloxi, piridinilo, benzo[1,3]dioxolilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-R^{3a}$ en el que R^{3a} es ciclohexilo, fenilo, naftilo o furanilo, R^{3a} estando opcionalmente sustituido con alquilo y en el que n es 0 o 1; preferentemente, R^3 es Ar, Het o Ar-alquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo ese sustituyente preferentemente un halo, haloalquilo o alquiloxi, siendo más preferentemente un halo o alquiloxi, siendo más preferentemente un halo; preferentemente, R^3 es Ar o Het, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de halo o alquiloxi; más preferentemente R^3 es naftilo, fenilo o Het; incluso más preferentemente R^3 es naftilo, fenilo, piridinilo o benzo[1,3]dioxolilo; lo más preferido, R^3 es naftilo, en particular 1-naftilo o 2-naftilo, o fenilo. Otra realización

preferida es R^3 representando Ar-alquilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo, haloalquilo o alquiloxi.

Una décima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente como realización interesante en la que R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo, preferentemente hidrógeno o alquilo, en particular hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; más preferentemente alquilo C_{1-4} ; lo más preferentemente metilo.

Una undécima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante en la que R^4 y R^5 conjuntamente 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, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxi, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo o pirimidinilo; preferentemente R^4 y R^5 conjuntamente con e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxi, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo o pirimidinilo; más preferentemente R^4 y R^5 conjuntamente con e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxi, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo o pirimidinilo; incluso más preferentemente, R^4 y R^5 conjuntamente con e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, piridinilo, piperazinilo, o tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, amino o mono- o di(alquil)amino.

Una duodécima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante en la que R^6 es hidrógeno, alquilo, alquiloxi, halo o Ar, en particular R^6 es hidrógeno, halo, alquiloxi, alquilo o fenilo opcionalmente sustituido con alquiloxi; preferentemente, R^6 es hidrógeno, alquilo, alquiloxi o halo; más preferentemente, R^6 es hidrógeno o halo; lo más preferentemente R^6 es hidrógeno.

Una decimotercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante en la que r es 1 o 2; preferentemente r es 1.

Una decimocuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante en la que R^7 es hidrógeno o metilo; preferentemente R^7 es hidrógeno.

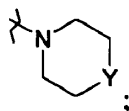
Una decimoquinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante en la que, para compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ib) solamente, R^8 es alquilo, preferentemente metilo y R^9 es oxígeno.

Una decimosexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante en la que el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia).

Una decimoséptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante en la que una o más, preferentemente todas, de las siguientes definiciones se aplican:

R^1 es hidrógeno, halo, alquilo, Ar o Het; en particular hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , fenilo, furanilo o piperidinilo; preferentemente R^1 es halo o Het, en particular bromo o furanilo; p = 1;

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



preferentemente alquiloxi o alquiltio, en particular alquiloxi C_{1-4} o alquiltio C_{1-4} ;

R^3 es alquilo, Ar, Het, Ar-alquilo o Het-alquilo; en particular alquilo C_{1-4} , naftilo, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo o alquiloxi, piridinilo, benzo[1,3]dioxolilo, $-CH_2-(CH_2)_n-R^{3a}$ en el que R^{3a} es ciclohexilo, fenilo, naftilo o furanilo, estando R^{3a} opcionalmente sustituido con alquilo y en el que n es 0 o 1;

q = 1, 2 o 3; en particular 1 o 2;

R⁴ y R⁵ cada uno independientemente es hidrógeno, alquilo o bencilo, en particular hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

5 R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que está unidos forman un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo o mono- o di(alquil)amino;

R⁶ es hidrógeno, halo, alquilo, alquilo o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo; preferentemente hidrógeno o halo; más preferentemente hidrógeno;

10 r es igual a 1 o 2; en particular 1;

R⁷ es hidrógeno.

15 Una decimoctava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección por una bacteria gram-positiva y/o una bacteria gram-negativa.

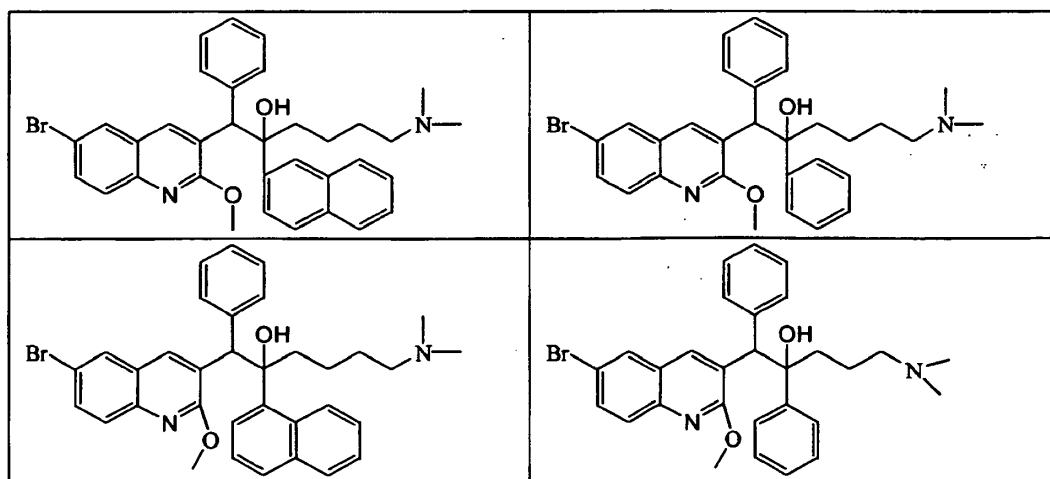
20 Una decimonovena realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección por una bacteria gram-positiva.

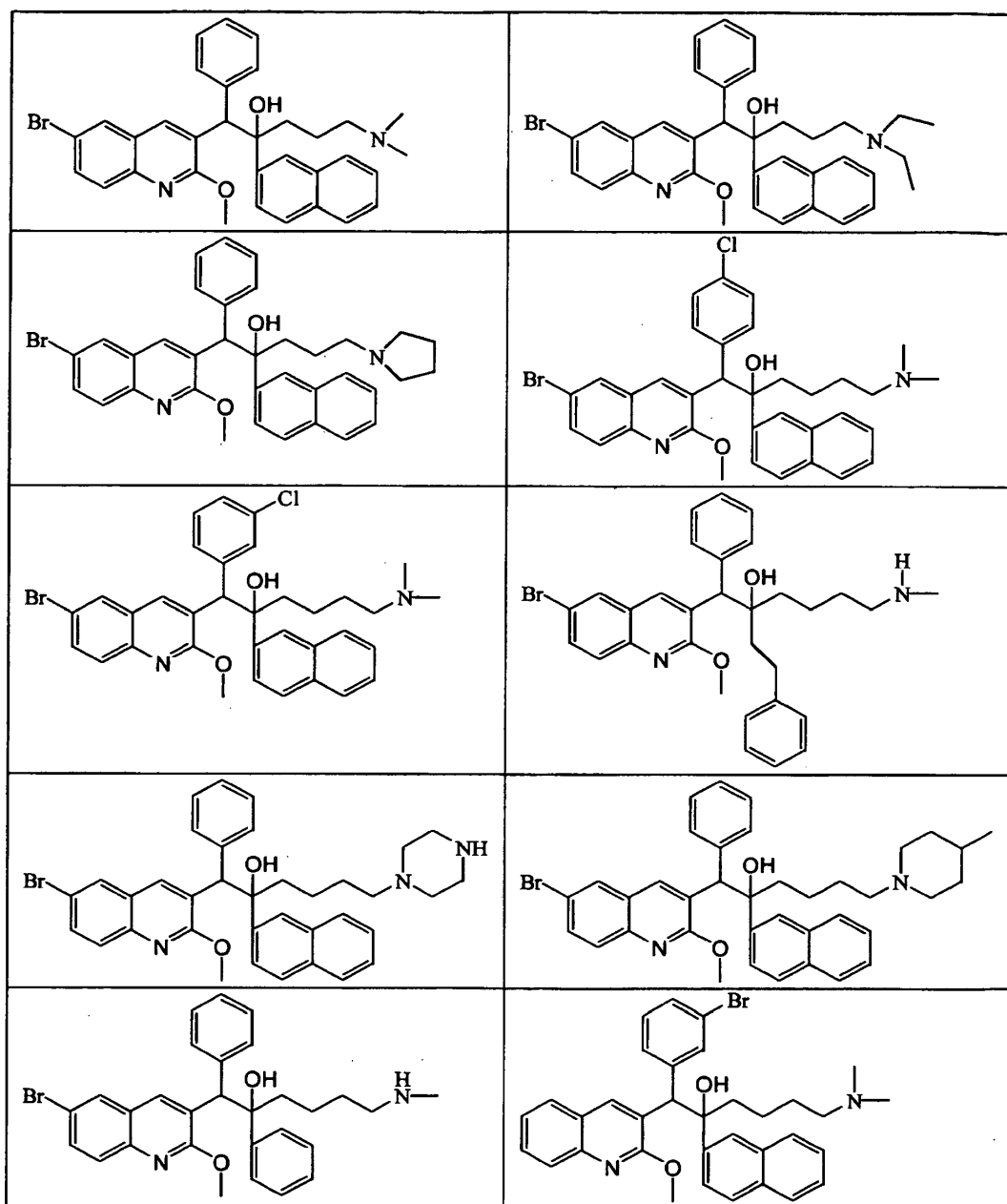
25 Una vigésima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección por una bacteria gram-negativa.

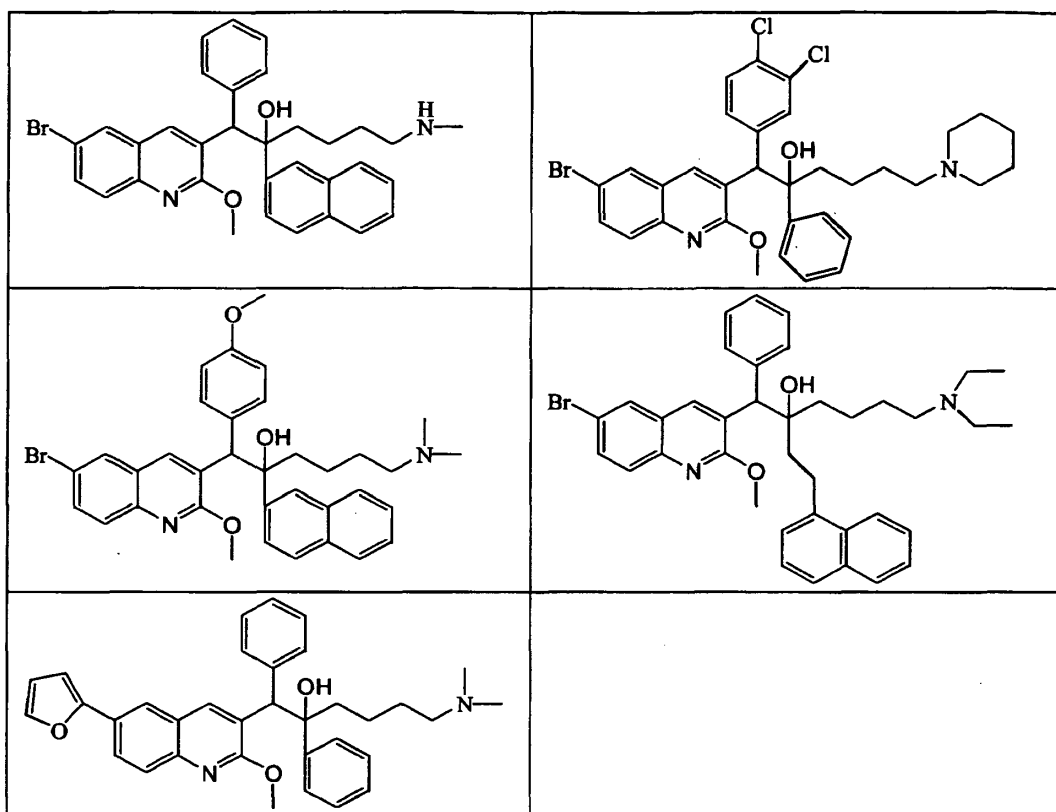
30 Una decimoctava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de las mismas según se menciona anteriormente como realización interesante para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en la que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene una CI₉₀ < 15 µl/ml contra al menos una bacteria, en particular una bacteria gram-positiva, preferentemente una CI₉₀ < 10 µl/ml, más preferentemente una CI₉₀ < 5 µl/ml; determinándose el valor de CI₉₀ como se describe posteriormente.

35 Preferentemente, en los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente como una realización interesante, el término "alquilo" representa alquilo C₁₋₆, más preferentemente alquilo C₁₋₄.

Los compuestos preferidos están seleccionados a partir de los siguientes:





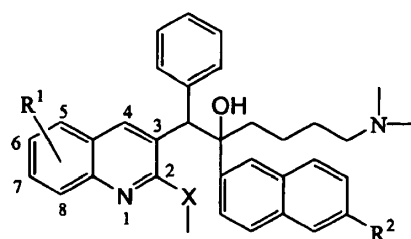


una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

5 Compuestos especialmente preferidos son compuestos 17, 24, 25, 23, 20, 22, 18, 21, 19, 44, 50, 48, 47, 51, 163, 164, 70, 107, 103, 53, 159, 75, 74, 173, 158, 72, 82 y 83, especialmente compuestos 163, 164, 70, 107, 103, 53, 159, 75, 74, 173, 158, 72, 82 y 83, (véanse las tablas más adelante), una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma isomérica estereoquímicamente de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

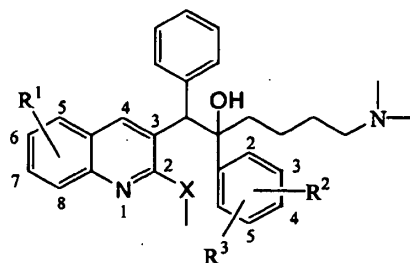
La presente invención se refiere también a un compuesto cualquiera fuera de las Tablas 1 a 8 más adelante.

La presente invención se refiere también a un compuesto seleccionado a partir de

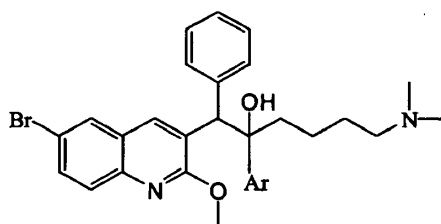


R ¹	R ²	X	Datos físicos y estereoquímica
H	OCH ₃	O	(B)
6-Br	H	O	(A1)
6-Br	H	O	(A2)
6-Br	H	O	(B2)
6-Br	H	S	(B)
6-Br	OCH ₃	O	(A)
6-Br	OCH ₃	O	(B)

R ¹	R ²	X	Datos físicos y estereoquímica
5-Br	OCH ₃	O	(B)
7-Br	OCH ₃	O	(B)
6-Br	Br	O	(A)
R ¹	R ²	X	Datos físicos y estereoquímica
H	OCH ₃	O	(A)
6-[2-furanilo]	H	O	(A)
6-[2-furanilo]	H	O	(B)
6-Br	Br	O	(B)
6-Br	H	O	(B1)
6-fenilo	H	O	(A)
6-fenilo	H	O	(B)
5-Br	OCH ₃	O	(A)
6-Br	H	S	(A)
7-Br	OCH ₃	O	(A)
H	H	O	(A)
H	H	O	(B)
7-Br	H	O	(B)
7-Br	H	O	(A)
5-Br	H	O	(A)
5-Br	H	O	(B)



R ¹	R ²	R ³	X	Datos físicos, sal/puntos de fusión y estereoquímica
6-Br	H	H	S	(B)
6-Br	H	H	S	(A)
6-[3-piridinilo]	H	H	O	(A)
5-[3-piridinilo]	H	H	O	(B)
6-Br	3-F	5-F	O	(A)
6-Br	3-F	5-F	O	(B)
6-Br	2-F	5-F	O	(B)
6-Br	2-F	5-F	O	(A)

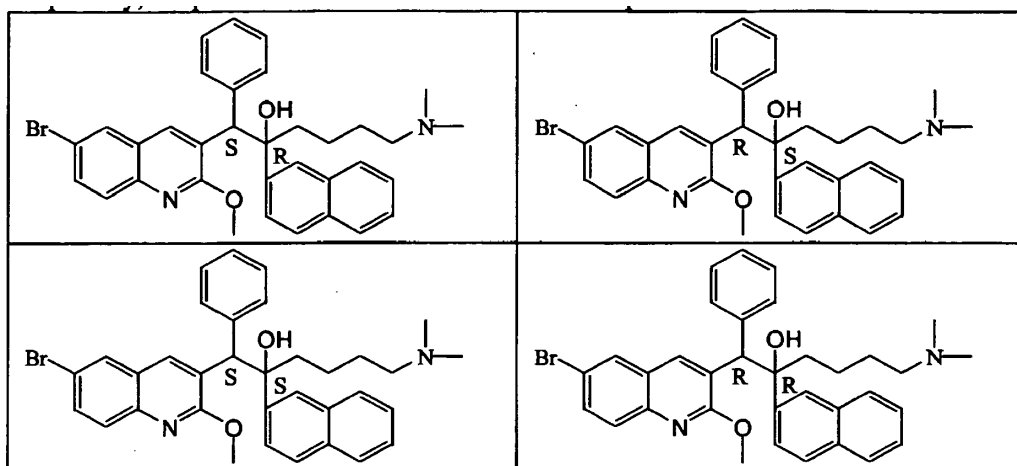


Ar	Datos físicos, sal/puntos de fusión y estereoquímica
	(A)
	(B)
3-piridinilo	A)
3-piridinilo	(B)

una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma isómera estereoquímicamente de los mismos, una forma tautómera de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

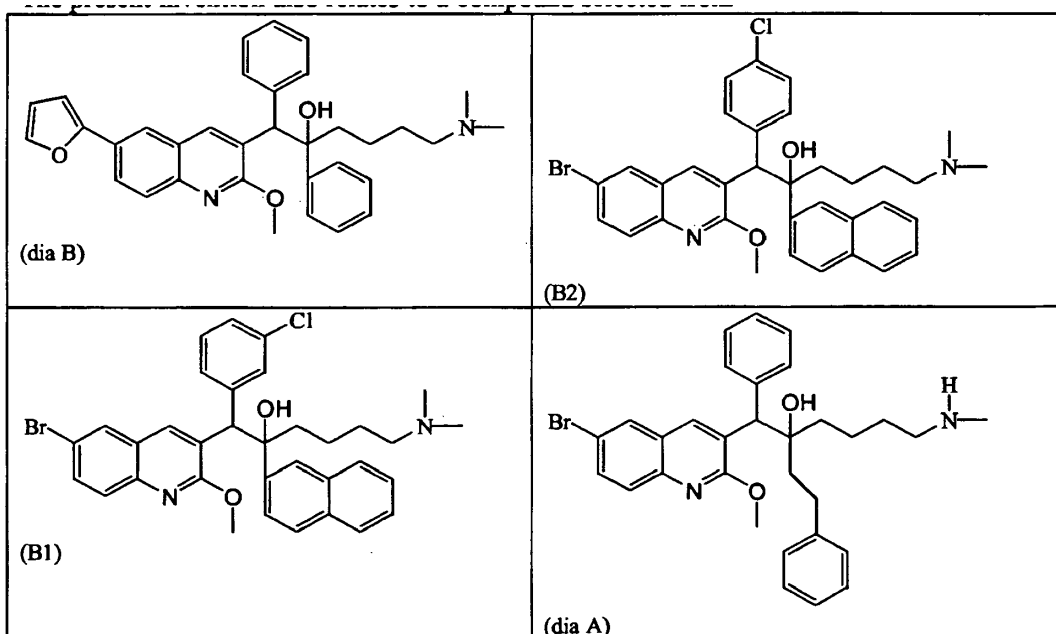
5

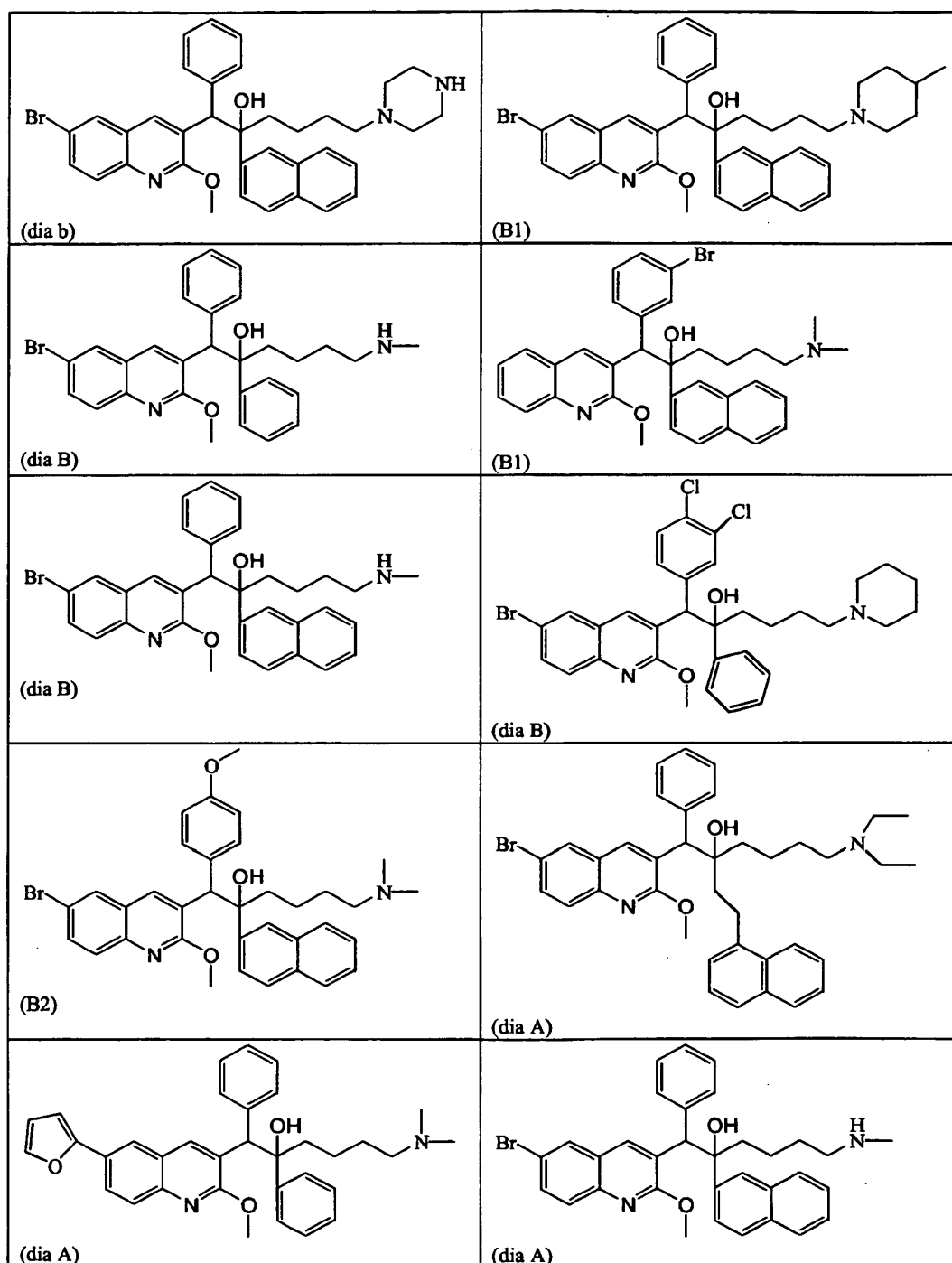
Especialmente, la presente invención se refiere también a un compuesto seleccionado a partir de



10 una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma tautómera de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

La presente invención se refiere también a un compuesto seleccionado a partir de





una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma tautómera de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

5 Preferentemente, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un diastereómero particular (sustancialmente libre del/de los otro(s) diastereómero(s)). En el caso de que el compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) tenga dos centros quirales esto significa que el compuesto es una mezcla racémica de los enantiómeros (R,S) y (S,R) o una mezcla racémica del enantiómero (R,R) y (S,S). En adelante, las mezclas racémicas de 2 enantiómeros se indican como diastereómero A o B. Si la mezcla racémica está indicada como A o B depende de si se aísla el primero (es decir A) o el segundo (es decir B) en el protocolo de síntesis. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un enantiómero particular (sustancialmente libre del/de los otro(s) enantiómero(s)). En el caso de que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tenga dos centros quirales esto significa que el compuesto es el enantiómero (R,S), (S,R), (R,R) o (S,S). En adelante, dichos enantiómeros particulares están indicados como A1, A2, B1 o B2. Si el enantiómero está indicado como A1, A2, B1 o B2 depende de si ello se aísla primero o segundo en el protocolo de síntesis.

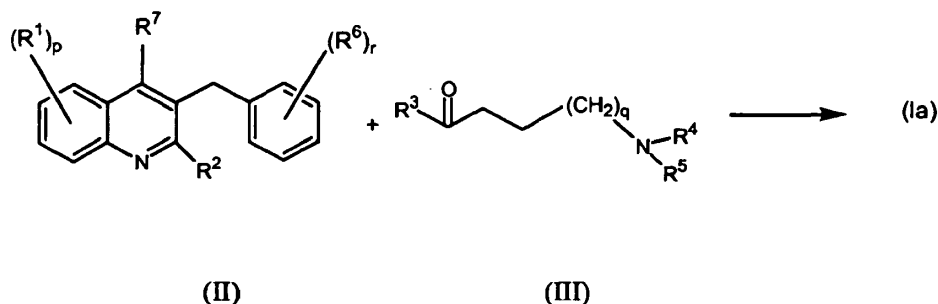
10

15

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el 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 se conoce por la persona experta.

- 5 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 esquema de reacción (1a) siguiente

Esquema 1a

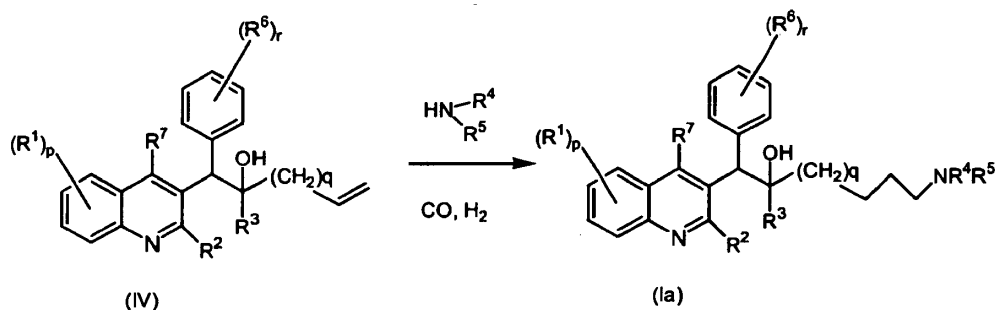


- 10 usando n-BuLi en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina, en los que todas las variables se definen como en fórmula (Ia). La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que varía entre -20 y -70 °C.

El mismo procedimiento de reacción se puede usar para sintetizar intermedios de fórmula (I-b).

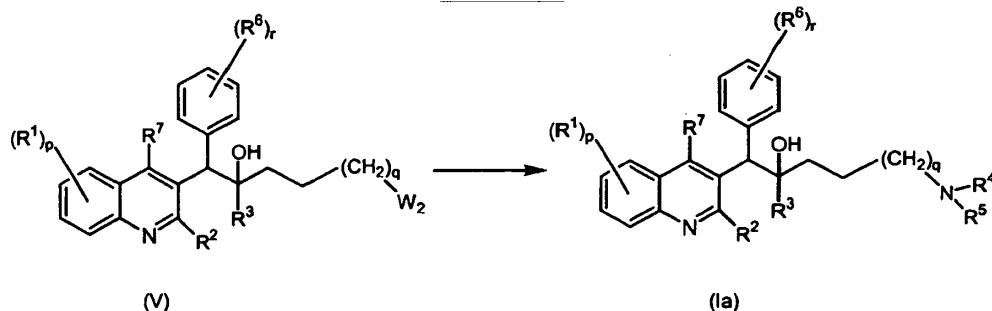
- 15 Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden preparar también de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1b:

Esquema 1b



- 20 en el que todas las variables son según se definen anteriormente. En el esquema 1b, un intermedio de fórmula (IV) en el que q es 0, 1 o 2, se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria HNR⁴R⁵ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Rh(cod)₂BF₄, opcionalmente en presencia de un segundo catalizador (para la reducción), tal como por ejemplo Ir(cod)₂BF₄, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo Xantphos, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo metanol, en presencia de CO y H₂ (a presión) a temperatura elevada. Esta reacción se hace preferentemente para intermedios de fórmula (IV) en los que q es 1.

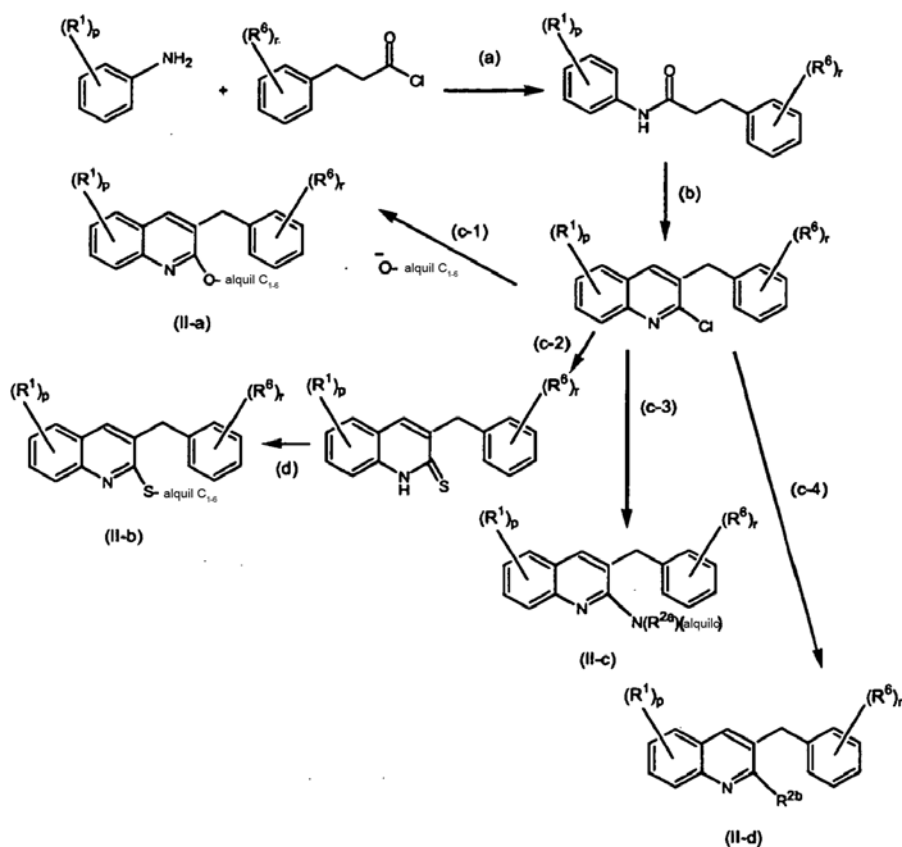
Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden preparar también de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1c:

Esquema 1c

en el que todas las variables son según se definen anteriormente. En el esquema 1c, un intermedio de fórmula (V) en el que W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro o bromo, se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria adecuada HNR^4R^5 .

El mismo procedimiento de reacción se puede usar para sintetizar intermedios de fórmula (I-b).

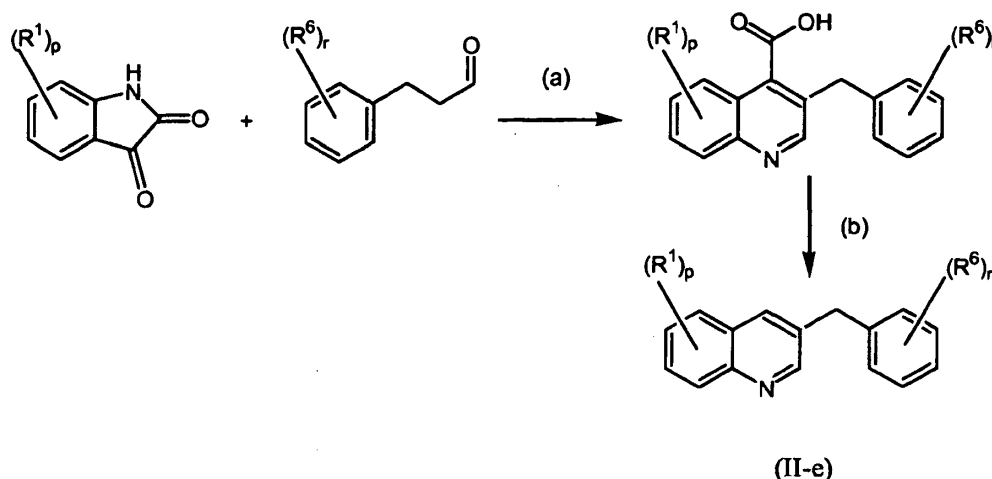
Los materiales de partida y los compuestos intermedios de fórmula (II) y (III) son compuestos que bien están comercialmente disponibles o bien pueden prepararse de acuerdo con procedimientos de reacción convencional generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo los compuestos intermedios de fórmula (II-a) a (II-d) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (2):

Esquema 2

en el que todas las variables se definen como en fórmula (Ia). El esquema de reacción (2) comprende etapa (a) en la que una anilina apropiadamente sustituida se hace reaccionar con un acilcloruro apropiado tal como cloruro de fenilpropionilo, cloruro de 3-fluorobenzenopropionilo o cloruro de *p*-clorobenzenopropionilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina y un disolvente inerte de reacción adecuada, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que varía entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una etapa siguiente (b) el aducto obtenido en la etapa (a) se hace

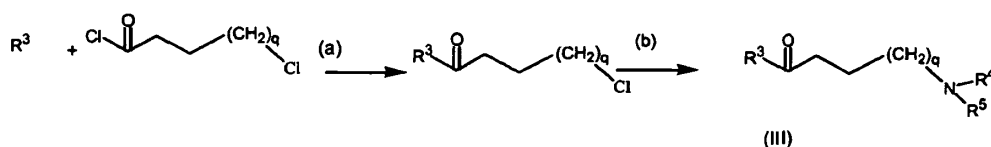
reaccionar con cloruro de fosforilo (POCl_3) en presencia de *N,N*-dimetilformamida (formilación de Vilsmeier-Haack seguida por ciclación). La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que varía entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una etapa siguiente (c-1), un grupo R^2 específico, en el que R^2 es por ejemplo un radical alquilo C_{1-6} se introduce haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con $-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$ en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo alquilo $\text{HO}-\text{C}_{1-6}$. El compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) puede convertirse también en un compuesto intermedio en el que R^2 es por ejemplo un radical alquilo C_{1-6} por reacción con $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol (etapa (c-2)) seguida por reacción con alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{I}$ en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 2-propanona. El compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) puede convertirse también en un compuesto intermedio en el que R^2 es $\text{N}(\text{R}^{2a})(\text{alquilo})$ en el que R^{2a} es hidrógeno o alquilo, por reacción con una sal adecuada de $\text{NH}(\text{R}^{2a})(\text{alquilo})$ en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo (etapa (c-3)). El compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) se puede convertir también en un compuesto intermedio en el que R^2 es alquiloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, estando dicho R^2 representado por R^{2b} , por reacción con alquiloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo en presencia de NaH y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano (etapa (c-4)).

Los compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (II-e) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción siguiente (3), en el que en una primera etapa (a) una indol-2,3-diona sustituida se hace reaccionar con un 3-fenilpropionaldehído sustituido en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio (reacción de Pfitzinger), después de lo que el compuesto de ácido carboxílico en una etapa (b) siguiente se descarboxila a alta temperatura en presencia de un disolvente de reacción-inerte adecuado tal como difeniléter.

Esquema 3

Es evidente que en las reacciones precedentes y en las siguientes, los productos de reacción pueden aislarse a partir del medio de reacción y si es necesario, purificarse adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es adicionalmente evidente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiómera, se pueden aislar a partir de su mezcla por técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografía quiral. Los diastereómeros individuales o los enantiómeros individuales se pueden obtener también por Cromatografía de Fluido Supercrítico (SFC).

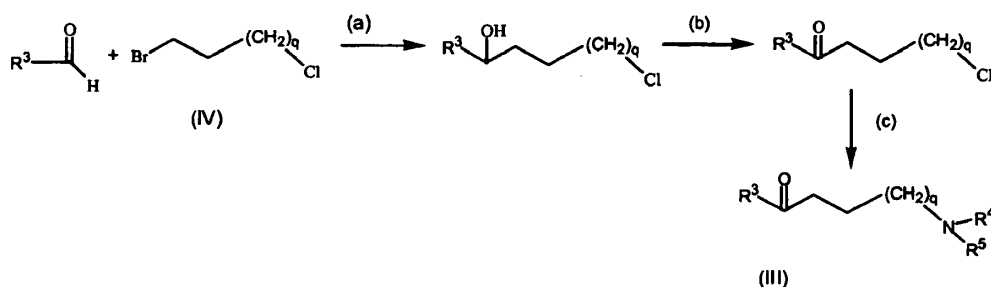
Los compuestos intermedios de fórmula (III) son compuestos que bien están comercialmente disponibles o bien pueden prepararse de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales, generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo los compuestos intermedios de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (2):

Esquema 4

El esquema de reacción (4) comprende la etapa (a) en la que R^3 , por ejemplo un Ar apropiadamente sustituido, en particular un fenilo o naftilo apropiadamente sustituido, se hace reaccionar por reacción de Friedel-Craft con un cloruro de acilo particular tal como cloruro de 5-clorovalerilo o cloruro de 4-clorobutirilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como por ejemplo $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ o $ZnCl_2$ y un disolvente de reacción adecuado, tal como un cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que varía entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una etapa siguiente (b) un grupo amino ($-NR_4R_5$) se introduce haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (a) con una amina primaria o secundaria HNR_4R_5 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo y una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 .

El compuesto intermedio de fórmula (III) se puede preparar también de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (5):

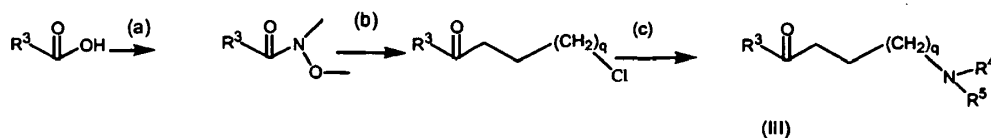
Esquema 5



El esquema de reacción (5) comprende etapa (a) en la que $R^3-C(=O)-H$, por ejemplo un carboxaldehído Ar apropiadamente sustituido, más en particular un carboxaldehído de fenilo o naftilo apropiadamente sustituido, se hace reaccionar con un compuesto intermedio apropiado de fórmula (IV) tal como por ejemplo 1-bromo-4-clorobutano, en presencia del reactivo de Grignard y de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura baja por ejemplo $5^\circ C$. En una etapa (b) siguiente se lleva a cabo una oxidación en presencia de reactivo de Jones en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona. En una etapa siguiente (c) un grupo amino ($-NR_4R_5$) se introduce haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con una amina primaria o secundaria HNR_4R_5 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo y una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 .

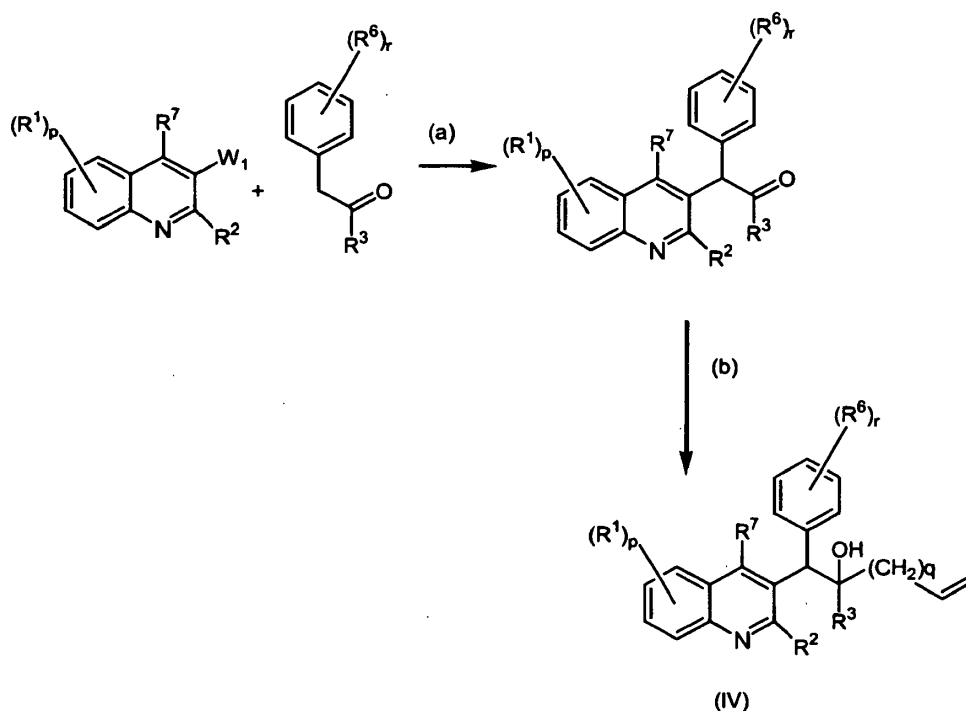
El compuesto intermedio de fórmula (III) se puede preparar también de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (6):

Esquema 6



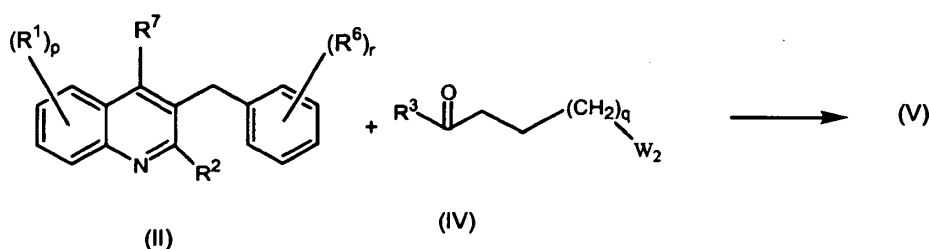
El esquema de reacción (6) comprende etapa (a) en la que por ejemplo se hace reaccionar un ácido adecuado con $NH(CH_3)(OCH_3)$ en presencia de 1,1'-carbodiimidazol y de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH_2Cl_2 . En una etapa siguiente (b), el producto obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con reactivos de Grignard adecuados por ejemplo bromuro de 4-clorobutilmagnesio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. En una etapa siguiente (c) un grupo amino ($-NR_4R_5$) se introduce haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con una amina primaria o secundaria HNR_4R_5 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo y una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 .

Se pueden preparar intermedios de fórmula (IV) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 7:

Esquema 7

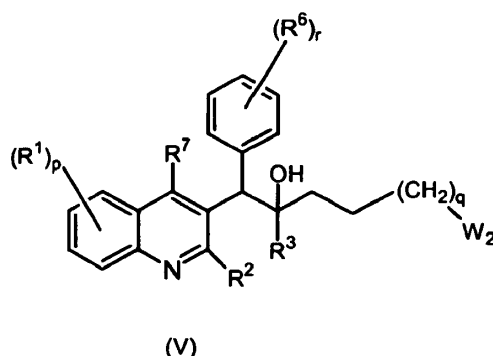
El esquema de reacción 7 comprende la etapa de hacer reaccionar quinolina apropiadamente sustituida en la que W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, con una desoxibenzoína apropiadamente sustituida en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diacetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo X-PHOS, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo xileno, en flujo de N_2 . En la siguiente etapa (b), el producto obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con reactivos de Grignard adecuados (por ejemplo $CH_2=CH-(CH_2)_q-Mg-Br$, tal como por ejemplo bromuro de alilmagnesio, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Se pueden preparar intermedios de fórmula (V) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 8:



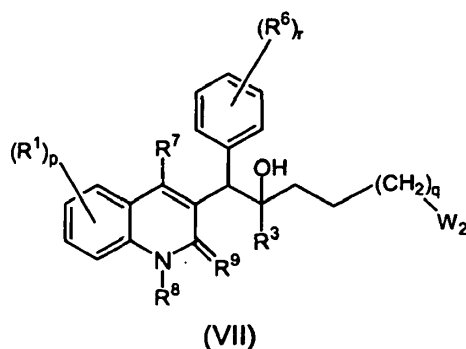
En el esquema de reacción 8, un intermedio de fórmula (II) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (VI), para su síntesis se hace referencia a esquemas 4, 5 y 6, en presencia de $n-BuLi$ en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina. La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que varía entre -20 y -70 °C.

La presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula (V)



en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo o cloro y R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , q , p y r son según se definen para los compuestos de fórmula (Ia).

Alternativamente, la presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (VII)



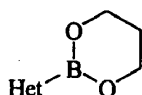
en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo o cloro y R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , q , p y r son según se definen para los compuestos de fórmula (Ib).

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden convertirse también en dada una de las otras reacciones de transformación de grupo funcional siguientes, que comprenden aquellas descritas posteriormente.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^1 es halo, en particular bromo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que R^1 es hidrógeno, por reacción con $HCOONH_4$ en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo paladio o carbón activo y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^1 o R^6 representan halo, en particular bromo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^1 o R^6 representa Ar o Het, por reacción con $Ar-B(OH)_2$ respectivamente $Het-B(OH)_2$ en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(PPh_3)_4Cl_2$, una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 o Na_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxietano o un alcohol, por ejemplo metanol.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^1 representa halo, en particular bromo, pueden convertirse también en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que R^1 representa Het, por reacción con



en presencia de $Pd(PPh_3)_4$, una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxietano o un alcohol, por ejemplo metanol.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^1 es halo, en particular bromo, se pueden convertir en un intermedio en el que R^1 es formilo por reacción con N,N -dimetilformamida en presencia de $n-BuLi$ y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Estos intermedios se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que R^1 es $-CH_2-OH$ por reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo $NaBH_4$ y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol y tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R⁴ es bencilo se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que R⁴ es hidrógeno, por reacción con cloroformiato de 1-cloroetilo en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano.

En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse bien como patógenos gram-positivos o bien como patógenos gram-negativos. Los compuestos antibióticos con actividad contra patógenos gram-positivos y gram-negativos se consideran generalmente como teniendo un amplio espectro de actividad. Los compuestos de la presente invención se consideran como activos contra patógenos bacterianos gram-positivos y/o gram-negativos. En particular, los presentes compuestos son activos contra al menos una bacteria gram-positiva, preferentemente contra varias bacterias gram-positivas, lo más preferentemente contra una o más bacterias gram-positivas y una o más bacterias gram-negativas.

Los presentes compuestos tienen actividad bactericida o bacteriostática.

Ejemplos de bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas, incluyen estafilococos, por ejemplo *S. aureus*; enterococos, por ejemplo *E. faecalis*; estreptococos, por ejemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; bacilos, por ejemplo *Bacillus subtilis*; Listeria, por ejemplo *Listeria monocytogenes*; hemófilos, por ejemplo *H. influenza*; moraxelas, por ejemplo *M. catarrhalis*; pseudomonas, por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*; y escherichias, por ejemplo *E. coli*. Patógenos gram-positivos, por ejemplo estafilococos, enterococos y estreptococos son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son tanto difíciles de tratar como difíciles de erradicar a partir por ejemplo de un ambiente hospitalario una vez establecidas. Ejemplos de tales cepas son *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), estafilococos negativos a coagulasa resistentes a la meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistentes.

Los compuestos de la presente invención muestran también actividad contra cepas bacterianas resistentes.

Los compuestos de la presente invención son especialmente activos contra *Streptococcus pneumoniae* y/o *Staphylococcus aureus*, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistentes tales como *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), especialmente contra *Staphylococcus aureus*, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistentes. Los presentes compuestos tienen especialmente una buena actividad contra SPN 6305 (*Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305)) y/o STA 29213 (*Staphylococcus aureus* (ATCC29213)).

En particular, los compuestos de la presente invención son activos sobre aquellas bacterias de las que la viabilidad depende del funcionamiento apropiado de la ATP sintasa F1F0. Sin comprometerse con ninguna teoría, se enseña que la actividad de los presentes compuestos radica en la inhibición de la ATP sintasa F1F0, en particular en la inhibición del complejo F0 de la ATP sintasa F1F0, más en particular en la inhibición de la subunidad c del complejo F0 de la ATP sintasa F1F0, que conduce a matar la bacteria por depleción de los niveles de ATP celulares de las bacterias.

Siempre que se usa anteriormente o posteriormente, que los compuestos puedan tratar una infección bacteriana significa que los compuestos pueden tratar una infección por una o más cepas bacterianas.

Siempre que se usa anteriormente o posteriormente, que la infección bacteriana sea distinta de una infección micobacteriana significa que la infección bacteriana es distinta de una infección por una o más cepas micobacterianas.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración exacta de los presentes compuestos depende del compuesto particular de fórmula (Ia) o (Ib) usado, de la afección particular que se esté tratando, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, peso, género, dieta, tiempo de administración y condición física general del paciente particular, del modo de administración así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como se conoce bien por aquellos expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad efectiva diariamente puede bajarse o incrementarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la invención actual.

El compuesto de la presente invención puede administrarse en una forma farmacéuticamente aceptable opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos y composiciones que comprenden los compuestos se pueden administrar por vías tales como tópicamente, localmente o sistémicamente. La aplicación sistémica incluye cualquier procedimiento de introducir el compuesto dentro de los tejidos del cuerpo, por ejemplo, administración intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, rectal y oral. La dosificación específica de antibacterianos a administrarse, así como la duración del tratamiento, pueden ajustarse según se necesite.

Las infecciones bacterianas que se pueden tratar por los compuestos siguientes incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones del ojo, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los

dientes, encías y mucosa, infecciones de tracto respiratorio superior, infecciones de tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de hueso y articulaciones, infecciones de la piel y de las estructuras de la piel, endocarditis bacterianas, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia del cáncer, o pacientes de transplante de órganos.

Dado el hecho de que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son activos contra infecciones bacterianas, los presentes compuestos pueden combinarse con otros agentes antibacterianos con el fin de combatir efectivamente infecciones bacterianas.

Por lo tanto, la presente infección también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más agentes antibacterianos distintos siempre que los uno o más agentes antibacterianos distintos sean distintos de agentes antimicobacterianos.

La presente infección también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más agentes antibacterianos distintos siempre que los uno o más agentes antibacterianos distintos sean distintos de agentes antimicobacterianos, para usar como una medicina.

Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más agentes antibacterianos siempre que los uno o más agentes antibacterianos distintos sean distintos de agentes antimicobacterianos, está también comprendida dentro de la presente invención.

La presente invención se refiere también al uso de una combinación o composición farmacéutica según se define anteriormente para el tratamiento de una infección bacteriana.

La presente composición farmacéutica puede tener diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para administrar sistémicamente fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención se combina en una mezcla íntima una cantidad eficaz de los compuestos particulares, opcionalmente en forma de sal de adición de base, como ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo tomar el vehículo una amplia variedad de formas dependiendo de su forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración oralmente o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosificación oral puede usarse 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 soluciones, o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de unidades de dosificación oral más ventajosas caso en el que se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes para fomentar la solubilidad, por ejemplo. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. Además están incluidas preparaciones de formas sólidas que se desean para convertirse, apenas antes de usar, a preparaciones de formas líquidas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente desde el 0,05 hasta el 99 % en peso, más preferentemente desde el 0,1 hasta el 70 % en peso de los ingredientes activos y desde el 1 hasta el 99,95 % en peso, más preferentemente desde el 30 hasta el 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes en base a la composición total.

La proporción de peso a peso del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) el/los otro(s) agente(s) antibacteriano(s) cuando se dan como una combinación se puede determinar por la persona experta en la técnica. Dicha proporción y la dosificación y frecuencia exactas de la administración dependen del compuesto particular de fórmula (Ia) o (Ib) y del otro/de los otros agente(s) antibacteriano(s) usado(s), la afección particular que se está tratando, de la gravedad de la afección particular que se está tratando, edad, peso, género, dieta, tiempo de administración así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como se conoce bien por aquellos expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria efectiva puede bajarse o incrementarse 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 fórmula (Ia) o (Ib) y los uno o más agentes antibacterianos pueden combinarse en una preparación individual o pueden formularse en preparaciones separadas de tal forma que pueden administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente. Así, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más agentes antibacterianos distintos siempre que los uno o más agentes antibacterianos distintos sean distintos de agentes antimicobacterianos, como una

preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en una infección bacteriana.

La composición farmacéutica puede contener adicionalmente diversos otros ingredientes conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizante, agente tamponante, agente emulsionante, agente regulador de viscosidad, tensioactivo, conservante, aromatizante o colorante.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluidos comprimidos marcados o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares y segregados múltiples de las mismas. La dosificación diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad bacteriana indicada.

Los otros agentes antibacterianos que se pueden combinar con los compuestos de fórmula (I) son agentes antibacterianos conocidos en la técnica. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo de las β -lactamas tales como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacephem, ácidos clavulánicos, penems, carbapenems, nocardinas, monobactams, tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglicósidos; nucleósidos tales como N-nucleósidos, C-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blastidina S; macrólidos tales como macrólidos de anillos de 12 miembros, macrólidos de anillos de 14 miembros, macrólidos de anillos de 16 miembros; ansamicinas; péptidos tales como bleomicinas, gramicidas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos de péptidos de anillo que contienen engarces de lactona, actinomicinas, amfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, mikamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarkomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(p-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enediinas.

Antibióticos específicos que pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son por ejemplo bencilpenicilina (potasio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potasio), feneticilina de potasio, propicilina, carbenicilina (de disodio, de fenilsodio, de indanilsodio), sulbenicilina, ticarcilina de disodio, meticilina de sodio, oxacilina de sodio, cloxacilina de sodio, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina de sodio, amoxicilina, ciclacilina, hecetilina, sulbactama de sodio, clorhidrato de talampicilina, clorhidrato de bacampicilina, pivmecillinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxil, cefradina, cefroxadina, cefapirina de sodio, cefalotina de sodio, cefacetilo de sodio, cefsulodina de sodio, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona de sodio, cefamandol, clorhidrato de vefotiam, cefazolina de sodio, ceftizoxima de sodio, cefotaxima de sodio, clorhidrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona de sodio, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetán, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, clorhidrato de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, clorhidrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomycin, dihidroestreptomycin, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, clorhidrato de espectinomycin, sulfato de astromicina, validamicina, kasugamicina, poloxina, blastidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, kitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomycin, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanosulfonato de sodio, enramicina, mikamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomycin, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomicina, amfotericina B, nistatina, natamicina, trichomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, clorhidrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cocloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, siccanina.

Parte experimental

De algunos compuestos no se ha determinado la configuración estereoquímica absoluta del átomo o átomos de carbono estereogénicos de los mismos. En estos casos, la forma estereoquímicamente isomérica que se aisló primero se designó como "A" y la segunda como "B", sin otras referencias a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isoméricas "A" y "B" pueden caracterizarse de forma inequívoca por un experto en la técnica usando procedimientos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos x.

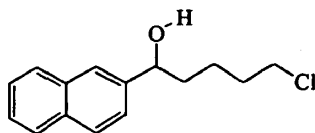
En caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisoméricas, estas se pueden separar adicionalmente por lo que las primeras fracciones respectivas aisladas se designan como "A1", respectivamente "B1" y la segunda como "A2", respectivamente "B2", sin más referencia a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isoméricas "A1", "A2" y "B1", "B2" se pueden caracterizar de forma inequívoca por un experto en la técnica usando procedimientos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos x.

En lo sucesivo, "THF" se define como tetrahidrofurano, "DIPE" se define como éter diisopropílico, "DME" se define como 1,2-dimetoxietano, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "CDI" se define como 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol.

A. Preparación de los compuestos intermedios

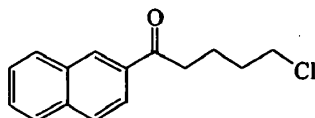
Ejemplo A1A

a) Preparación del intermedio 1



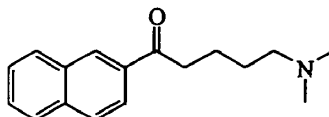
A una solución agitada de reactivo de Grignard a 5 °C, preparada a partir de virutas de Mg (0,14 mol) y 1-bromo-4-clorobutano (0,14 mol) en éter dietílico (150 ml), se añadió, gota a gota, una solución de 2-naftilcarboxaldehído (0,0935 mol) en THF (150 ml). Después de agitar la mezcla durante 4 horas a 5 °C se añadió lentamente una solución de cloruro amónico (10% acuosa). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc: 90/10; 15-40 μ m). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 8,2 g del intermedio 1 (35%).

b) Preparación del intermedio 2



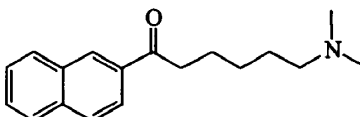
Se añadió gota a gota a reactivo de Jones (0,024 mol), preparado disolviendo 40 g de CrO_3 en 80 ml de agua y 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, a una solución enfriada del intermedio 1 (0,061 mol) en acetona (120 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3,8 g de intermedio 2 (96%).

c) Preparación del intermedio 3a



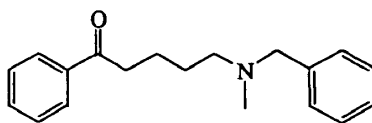
Una mezcla del intermedio 2 (0,0308 mol), clorhidrato de dimetilamina (0,123 mol) y carbonato potásico (0,154 mol) en acetonitrilo (150 ml) se agitó a reflujo durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se extrajo con HCl 1N, se basificó con NaOH 3N y se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4,2 g de intermedio 3a (53%).

d) Preparación del intermedio 3b



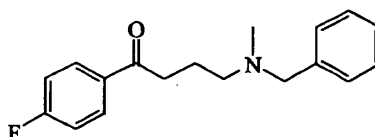
El Intermedio 3b se preparó en tres etapas de acuerdo con el mismo protocolo que el intermedio 3a, pero partiendo de 1-bromo-5-cloropentano y 2-naftilcarboxaldehído.

e) Preparación del intermedio 3c



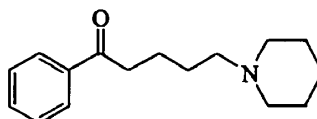
Una mezcla del intermedio 2b (0,0153 mol) (véase el Ejemplo A1B), *N*-metil-bencilamina (0,0168 mol) y carbonato potásico (0,0229 mol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a reflujo durante 72 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se extrajo con HCl 1N. La fase acuosa resultante se basificó con NaOH 3N y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,9 g de intermedio 3c (68%).

f) Preparación del intermedio 3d



El Intermedio 3d se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que el intermedio 3c. Rendimiento: 4,73 g (55%).

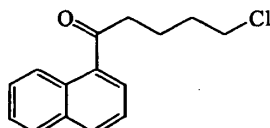
g) Preparación del intermedio 3e



El Intermedio 3e se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que el intermedio 3c. Rendimiento: 1,2 g de intermedio 3e (96%).

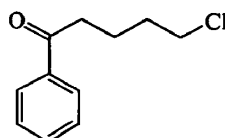
Ejemplo A1B

Preparación del intermedio 2a



Una solución de naftaleno (0,156 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de cloruro de 5-clorovalerilo (0,156 mol) y cloruro de aluminio (0,172 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se vertió en hielo/agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /Ciclohexano: 40/60; 20-45 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 20 g de intermedio 2a (52%).

El Intermedio 2b

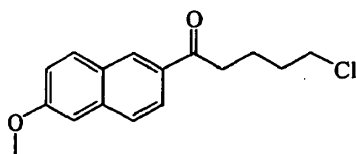


se preparó de acuerdo con el mismo protocolo, pero partiendo de benceno.

El Intermedio 2a y 2b se puede convertir en un derivado amina ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) de acuerdo con el protocolo descrito en A1c.

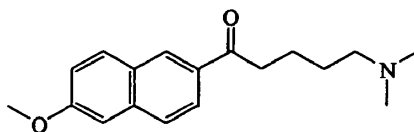
Ejemplo A2

a) Preparación del intermedio 4



Se añadió una solución de 2-metoxinaftaleno (0,19 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml), gota a gota, a una mezcla de cloruro de 5-clorovalerilo (0,19 mol) y cloruro de aluminio (0,208 mol) en CH_2Cl_2 (200 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C luego se vertió en hielo/agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en éter diisopropílico, se filtró y se secó a vacío. Rendimiento: 27,9 g de intermedio 4 (59%).

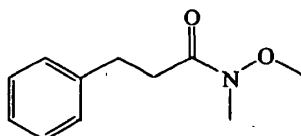
b) Preparación del intermedio 5



El Intermedio 5 se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que el intermedio 3a, pero partiendo del intermedio 4.

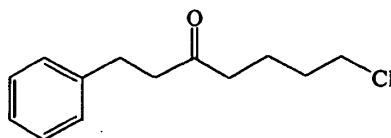
Ejemplo A3

a) Preparación del intermedio 6



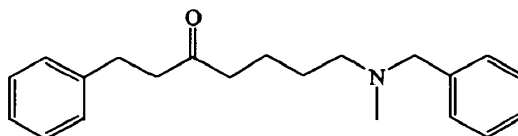
A una solución de ácido benceno propanoico (20 g, 0,13 mol) en CH_2Cl_2 (200 ml), se añadió a 5 °C CDI (32,4 g, 0,26 mol, 2 equiv). La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora. Se añadió N,O-dimetil-hidroxilamina (clorhidrato) (19,6 g, 0,26 mol, 2 equiv) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl (1 N). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 ; SiO_2 15-40 μm). Rendimiento: 26 g de intermedio 6.

b) Preparación del intermedio 7



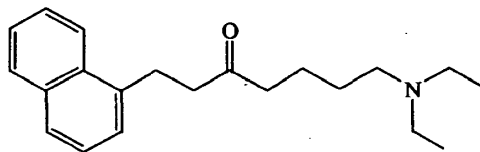
El Intermedio 6 se añadió a 0 °C a una mezcla de bromuro de 4-clorobutil magnesio (1,5 equiv.) en THF (35 ml). La mezcla se llevó entonces a reflujo durante 5 horas, y se inactivó con NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 20,5 g de intermedio 7 (rendimiento cuantitativo).

c) Preparación del intermedio 8



Una mezcla del intermedio 7 (20,5 g, 0,09 mol), N-metilbencilamina (11,7 ml, 0,09 mol, 1 equiv.), K_2CO_3 (13,8 g, 0,1 mol, 1,1 equiv) en acetonitrilo (200 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se añadieron agua y Et_2O . La mezcla se extrajo con Et_2O . La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa de HCl (1N) y luego con una solución acuosa de NaOH (3N). La fase orgánica se secó y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 7,86 g de intermedio 8 (29 %).

d) Preparación del intermedio 9

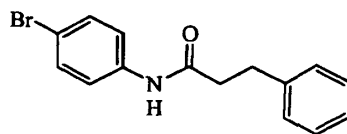


5 El Intermedio 9 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el intermedio 8. Rendimiento: 10%.

Ejemplo A4

a) Preparación del intermedio 10

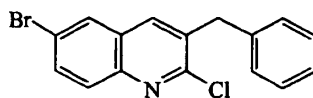
10



15 Se añadió cloruro de bencenopropanoilo (0,488 mol), gota a gota, a temperatura ambiente a una solución de 4-bromobencenamina (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 fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El residuo (119,67 g) se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1N. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 107,67 g de intermedio 10.

b) Preparación del intermedio 11

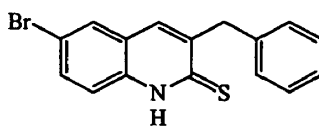
20



25 La reacción se llevó a cabo dos veces. Se añadió POCl₃ (1,225 mol), gota a gota, a 10 °C a DMF (0,525 mol). A continuación se añadió intermedio 10 (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 fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 77,62 g de intermedio 11 (67%).

c) Preparación del intermedio 12

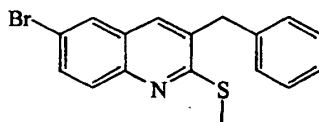
30



35 Una mezcla del intermedio 11 (0,045 mol) y tiourea (0,05 mol) en etanol (150 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 8 horas y luego se llevó hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución de KOH (0,068 mol) en agua (15 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora y se vertió sobre hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O y se secó. Rendimiento: 11 g de intermedio 12 (74%).

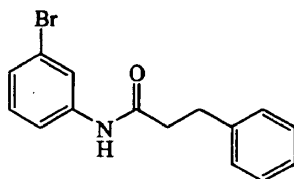
d) Preparación del intermedio 13

40

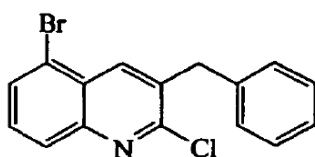
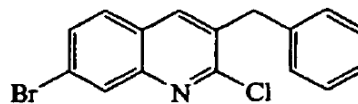


45 Se añadió CH₃I (0,037 mol) lentamente a temperatura ambiente a una mezcla de intermedio 12 (0,033 mol) y K₂CO₃ (0,037 mol) en 2-propanona (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 11,2 g. Parte de esta fracción (2 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,45 g de intermedio 13 (70%).

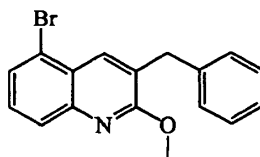
Ejemplo A5

a) Preparación del intermedio 14

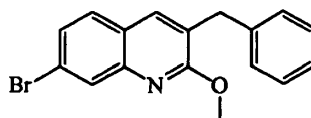
Se añadió cloruro de bencenopropanoilo (0,67 mol), gota a gota, a 5 °C a una mezcla de 3-bromobencenamina (0,58 mol) y Et₃N (0,72 mol) en CH₂Cl₂ (1000 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en hielo - agua y NH₄OH. La fase orgánica se lavó con HCl 1N, luego con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Rendimiento: 190 g de intermedio 14.

b) Preparación del intermedio 15 y 16**Intermedio 15****Intermedio 16**

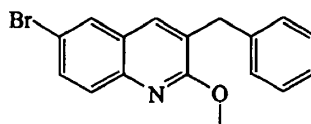
Se añadió POCl₃ (2,3 mol), gota a gota, a 5 °C a DMF (0,98 mol). La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente. Se añadió intermedio 14 (0,33 mol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 6 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo - agua. Se añadió CH₂Cl₂. Se agitaron ambas fases durante 2 horas. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (84 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ciclohexano 30/70; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 34,1 g de intermedio 15 (31 %) y 9 g de intermedio 16 (8%).

c-1) Preparación del intermedio 17

Una mezcla del intermedio 15 (0,1 mol) y NaOCH₃ (0,53 mol) en metanol (340 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 20 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo - agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 79% del intermedio 17. (p.f. 100 °C).

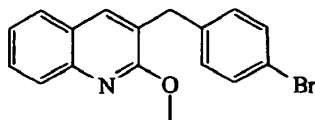
c-2) Preparación del intermedio 18

El Intermedio 18 se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que el intermedio 17, pero partiendo del intermedio 16. Rendimiento: 96% del intermedio 18. (p.f. 96 °C).

c-3) Preparación del intermedio 19

Una mezcla del intermedio 11 (0,233 mol) en CH_3ONa (30%) en metanol (222,32 ml) y metanol (776 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante la noche, luego se vertió en hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ciclohexano}$ 20/80 y luego 100/0; 20-45 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 25 g de intermedio 19 (33%) (punto de fusión: 84 °C).

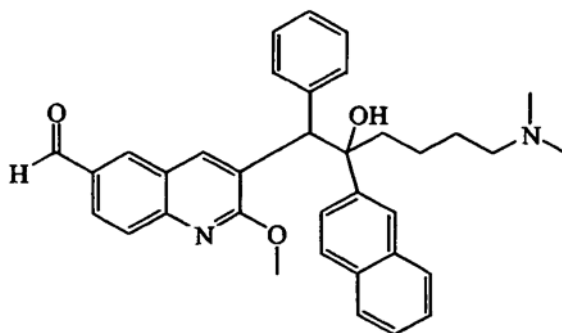
c-4) Preparación del intermedio 20



El Intermedio 20 se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que el intermedio 19. Rendimiento: 90%.

Ejemplo A6

Preparación del intermedio 21

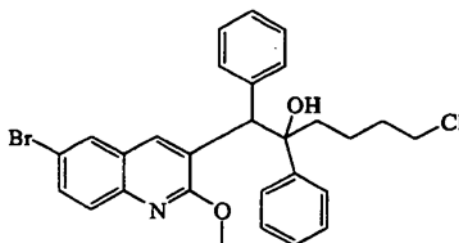


Intermedio 21 (día B)

Se añadió $n\text{-BuLi}$ (1,6M en hexano, 4,4 ml, 0,00283 mol), gota a gota, a -70 °C bajo una corriente de nitrógeno a una solución del compuesto final 18 (0,00283 mol) en THF (17 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos a -70 °C y luego se añadió N,N -dimetilformamida (0,014 mol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -70 °C y luego se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y luego salmuera y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE. Rendimiento: 0,82 g de intermedio 21 (54%).

Ejemplo A7

a) Preparación del intermedio 22



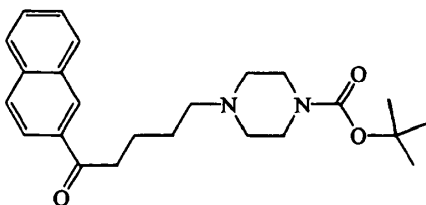
Intermedio 22 (mezcla de día A y día B)

Se añadió $n\text{-BuLi}$ (38 ml, 0,03 mol, 2 equiv), gota a gota, a -20 °C a una solución de diisopropilamina (8,6 ml, 0,03 mol, 2 equiv) en THF (30 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, y luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (10 g, 0,015 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h, y luego se añadió una solución de intermedio 2b (7,8 g, 0,019 mol, 1,3 equiv) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{Ciclohexano}/\text{EtOAc}$: 95/5; 20-45 μm) dando lugar al

intermedio 22 (15,2 g, 95%) (mezcla de día A y día B).

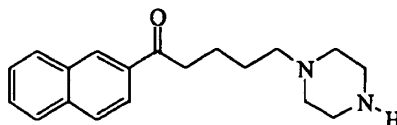
Ejemplo A8

5 a) Preparación del intermedio 23



10 Una mezcla del intermedio 2 (0,00405 mol), *N*-(terc-butoxicarbonil)piperazina (0,0081 mol) y carbonato potásico (0,012 mol) en acetonitrilo (12 ml) se agitó a reflujo durante 2 días y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 5:1 hasta 1:1; 15-40 μ m). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,76 g de intermedio 23 (47%).

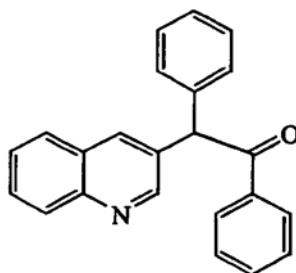
15 b) Preparación del intermedio 24



20 Se agitó una solución de intermedio 23 (0,00191 mol) y ácido trifluoroacético (0,019 mol) en CH_2Cl_2 (6 ml) a temperatura ambiente durante la noche y luego se vertió en agua. Se añadió hidróxido sódico (lentejas) hasta pH básico y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,50 g de intermedio 24 (88%).

Ejemplo A9

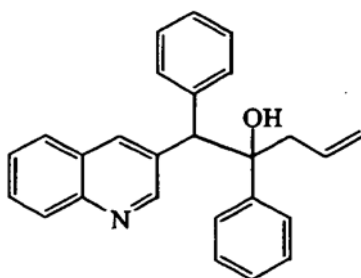
25 a) Preparación del intermedio 25



Intermedio 25

30 Una mezcla de desoxibenzoina (1 mmol), 3-bromoquinolina (1 mmol), XPHOS (0,08 mmol), diacetato de paladio (0,04 mmol), carbonato de cesio (2 mmol) en xileno (4 ml) se cubrió con N_2 y se calentó a 145 °C durante 20 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 2 ml de H_2O y 10 ml de CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC sobre FI (fase inversa) con tampón NH_4HCO_3 . Rendimiento: 87 mg (27 %) de intermedio 25.

b) Preparación del intermedio 26

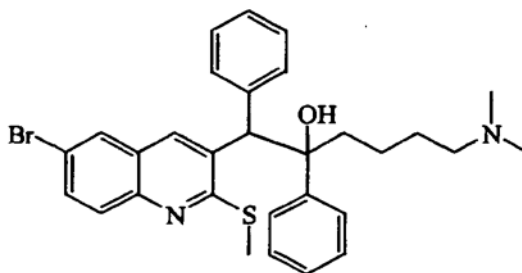
**Intermedio 26**

El Intermedio 25 (0,269 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y se añadió una solución de bromuro de alilmagnesio (1M en Et₂O, 1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadieron 3 ml de solución saturada de NH₄Cl y se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se separaron las fases en Extrelute y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC sobre FI (fase inversa) con tampón NH₄HCO₃. Rendimiento: 25 mg (25 %) de intermedio 26.

B. Preparación de los compuestos finales

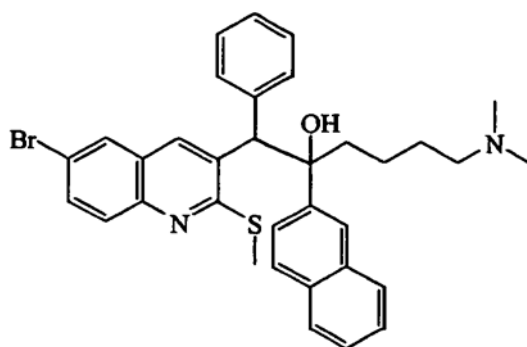
Ejemplo B1

Preparación de los compuestos 1 y 2

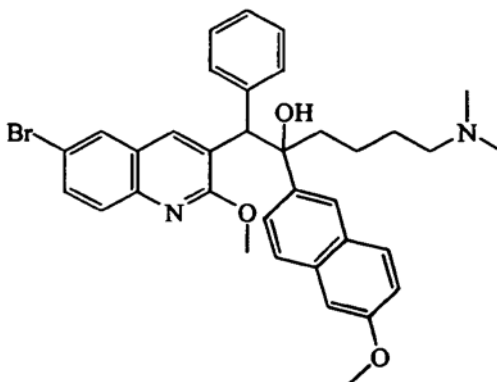
**Compuesto 1 (dia A)****Compuesto 2 (dia B)**

Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0035 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0035 mol) en THF (7 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 13 (0,003 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de 5-(dimetilamino)-1-fenil-1-pentanona (preparada de acuerdo con A1Ac), (0,0035 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,3; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2% de compuesto 1 (diastereoisómero A). El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,174 g de compuesto 2 (11%) (diastereoisómero B).

Preparación de los compuestos 3 y 4

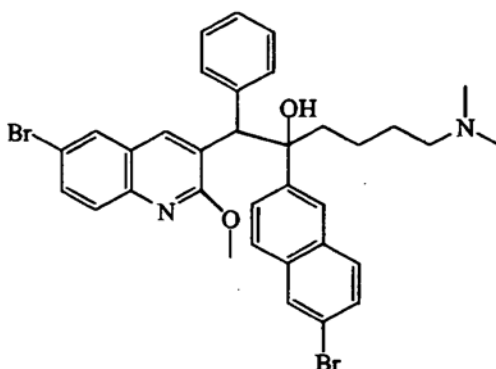
**Compuesto 3 (dia A)****Compuesto 4 (dia B)**

Estos compuestos (compuesto 3, diastereoisómero A y el compuesto 4, diastereoisómero B) se prepararon de acuerdo con B1, partiendo del intermedio 3a y el intermedio 13.

Ejemplo B2a**Preparación de los compuestos 5 y 6****Compuesto 5 (dia A)****Compuesto 6 (dia B)**

Se añadió n-BuLi 1,6M en hexano (0,0073 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0073 mol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (0,0061 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 5 (0,0073 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas, luego se vertió en hielo a -20 °C y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,3; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento del residuo 1: 0,95 g de compuesto 5 (25%) (diastereoisómero A); (p.f. 96 °C). El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,44 g de compuesto 6 (12%) (diastereoisómero B; p.f. 164 °C).

Preparación de los compuestos 7 y 8



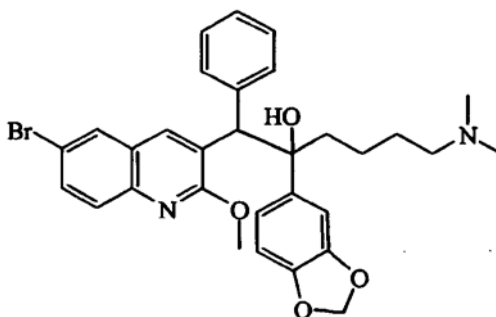
Compuesto 7 (dia A)

Compuesto 8 (dia B)

Estos compuestos (compuesto 7, diastereoisómero A y el compuesto 8, diastereoisómero B) se prepararon de acuerdo con el mismo protocolo, pero partiendo de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)quinolina y 1-(6-bromo-naftalen-2-il)-5-dimetilamino-pentan-1-ona (preparada de acuerdo con A1Ac).

Ejemplo B2b

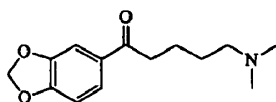
Preparación de los compuestos 9 y 10



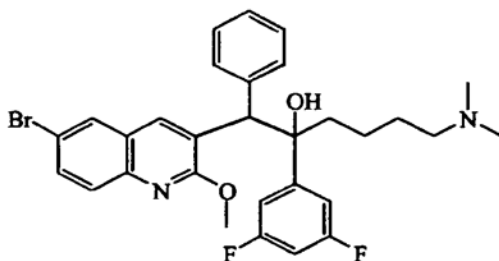
Compuesto 9 (dia A)

Compuesto 10 (dia B)

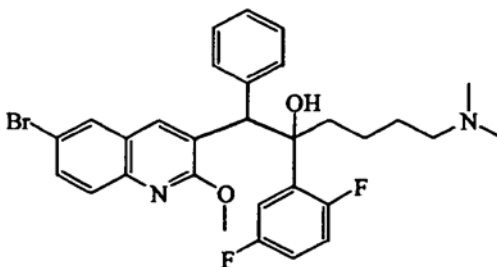
Se añadió una solución de intermedio 19 (0,0031 mol) en THF (10 ml), gota a gota, a -70 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina, litio (0,0035 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de



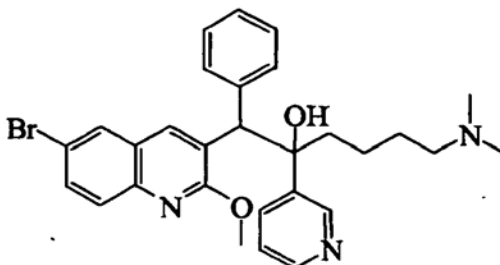
(0,0041 mol), (preparada de acuerdo con A1Ac) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas, se vertió en -30 °C y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CA₃OH/NH₄OH 93/7/0,5; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,084 g de compuesto 9 (9%); (diastereoisómero A; p.f. 98 °C). El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,126 g de compuesto 10 (14%). (diastereoisómero B; p.f. 110 °C)

Ejemplo B2c**Preparación de los compuestos 11 y 12****Compuesto 11 (dia A)****Compuesto 12 (dia B)**

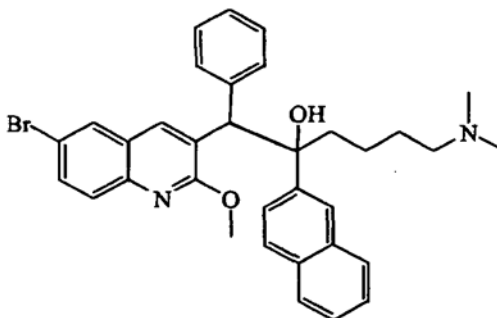
Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0041 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0041 mol) en THF (8 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (0,0034 mol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de 1-(3,5-difluoro-fenil)-5-dimetilamino-pentan-1-ona (0,0041 mol), (preparada de acuerdo con AlAc) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 4 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,5; 15-40 µm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,17 g de compuesto 11 (9%); (diastereoisómero A; p.f. 157 °C). El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,21 g de compuesto 12 (11%). (diastereoisómero B; p.f. 175 °C).

Ejemplo B2d**Preparación de los compuestos 13 y 14****Compuesto 13 (dia A)****Compuesto 14 (dia B)**

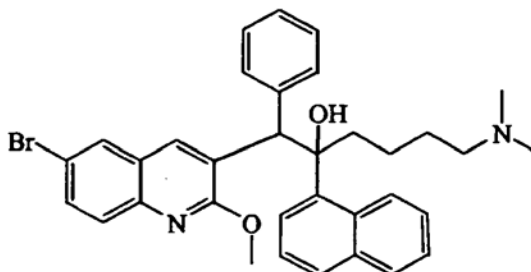
Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0041 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0041 mol) en THF (8 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (0,0034 mol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de 1-(2,5-difluorofenil)-5-dimetilamino-pentan-1-ona (0,0041 mol), (preparada de acuerdo con AlAc) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 4 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5; 15-40 µm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,13 g de compuesto 13 (7%); (diastereoisómero A; p.f. 166 °C). El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,15 g de compuesto 14 (8%). (diastereoisómero B; p.f. 157 °C).

Ejemplo B2e**Preparación de los compuestos 15 y 16****Compuesto 15 (dia A)****Compuesto 16 (dia B)**

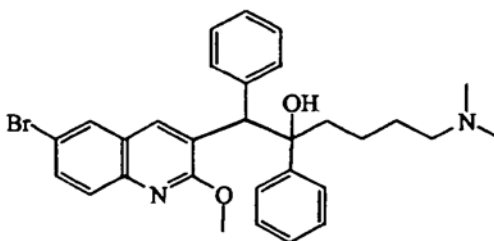
Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0072 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0072 mol) en THF (20 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (0,0066 mol) en THF (21 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de 5-dimetilamino-1-piridin-3-il-pentan-1-ona, (preparada de acuerdo con AlAc) (0,0092 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas. Se añadió H₂O a -30 °C. La mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (3,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0,5; 15-40 µm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. La fracción 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,065 g de compuesto 15 (3%); (diastereoisómero A; p.f. 150 °C). La fracción 2 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,062 g de compuesto 16 (3%). (diastereoisómero B; p.f. 98 °C).

Ejemplo B2f**Preparación de los compuestos 17 y 18****Compuesto 17 (dia A)****Compuesto 18 (dia B)**

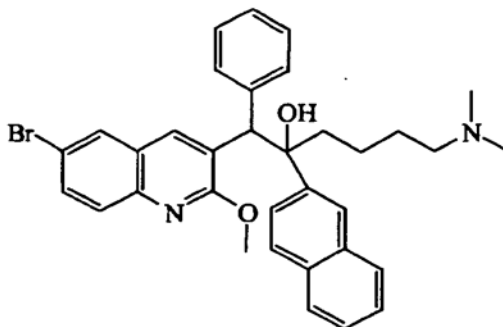
Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0073 mol) a -20 °C a una mezcla de *N*-(1-metil-etil)-2-propanamina (0,0073 mol) en THF (10 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (0,006 mol) en THF (10 ml) lentamente. La mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de intermedio 3a (0,0091 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/iPrOH/NH₄OH 90/10/0,5; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. La fracción 1 se cristalizó en iPrOH/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,214 g de compuesto 17 (diastereoisómero A; p.f. 170 °C). La fracción 2 se cristalizó en iPrOH/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,039 g de compuesto 18 (diastereoisómero B; p.f. 145 °C).

Ejemplo B2g**Preparación del compuesto 19****Compuesto 19 (día A)**

Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,002 mol) a -20 °C a una solución de *N*-(1-metil-etil)-2-propanamina (0,002 mol) en THF (6 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (0,002 mol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de 5-dimetilamino-1-naftalen-1-il-pentan-1-ona (0,0024 mol) (preparada de acuerdo con el procedimiento de A1Ac) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ 100; 15-40 μm). Se recogió la primera fracción deseada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,029 g de compuesto 19 (diastereoisómero A).

Ejemplo B2h**Preparación de los compuestos 20 y 21****Compuesto 20 (día A)****Compuesto 21 (día B)**

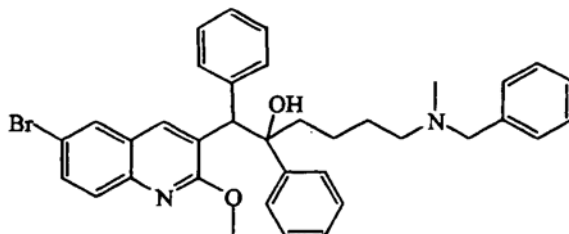
Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0547 mol), gota a gota, a -78 °C bajo corriente de nitrógeno a una mezcla de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0547 mol) en THF (70 ml). La mezcla se llevó hasta 0 °C y luego se enfrió de nuevo hasta -78 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (0,0365 mol) en THF (70 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de 5-dimetilamino-1-fenil-pentan-1-ona (0,043 mol) (preparada de acuerdo con A1Ac), en THF (70 ml). La mezcla se llevó hasta -30 °C mientras se agitaba, luego se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (22,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,1). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. La fracción 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,56 g de compuesto 20 (5%) (diastereoisómero A). La fracción 2 se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,2 g de compuesto 21 (9,7%) (diastereoisómero B).

Ejemplo B2i**Preparación de los compuestos 22, 23, 24 y 25****Compuesto 22 (dia B1)****Compuesto 23 (dia B2)****Compuesto 24 (dia A1)****Compuesto 25 (dia A2)**

Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0117 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0117 mol) en THF (100 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (0,0097 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 3a (0,0117 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas, luego se llevó hasta -20 °C, se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (6,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente.

La fracción 1 se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOH/Trietilamina 97/3/0,1; 20 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,13 g de compuesto 24 (11%); (p.f. 101 °C) y 0,13 g de compuesto 25 (11%). (p.f. 96 °C).

La fracción 2 se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOH/Trietilamina 99/1/0,1; 20 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,156 g de compuesto 22 (7%); (p.f. 166 °C). El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,15 g de compuesto 23 (7%). (p.f. 169 °C).

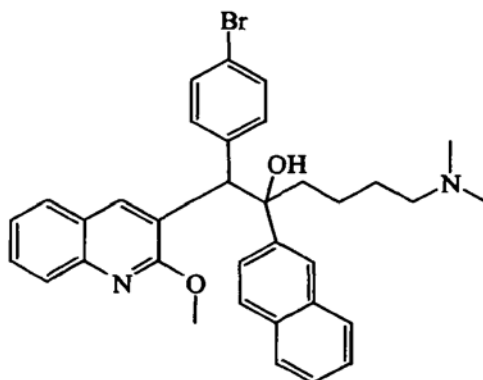
Ejemplo B2j**Preparación de los compuestos 60 y 61****Compuesto 60 (dia A)****Compuesto 61 (dia B)**

Se añadió *n*-BuLi (0,0103 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de diisopropilamina (0,0103 mol) en THF (20 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (0,00859 mol) en THF (28 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora y luego se

añadió una solución de intermedio 3c (0,0103 mol) en THF (29 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano / EtOAc: 65/35; 15-40 µm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,55 g de compuesto 60 (11%) (fracción 1, día A) y 0,71 g de compuesto 61 (14%) (fracción 2, día B).

Ejemplo B2k

Preparación de los compuestos 62, 63, 64, 65 y 66



Compuesto 62 (mezcla de día A y día B)

Compuesto 63 (día A1)

Compuesto 64 (día A2)

Compuesto 65 (día B1)

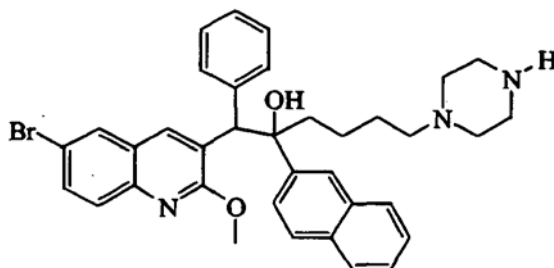
Compuesto 66 (día B2)

Se añadió una solución de intermedio 20 (0,00661 mol) en THF (20 ml) a una solución de diisopropilamida de litio (disponible de forma comercial, 2M en THF/heptano, 0,00793 mol) en THF (27 ml) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de intermedio 3a (0,00661 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH: 50/1; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: Compuesto 62 (una mezcla de día A y día B) (30%).

Una fracción del compuesto anterior 62 se purificó por cromatografía en columna quiral sobre gel de sílice (Cromatografía en Fluido Supercrítico, Chiralpack AD, eluyente: CO₂ / MeOH: 80/20). Se recogieron cuatro fracciones y se evaporó el disolvente obteniendo el compuesto 63 (A1, 5%), el compuesto 64 (A2, 4%), el compuesto 65 (B1, 5%) y el compuesto 66 (B2, 5%).

Ejemplo B21

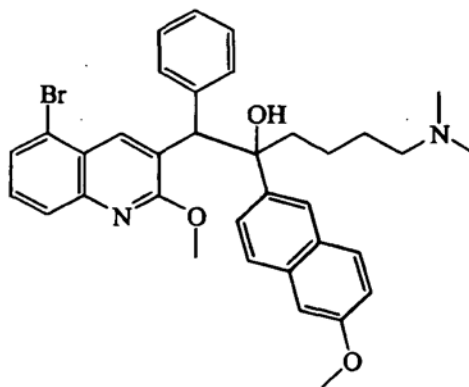
Preparación de los compuestos 106 y 107



Compuesto 106 (día A)

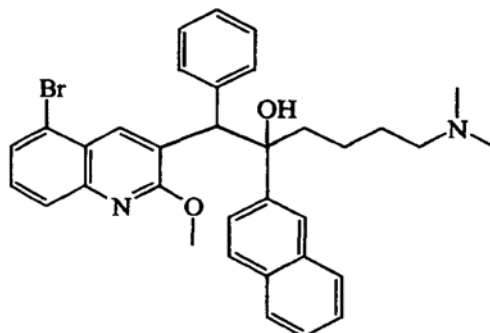
Compuesto 107 (día B)

Se añadió una solución de intermedio 19 (0,00169 mol) en THF (5 ml) a una solución de diisopropilamida de litio (disponible de forma comercial, 2M en THF/heptano, 0,00202 mol) en THF (7 ml) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de intermedio 24 (0,00169 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/0,1; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,055 g de una mezcla de día A y día B (5 %). Esta mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sunfire C18- 5μm, MeOH / NH₄HCO₃ ac al 0,5%: 80 / 20. Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,008 g de compuesto 106 (1 %) (fracción 1, día A) y 0,01 g de compuesto 107 (1 %) (fracción 2, día B).

Ejemplo B3a**Preparación de los compuestos 26 y 27****Compuesto 26 (día A)****Compuesto 27 (día B)**

Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0073 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0073 mol) en THF (15 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 17 (0,0061 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 5 (0,0073 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (3,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,33 g de compuesto 26 (diastereoisómero A; p.f. 164 °C). El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,35 g de compuesto 27 (36%). (Diastereoisómero B; p.f. 180 °C).

Ejemplo B3b**Preparación de los compuestos 28 y 29**



Compuesto 28 (dia A)

5

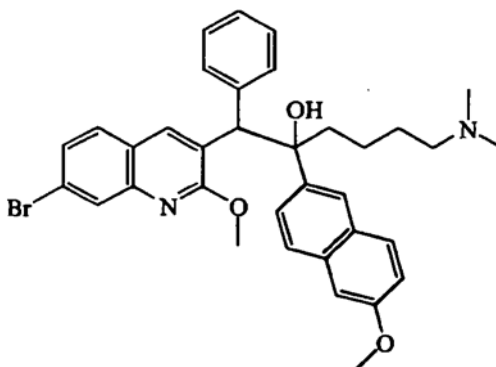
Compuesto 29 (dia B)

Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0036 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0036 mol) en THF (7 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 17 (0,003 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 3a (0,0036 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 4 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O, luego con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,3; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente.

El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó a 65 °C a vacío. Rendimiento: 0,091 g de compuesto 28 (5%); (diastereoisómero A; p.f. 170 °C). El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,11 g de compuesto 29 (6%). (diastereoisómero B; p.f. 173 °C).

20 Ejemplo B4a

Preparación de los compuestos 30 y 31



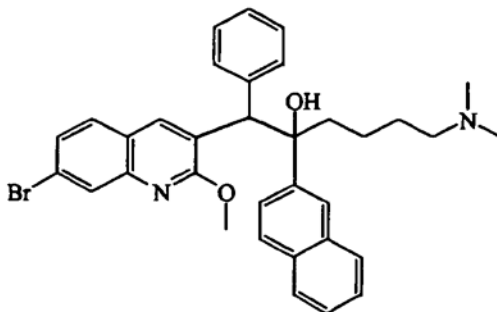
25

Compuesto 30 (dia A)

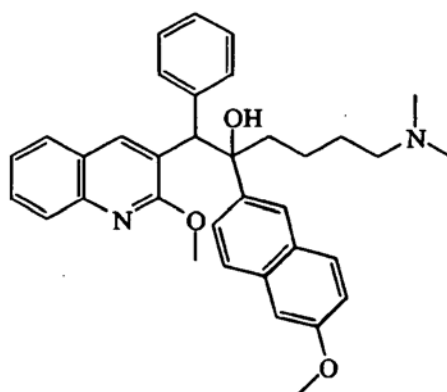
Compuesto 31 (dia B)

Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0073 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0073 mol) en THF (15 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 18 (0,0061 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 5 (0,0073 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (3,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,52 g de compuesto 30 (14%); (diastereoisómero A; p.f. 160 °C). El residuo 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,24 g de compuesto 31 (7%). (diastereoisómero B; p.f. 174 °C).

40

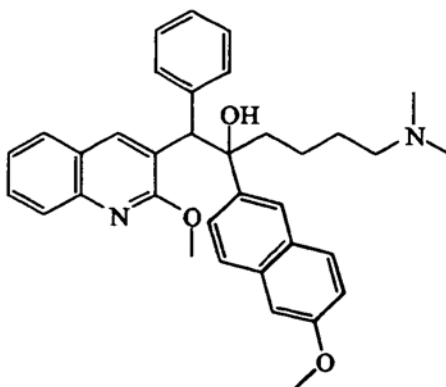
Ejemplo B4b**Preparación de los compuestos 32 y 33****Compuesto 32 (dia A)****Compuesto 33 (dia B)**

Se añadió n-BuLi 1,6M en hexano (0,0036 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0036 mol) en THF (7 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 18 (0,003 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 3a (0,0036 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 4 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O, luego con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,2; 15-40 µm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,18 g de compuesto 32 (10%) (diastereoisómero A). La fracción 2 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó a 65 °C a vacío. Rendimiento: 0,2 g de compuesto 33 (11%). (diastereoisómero B; p.f. 198 °C).

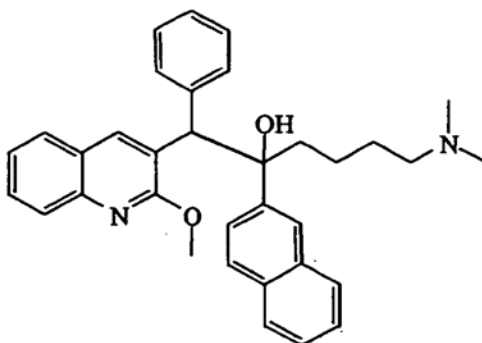
Ejemplo B5a**Preparación del compuesto 34****Compuesto 34 (dia B)**

Una mezcla del compuesto 6 (0,0002 mol), HCO₂⁻NH₄⁺ (0,0012 mol) y Pd/C (0,15 g) en metanol (3 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 30 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se lavó con H₂O, luego con NaCl saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Esta fracción se secó a 60 °C a vacío. Rendimiento: 0,054 g de compuesto 34 (42%). (Diastereoisómero B; p.f. 179 °C).

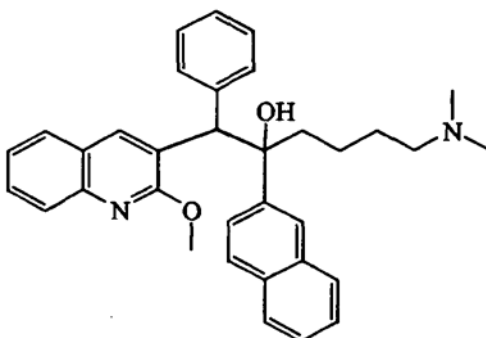
Preparación del compuesto 35

**Compuesto 35 (dia A)**

- 5 El compuesto 35 (diastereoisómero A) se preparó de acuerdo con el mismo protocolo, pero partiendo del compuesto 5.

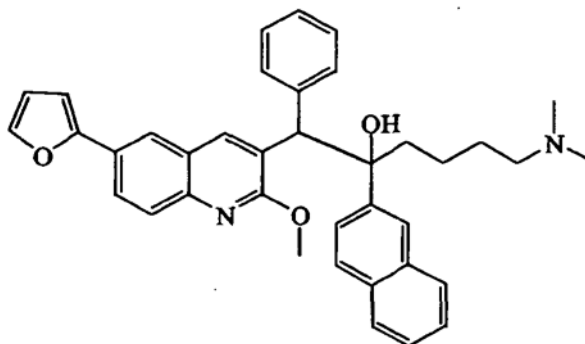
Ejemplo B5b**10 Preparación del compuesto 36****Compuesto 36 (dia A)**

- 15 Una mezcla del compuesto 17 (0,0001 mol), $\text{HCO}_2^-\text{NH}_4^+$ (0,0008 mol) y Pd/C (0,1g) en metanol (3 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre Celite. Se lavó el Celite con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con H_2O , luego con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,11 g) se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil (gradiente de elución: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1 hasta 90/10/1; 3,5 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,037 g de compuesto 36 (43%) (diastereoisómero A; p.f. 105 °C).
- 20

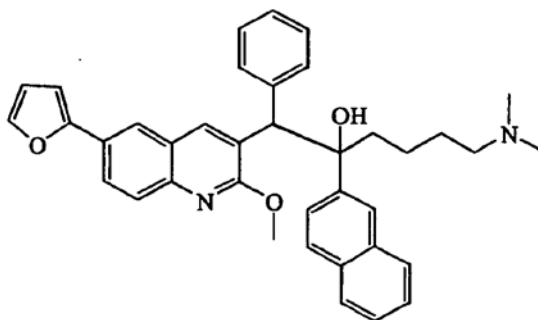
Ejemplo B5c**25 Preparación del compuesto 37**

Compuesto 37 (dia B)

Una mezcla del compuesto 33 (0,0001 mol), $\text{HCO}_2\text{NH}_4^+$ (0,0008 mol) y Pd/C (0,1 g) en metanol (3 ml) se agitó a 65 °C durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre Celite. Se lavó el Celite con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O , luego se secó con NaCl saturado (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,071 g de compuesto 37 (83%) (diastereoisómero B).

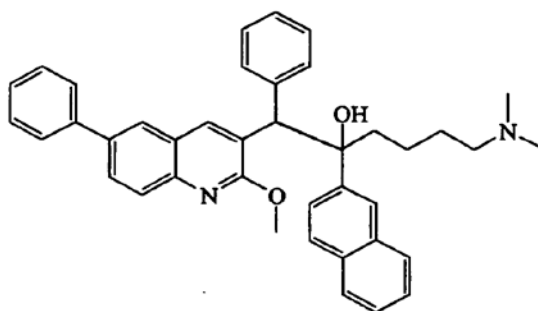
Ejemplo B6**Preparación del compuesto 38****Compuesto 38 (dia B)**

Una mezcla del compuesto 18 (0,0003 mol), ácido 2-furanilborónico (0,0005 mol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00003 mol) en DME (4 ml), metanol (2 ml) y K_2CO_3 2M (0,34 ml) se agitó en un horno de microondas a 65 °C durante 15 minutos ($P = 300\text{W}$), luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2 hasta 90/10/0,1; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,05 g de compuesto 38 (26%). (diastereoisómero B; p.f. 182 °C).

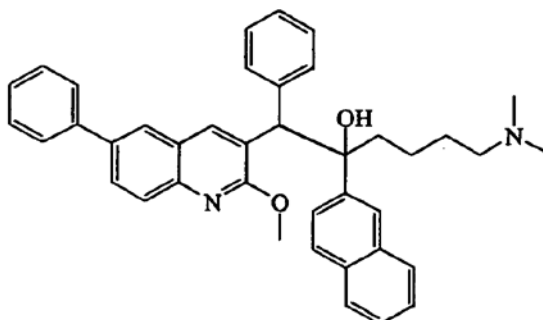
Preparación del compuesto 39**Compuesto 39 (dia A)**

El compuesto 39 (diastereoisómero A) se preparó de acuerdo con el mismo protocolo, pero partiendo del compuesto 17.

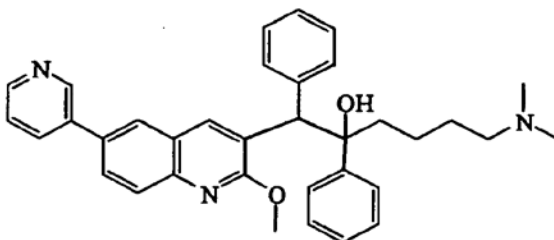
Ejemplo B7**Preparación del compuesto 40**

**Compuesto 40 (dia A)**

- 5 Una mezcla del compuesto 17 (0,0003 mol), ácido fenilborónico (0,0005 mol) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,04 g) en DME (4 ml), K_2CO_3 (0,34 ml) y metanol (2 ml) se agitó en un horno de microondas (P = 300W) a 65 °C durante 15 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió H_2O y luego CH_2Cl_2 . La mezcla se filtró. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil (gradiente de elución: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2 hasta 90/10/1; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Esta fracción se secó a 58 °C a vacío. Rendimiento: 0,1 g de compuesto 40 (diastereoisómero A).

Preparación del compuesto 41**Compuesto 41 (dia B)**

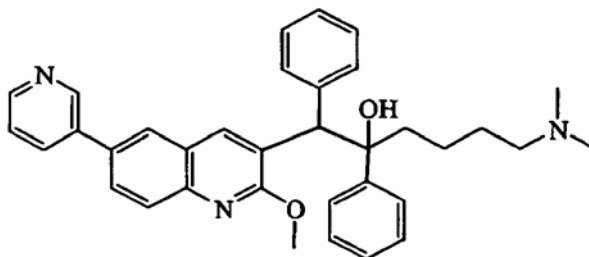
- 15 El compuesto 41 (diastereoisómero B) se preparó de acuerdo con el mismo protocolo, pero partiendo del compuesto 18.

Ejemplo B8**Preparación del compuesto 42****Compuesto 42 (dia B)**

- 25 Una mezcla del compuesto 21 (0,0003 mol), 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina (0,0005 mol) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,00003 mol) en DME (4 ml), metanol (2 ml) y K_2CO_3 (0,38 ml) se agitó en un horno de microondas a 75 °C durante 10 minutos (P=300W), luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O , se extrajo con CH_2Cl_2 y se filtró. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,17 g) se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil (gradiente de elución: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1 hasta 90/10/1; 3,5 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,073 g de compuesto 42 (37%).

(diastereoisómero B; p.f. 203 °C).

Preparación del compuesto 43

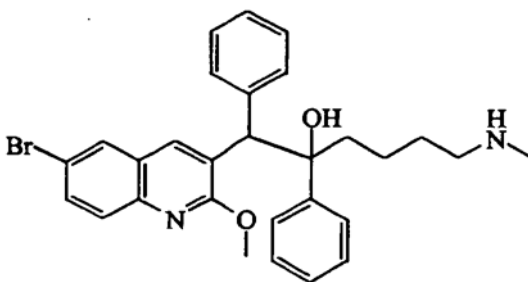


Compuesto 43 (dia A)

El compuesto 43 (diastereoisómero A) se preparó de acuerdo con el mismo protocolo, pero partiendo del compuesto 20.

Ejemplo B9

Preparación del compuesto 53

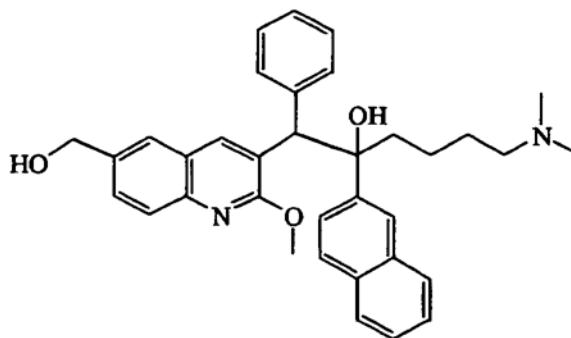


Compuesto 53 (dia A)

Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,00108 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de compuesto 60 (0,0009 mol) en 1,2-dicloroetano (10 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se evaporó el disolvente. Se añadió MeOH (10 ml) al residuo y la mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora. Se evaporó el disolvente. El residuo (2,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5 hasta 85/15/1,5; Kromasil 5 µm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,21 g de compuesto 53 (45 %) (dia A, p.f. 121 °C).

Ejemplo B10

Preparación del compuesto 55



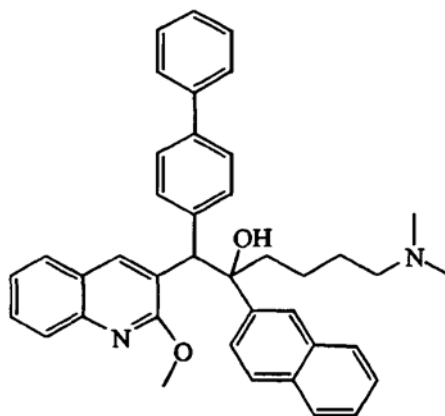
Compuesto 55 (dia B)

Se añadió borohidruro sódico (0,00038 mol) se añadió a 5 °C a una solución de intermedio 21 (0,00038 mol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 5 °C. Luego se añadió agua y la mezcla se extrajo

con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y luego salmuera y luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 hasta 88/12/1,2; Kromasil Si 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,095 g de compuesto 55 (47 %, p.f.174 °C).

Ejemplo B11

Preparación de los compuestos 56 y 57



Compuesto 56 (dia A)

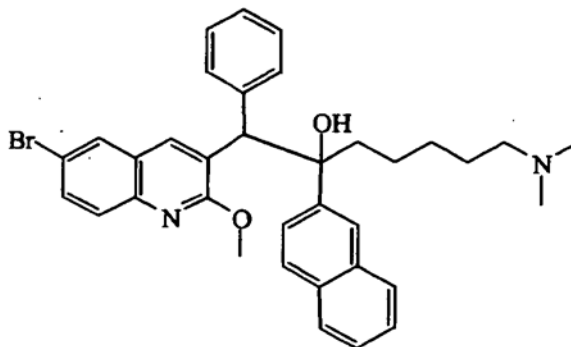
Compuesto 57 (dia B)

Una mezcla del compuesto 62 (mezcla de dia A y B) (0,00103 mol), ácido fenilborónico (0,00154 mol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,00005 mol) en dimetoxietano (1,5 ml), MeOH (1,5 ml) y Na_2CO_3 2M (0,77 ml) se agitó en un horno de microondas a 90 °C 2 veces durante 9 minutos ($P=300$ W). La mezcla se enfrió seguidamente hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O . Se añadió CH_2Cl_2 y la mezcla se filtró sobre un lecho corto de Celite. El filtrado se decantó y se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 5:1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 30% de compuesto 56 y 28% de compuesto 57.

Se separó una fracción del compuesto 57 por cromatografía en columna quiral sobre gel de sílice (SFC, Chiralpack AD, eluyente: CO_2 / MeOH: 80/20). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente obteniendo el compuesto 175 (B1, 10%) y el compuesto 176 (B2, 10%).

Ejemplo B12

Preparación de los compuestos 58 y 59



Compuesto 58 (dia A)

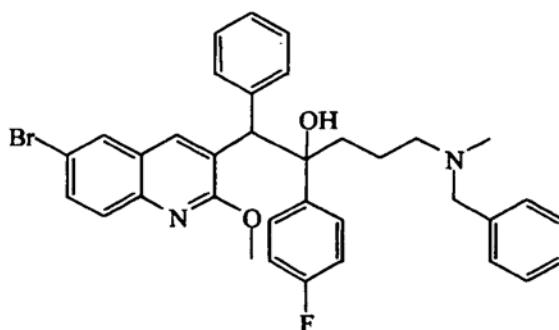
Compuesto 59 (dia B)

Se añadió n-BuLi (4,86mmol), gota a gota, a -20 °C a una solución de diisopropilamina (4,86mmol) en THF (10 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y luego se enfrió hasta -70 °C. Se

añadió una solución de intermedio 19 (0,00405 mol) en THF (11 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora y luego se añadió una solución de intermedio 3b en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 30 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0,2, SiO₂ 15-40 μm y luego CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,3 Kromasil Si 10 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,25 g de compuesto 58 (10%) (fracción 1, día A) y 0,19 g de fracción 2 (8%) (día B). La fracción 2 se cristalizó en DIPE. Rendimiento: 0,09 g de compuesto 59 (4 %) (día B, p.f. 132 °C).

Ejemplo B13a

Preparación del compuesto 67

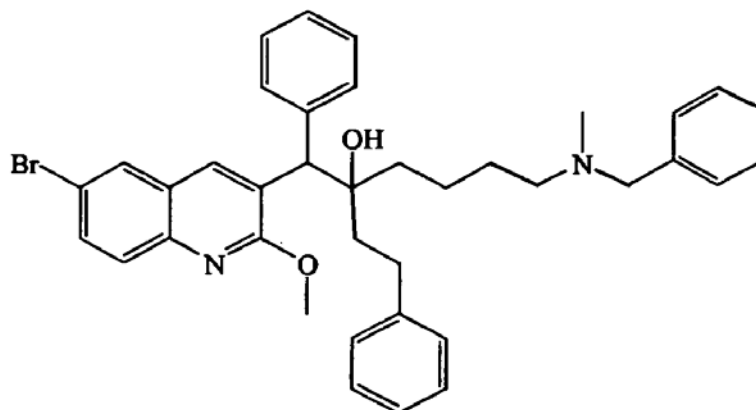


Compuesto 67 (mezcla de día A y día B)

Se añadió una solución de intermedio 19 (4,54 g, 0,0138 mol) en THF (30 ml) lentamente a -70 °C bajo corriente de nitrógeno a una solución de diisopropilamida de litio (12,7 ml, 0,0166 mol) en THF (19 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 90 minutos. Se añadió una solución de intermedio 3d (0,0166 mol) en THF (45 ml) lentamente. La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas, se hidrolizó a -30 °C con hielo-agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH; 99/1; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4,9 g de compuesto 67 (60 %) (mezcla de diastereoisómeros A y B).

Ejemplo B13b

Preparación del compuesto 54



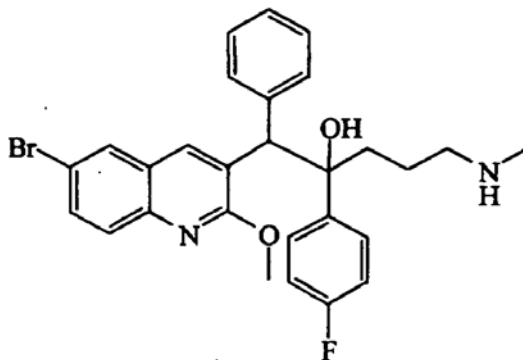
Compuesto 54 (mezcla de día A y día B)

Se añadió *n*-BuLi (15,6 ml, 0,025 mol, 1,2 equiv), gota a gota, a -20 °C a una solución de diisopropilamina (3,5 ml, 0,025 mol, 1,2 equiv) en THF (40 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, y luego se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (6,8 g, 0,021 mol) en THF (70 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas, y luego se añadió una solución de intermedio 8 (7,86 g, 0,025 mol, 1,2 equiv) en THF (70 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase

orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (21 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 / isopropanol/ NH_4OH : 98/2/0,1; 15-40 μm) dando lugar al compuesto 54 (2,5 g) (mezcla de día A y día B).

5 **Ejemplo B14a**

Preparación de los compuestos 68 y 69



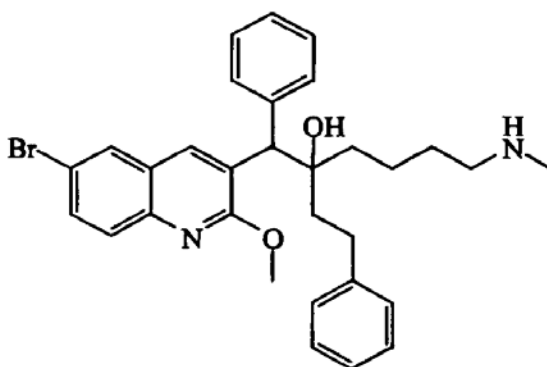
10 **Compuesto 68 (día A)**

Compuesto 69 (día B)

15 Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,86 ml, 0,008 mol) a temperatura ambiente a una solución de compuesto 67 (4,9 g, 0,008 mol) en dicloroetano (58 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora, luego se llevó hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. Se añadió metanol (58 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 30 minutos, luego se llevó hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo (4,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 97/3/0,5; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Cada fracción se cristalizó en éter diisopropílico/éter dietílico. Rendimiento: 0,72 g de compuesto 68 como un sólido blanco (18%) (diastereoisómero A, punto de fusión 188 °C) y 1,1 g de compuesto 69 como un sólido blanco (27 %) (diastereoisómero B, punto de fusión 204 °C).

25 **Ejemplo B14b**

Preparación de los compuestos 70 y 71

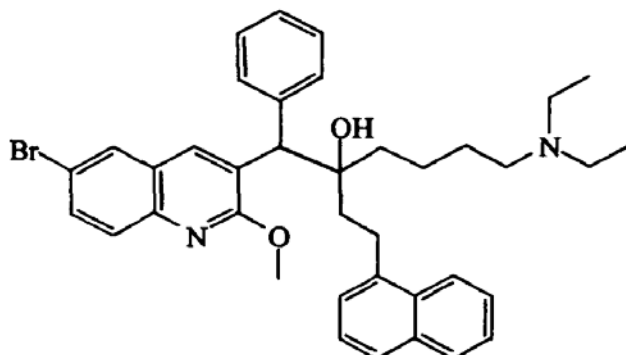


30 **Compuesto 70 (día A)**

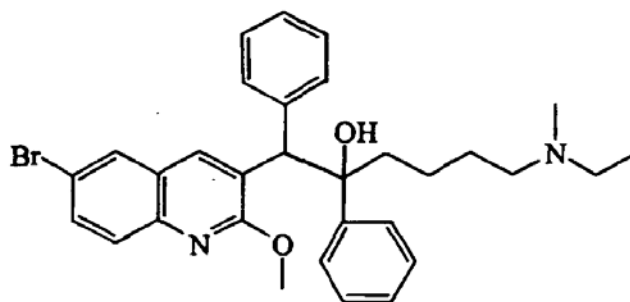
Compuesto 71 (día B)

35 Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,42 ml, 0,0039 mol, 1 equiv) a temperatura ambiente a una mezcla de compuesto 54 (2,5 g, 0,0039 mol) en 1,2-dicloroetano (29 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora, y luego se evaporó el disolvente. Se añadió MeOH (29 ml) al residuo y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Se evaporó el disolvente. El residuo (4,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 93/7/0,5; Kromasil 5 μm) proporcionando dos fracciones. Rendimiento: 0,22 g de compuesto 70 (11%) (fracción 1, día A) y 0,18 g de compuesto 71 (9%) (fracción 2, día B).

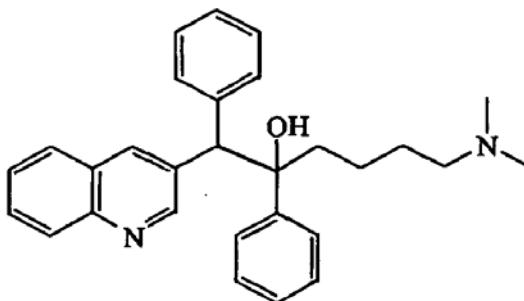
40

Ejemplo B15**Preparación de los compuestos 72 y 73****Compuesto 72 (dia A)****Compuesto 73 (dia B)**

Se añadió *n*-BuLi 1,6M en hexano (0,0034 mol), gota a gota, a -20 °C a una solución de diisopropilamina (0,0034 mol) en THF (7 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de intermedio 19 (0,0028 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de intermedio 9 (0,0034 mol) en THF (11 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas, luego se vertió en hielo a -30 °C y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,2; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Cada fracción se cristalizó por separado en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,2 g de compuesto 72 (11 %) (fracción 1, dia A, p.f. 138 °C) y 0,07 g de compuesto 73 (4 %) (fracción 2, dia B, p.f. 116 °C).

Ejemplo B16**Preparación de los compuestos 179 y 180****Compuesto 179 (dia A)****Compuesto 180 (dia B)**

Se calentó una mezcla del intermedio 22 (0,5 g, 9,5 mmol) y *N*-metiletil amina (0,41 ml, 48 mmol, 5 equiv) hasta 135 °C en un microondas (Biotage Initiator 60 exp) durante 12 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua. Se extrajo con EtOAc, seguido por purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 95/5/0,1; Kromasil 5 μm: 95/5; 10 μm). Se obtuvieron dos fracciones: F1: 0,06 g de compuesto 179 (dia A) (11 %) y F2: 0,09 g de compuesto 180 (dia B) (16%).

Ejemplo B17**Preparación de los compuestos 181 y 182****Compuesto 181 (dia A)****Compuesto 182 (dia B)**

Se calienta una mezcla del intermedio 26 (0,068 mmol), dimetilamina (0,069 mmol), Rh(cod)₂BF₄ (0,005 mmol) Ir(cod)₂BF₄ (0,01 mmol), Xantphos (0,02 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (15 ml) bajo CO (7 atm) y H₂ (33 atm) en un autoclave a 100 °C durante 48 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra a vacío. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ y la solución se filtra a través de una columna de Sílice SCX (IST 530-0100-C) para capturar el compuesto. Se lava la columna con CH₂Cl₂/MeOH: 90/10 y el producto se libera con CH₂Cl₂/ NH₃ en MeOH: 70/30. La solución se concentra a vacío y se purifica por HPLC en Fase Inversa con tampón NH₄HCO₃. Rendimiento: 2 isómeros, compuesto 181 (dia A) y compuesto 182 (dia B).

Las Tablas 1 a 8 listan compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que se prepararon de acuerdo con uno de los Ejemplos anteriores (Ej. nº) (siempre que se indique Ej. nº B2 o B3 significa que el compuesto se sintetiza de acuerdo con los protocolos análogos B2a a B2k o B3a-B3b).

Tabla 1

Comp.	Ej. nº	R ¹	R ²	R ⁴	X	Datos físicos y estereoquímica
74	B9	6-Br	H	H	O	(A)
75	B9	6-Br	H	H	O	(B); 153 °C
76	B2	6-Br	H	bencilo	O	(B); 138 °C
34	B5a	H	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 179 °C
24	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(A1); 101 °C; [α] _D ²⁰ = +74,27° (c= 0,3945 % p/v en DMF)
25	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(A2); 96 °C; [α] _D ²⁰ = -72,4° (c= 0,337 % p/v en DMF)
23	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(B2); 169 °C; [α] _D ²⁰ = -61,42° (c= 0,4705 % p/v en DMF)
4	B1	6-Br	H	CH ₃	S	(B); 178 °C
5	B2a	6-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 96 °C
6	B2a	6-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 164 °C
27	B3a	5-Br OCH ₃		CH ₃	O	(B); 180 °C
31	B4a	7-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 174 °C
7	B2a	6-Br	Br	CH ₃	O	(A); 100 °C
35	B5a	H	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 150 °C
39	B6	6-[2-furanilo]	H	CH ₃	O	(A); 108 °C

38	B6	6-[2-furanilo]	H	CH ₃	O	(B); 182 °C
8	B2a	6-Br	Br	CH ₃	O	(B); 169 °C
22	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(B1); 166 °C; $[\alpha]_D^{20} = +64,46^\circ$ (c = 0,4995 % p/v en DMF)
40	B7	6-fenilo	H	CH ₃	O	(A)
41	B7	6-fenilo	H	CH ₃	O	(B); 90 °C
26	B3a	5-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 164 °C
3	B1	6-Br	H	CH ₃	S	(A); 163 °C
30	B4a	7-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 160 °C
36	B5b	H	H	CH ₃	O	(A); 105 °C
37	B5c	H	H	CH ₃	O	(B)
33	B4b	7-Br	H	CH ₃	O	(B); 198 °C
32	B4b	7-Br	H	CH ₃	O	(A)
28	B3b	5-Br	H	CH ₃	O	(A); 170 °C
29	B3b	5-Br	H	CH ₃	O	(B); 173 °C
17	B2f	6-Br	H	CH ₃	O	(A); 170 °C
18	B2f	6-Br	H	CH ₃	O	(B); 145 °C
77	B3	7-CH ₃	H	CH ₃	O	(A2)
78	B3	7-CH ₃	H	CH ₃	O	(A1)
79	B3	6-Cl	H	CH ₃	O	(A)
55	B10	6-CH ₂ OH	H	CH ₃	O	(B); 174 °C
80	B3	7-Br, 8-CH ₃	H	CH ₃	O	(A); 190,1 °C
81	B3	7-Br, 8-CH ₃	H	CH ₃	O	(B); 195,1 °C

Tabla 2

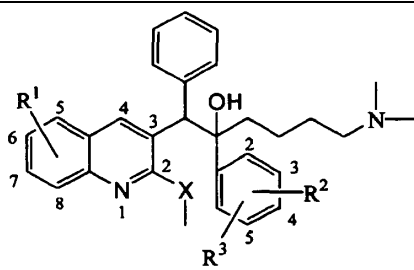
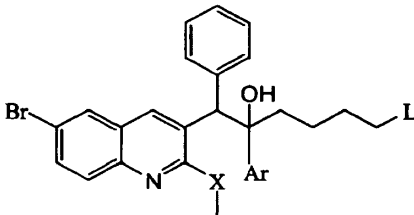
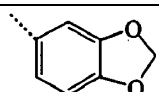
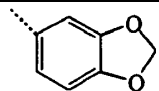
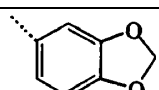
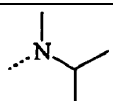
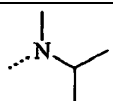
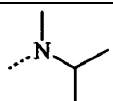
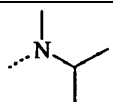
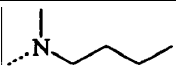
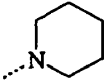
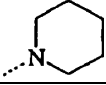
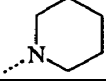
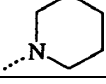
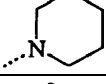
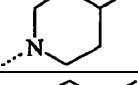
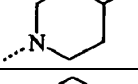
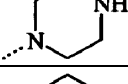
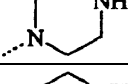
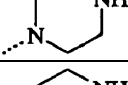
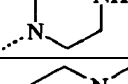
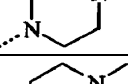
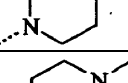
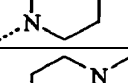
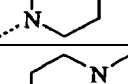
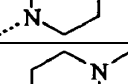
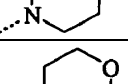
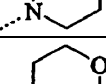
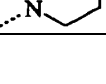
 The chemical structure shows a pyridine ring with positions 1 through 8 labeled. Position 1 is the nitrogen atom. Position 2 has a substituent X. Position 3 has a phenyl group and a hydroxyl group. Position 4 has a substituent R². Position 5 has a substituent R³. Position 6 has a substituent R¹. Position 7 has a substituent R¹. Position 8 has a substituent R¹. The pyridine ring is connected to a side chain that includes a hydroxyl group and a dimethylamino group.						
Comp. nº	Ej. nº	R ¹	R ²	R ³	X	Datos físicos y estereoquímica
2	B1	6-Br	H	H	S	(B); 155 °C
1	B1	6-Br	H	H	S	(A)
43	B8	6-[3-piridinilo]	H	H	O	(A); 192 °C
42	B8	6-[3-piramidinilo]	H	H	O	(B); 203 °C
82	B6	6-[2-furanilo]	H	H	O	(A)
83	B6	6-[2-furanilo]	H	H	O	(B)
84	B2	6-Br	3-F	H	O	(A); 145 °C
11	B2c	6-Br	3-F	5-F	O	(A); 157 °C
12	B2c	6-Br	3-F	5-F	O	(B); 175 °C
14	B2d	6-Br	2-F	5-F	O	(B); 157 °C
13	B2d	6-Br	2-F	5-F	O	(A); 166 °C
20	B2h	6-Br	H	H	O	(A); 130 °C
21	B2h	6-Br	H	H	O	(B); 170 °C

Tabla 3

					
Comp. nº	Ej.	X	Ar	L	Datos físicos y estereoquímica
53	B9	O	fenilo	NH(CH ₃)	(A); 121 °C
85	B2	O	2-naftalenilo	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 131 °C
86	B2	O	2-naftalenilo	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B)
9	B2b	O		N(CH ₃) ₂	(A); 98 °C
10	B2b	O		N(CH ₃) ₂	(B); 110 °C
15	B2e	O	3-piridinilo	N(CH ₃) ₂	(A); 150 °C
16	B2e	O	3-piridinilo	N(CH ₃) ₂	(B); 98 °C
19	B2g	O	1-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A)
87	B1	S		N(CH ₃) ₂	(B); 172 °C
88	B2	O	fenilo		(A1); [α] _D ²⁰ = +58,56° (c = 0,5225 % p/v en DMF)
89	B2	O	fenilo		(A2); [α] _D ²⁰ = -59,44° (c = 0,5165 % p/v en DMF)
90	B2	O	fenilo		(B1); 128 °C; [α] _D ²⁰ = +153,79° (c = 0,5345 % p/v en DMF)
91	B2	O	fenilo		(B2); 127 °C; [α] _D ²⁰ = -153,54 ° (c = 0,5015 % p/v en DMF)
92	B2	O	fenilo		(A)
93	B2	O	fenilo		(A)
94	B2	O	fenilo		(A); 129 °C
95	B2	O	fenilo		(B); 166 °C
96	B2	O	2-naftalenilo		(B)

97	B2	O	4-metoxifenilo		(A)
98	B2	O	fenilo		(A1); $[\alpha]_D^{20} = +60,25^\circ$ (c = 0,649 % p/v en DMF)
99	B2	O	fenilo		(A2); $[\alpha]_D^{20} = -57,81^\circ$ (c = 0,5795 % p/v en DMF)
100	B2	O	fenilo		(B1); 167 °C; $[\alpha]_D^{20} = +151,38^\circ$ (c = 0,652 % p/v en DMF)
101	B2	O	fenilo		(B2); 168 °C; $[\alpha]_D^{20} = -151,39^\circ$ (c = 0,7015% p/v en DMF)
102	B2	O	2-naftalenilo		(A)
103	B2	O	2-naftalenilo		(B)
104	B9	O	fenilo		(A)
105	B9	O	fenilo		(B)
106	B21	O	2-naftalenilo		(A)
107	B21	O	2-naftalenilo		(B)
108	B2	O	fenilo		(A1)
109	B2	O	fenilo		(A2)
110	B2	O	fenilo		(B1)
111	B2	O	fenilo		(B2)
112	B2	O	2-naftalenilo		(B1)
113	B2	O	2-naftalenilo		(A1)
114	B2	O	fenilo		(A1)
115	B2	O	fenilo		(A2)

116	B2	O	fenilo		(B2)
60	B2.j	O	fenilo		(A)
61	B2.j	O	fenilo		(B)
179	B16	O	fenilo		(A)
180	B16	O	fenilo		(B)

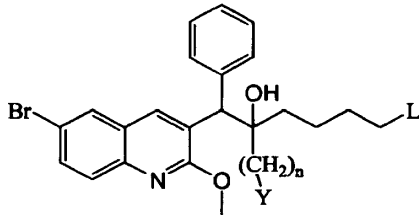
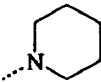
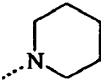
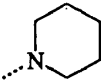
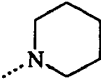
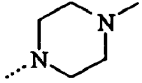
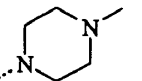
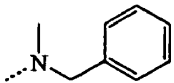
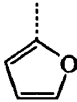
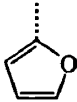
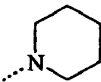
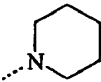
Tabla 4

Comp. nº	Ej. nº	Ar	L	Datos físicos y estereoquímica
68	B14.a	4-fluorofenilo	NH(CH ₃)	(A); 188 °C
69	B14.a	4-fluorofenilo	NH(CH ₃)	(B); 204 °C
67	B13.a	4-fluorofenilo		(A+B)
44	*	fenilo	N(CH ₃) ₂	(A); 150 °C
45	*	fenilo	N(CH ₃) ₂	(B); 220 °C
46	**	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A); 229 °C
47	**	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B); 214 °C
48	**	2-naftalenilo	pirrolidinilo	(A); 227 °C
49	**	2-naftalenilo	pirrolidinilo	(B); 222 °C
50	**	1-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A); 187 °C
51	**	2-naftalenilo	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90 °C
52	**	2-naftalenilo	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202 °C

* Estos compuestos se prepararon como se describe en el documento WO2004/011436 de acuerdo con el Ejemplo B1.

** Estos compuestos se prepararon como se describe en el documento WO2004/011436 de acuerdo con el Ejemplo B7.

Tabla 5

					
Comp. nº	Ej. nº	n	Y	L	Datos físicos, sal y estereoquímica
117	B15	1	isopropilo	N(CH ₃) ₂	(A); 122 °C
118	B15	1	isopropilo	N(CH ₃) ₂	(B); 112 °C
119	B15	2	isopropilo	N(CH ₃) ₂	(A); 127 °C
120	B15	2	isopropilo	N(CH ₃) ₂	(B); 116 °C
121	B15	1	isopropilo		(A); 107 °C
122	B15	1	isopropilo		(B); 118 °C
123	B15	2	isopropilo		(A); 104 °C
124	B15	2	isopropilo		(B); 100 °C
125	B15	2	ciclohexilo		(A); 118 °C
126	B15	2	ciclohexilo		(B)
127	B15	1	fenilo	N(CH ₃) ₂	(A)
128	B15	1	fenilo	N(CH ₃) ₂	(B); 122 °C
70	314.b	2	fenilo	NH(CH ₃)	(A); 130 °C
71	B14.b	2	fenilo	NH(CH ₃)	(B); 140 °C
54	B13.b	2	fenilo		(A+B)
129	B15	2		N(CH ₃) ₂	(A); 96 °C
130	B15	2		N(CH ₃) ₂	(s); 158 °C
131	B15	2	fenilo	N(CH ₃) ₂	(A); 108 °C
132	B15	2	fenilo	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A)
133	B15	2	fenilo		(A); 210 °C; sal HCl
134	B15	2	fenilo		(B)

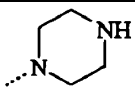
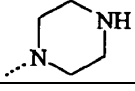
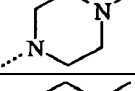
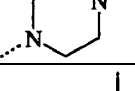
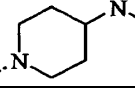
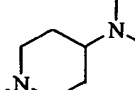
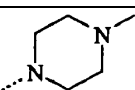
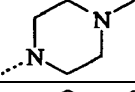
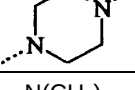
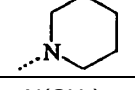
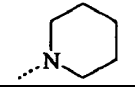
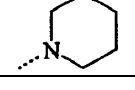
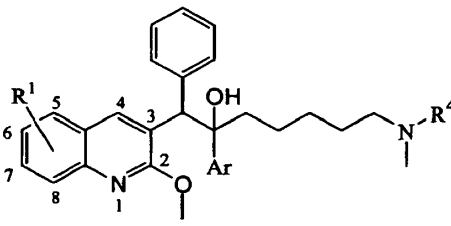
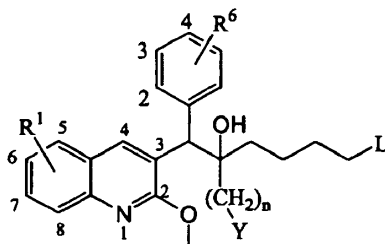
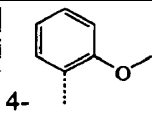
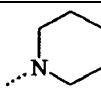
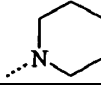
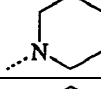
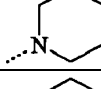
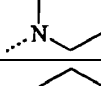
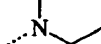
135	B14.b	2	fenilo		(A)
136	B14.b	2	fenilo		(B)
137	B15	2	fenilo		(A); 132 °C
138	B15	2	fenilo		(B); 146 °C
139	B15	2	fenilo		(A); 150 °C
140	B15	2	fenilo		(B); 146 °C
141	B15	2	4-metilfenilo		(A);
72	B15	2	1-naftalenilo	$N(CH_2CH_3)_2$	(A); 138 °C
73	B15	2	1-naftalenilo	$N(CH_2CH_3)_2$	(B); 116 °C
142	B15	2	1-naftalenilo		(A); 142 °C
143	B15	2	1-naftalenilo		(B); 110 °C
144	B15	3	fenilo	$N(CH_3)_2$	(A); 136 °C
145	B15	3	fenilo	$N(CH_3)_2$	(B); 144 °C
146	B15	3	fenilo		(A)
147	B15	4	fenilo	$N(CH_3)_2$	(B); 112 °C
148	B15	4	fenilo		(A); 180 °C
149	B15	4	fenilo		(B); 110 °C

Tabla 6

					
Comp. nº	Ej. nº	R ¹	R ⁴	Ar	Datos físicos, sal/puntos de fusión y estereoquímica
150	B9	6-CH ₃	H	fenilo	(A)
151	B9	6-CH ₃	H	fenilo	(B); 172 °C

152	B12	6-CH ₃	CH ₃	fenilo	(A)
153	B12	6-CH ₃	CH ₃	fenilo	(B); 123 °C
154	B12	6-Br	CH ₃	fenilo	(A); 125 °C
155	B12	6-Br	CH ₃	fenilo	(B); 140 °C
58	B12	6-Br	CH ₃	2-naftalenilo	(A)
59	B12	6-Br	CH ₃	2-naftalenilo	(B); 132 °C

Tabla 7

Comp. nº	Ej. nº	n	R ¹	R ⁶	Y	L	Datos físicos y estereoquímica
156	B11	0	H		2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A)
157	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A)
158	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B2)
62	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A+B)
64	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A2)
63	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A1)
65	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B1)
66	B2.k	0	H	4-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B2)
159	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B1)
160	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B2)
161	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A1)
162	B2k	0	H	3-Br	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A2)
163	B3	0	6-Br	3-Cl	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B1)
164	B3	0	6-Br	4-Cl	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B2)
165	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	fenilo		(A); 115 °C
166	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	fenilo		(B); 163 °C
167	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	4-metilofenilo		(A)
168	B3	0	6-Br	4-CH ₃	4-metoxifenilo		(A); 142 °C
169	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	4-metoxifenilo		(A); 131 °C
170	B3	0	6-Br	4-Cl	fenilo		(A)

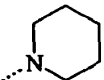
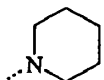
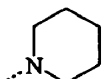
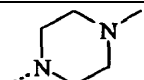
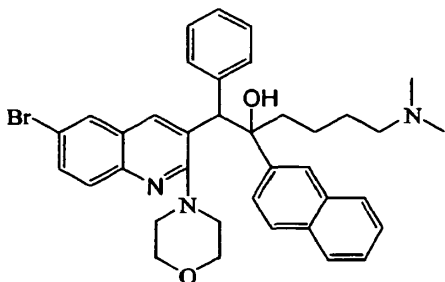
171	B3	0	6-Br	4-Cl	4-metilfenilo		(A); 158 °C
172	B3	0	6-Br	3-Cl, 4-Cl	fenilo		(A); 159 °C
173	B3	0	6-Br	3-Cl, 4-Cl	fenilo		(B); 147 °C
174	B15	2	6-Br	4-Cl	ciclohexilo		(B)
56	B11	0	H	4-fenilo	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(A)
57	B11	0	H	4-fenilo	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B)
175	B11	0	H	4-fenilo	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B1)
176	B11	0	H	4-fenilo	2-naftalenilo	N(CH ₃) ₂	(B2)

Tabla 8

		
Comp. nº	Ej. nº	Datos físicos y estereoquímica
177	B1	(A)
178	B1	(B); 137 °C

PARTE ANALÍTICA

La masa de algunos compuestos de la presente invención se registró con CLEM (espectrometría de masas de cromatografía líquida). Los procedimientos usados según se describe anteriormente y la Rt y los picos principales se enumeran en la tabla 9 más adelante.

Procedimiento general A

El gradiente de HPLC se suministró por un sistema de Alliance HT 2795 (Waters) que consiste en una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador y un detector DAD. El flujo a partir de la columna se dividió para el detector de EM. Los detectores de EM se configuraron con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje de aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura fuente se mantuvo a 100 °C en el LCT (espectrómetro de masas de pulverización-Z de dispersión de Waters) y 3,15 kV y 110 °C en el ZQ (espectrómetro de masas de pulverización-Z cuadripolar simple de Waters). El nitrógeno se usó como el gas nebulizador. Los datos de adquisición interpretaron con un sistema de datos Micromass MassLynx-Openlynx de Waters.

Procedimiento general B

El gradiente de HPLC se suministró por un sistema de Alliance HT 2790 (Waters) que consiste en una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (fijado a 40 °C) y un detector DAD. El flujo a partir de la columna se dividió para el detector de EM. Los detectores de EM se configuraron con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de aguja capilar fue 3 kV y la temperatura de fuente se mantuvo a 140 °C. El nitrógeno se usó como el gas nebulizador. Los datos de adquisición se interpretaron con un sistema de datos Micromass MassLynx-Openlynx de Waters.

CLEM - procedimiento 1

Además de procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC en fase reversa en una columna C18 de Kromasil (5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Tres fases móviles (fase móvil A: 7 mM de acetato de amonio al 100 %; fase móvil B: acetonitrilo al 100 %; fase móvil C: ácido fórmico al 0,2 % + agua ultra-pura al 99,8 %) se emplearon para hacer funcionar una condición de gradiente de A al 30 %, B al 40 % y C al 30 % (mantenido durante 1 minuto) a B al 100 % en 4 minutos, B al 100 % durante 5 minutos y se reequilibraron con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 5 µl.

El voltaje de cono fue 20 V para modo de ionización positiva. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 900 en 0,8 segundos usando un retraso de interesaneo de 0,08 segundos.

CLEM - procedimiento 2

Además de procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC en fase reversa en una columna C18 de Sunfire (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal inicial de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 6,5 mM de acetato de amonio al 35 % + acetonitrilo al 30 % + ácido fórmico al 35 % (2 ml/l); fase móvil B: acetonitrilo al 100 %) se emplearon para hacer funcionar una condición de gradiente desde A al 100 % (mantenida durante 1 minuto) hasta B al 100 % en 4 minutos, mantenida B al 100 % a un caudal de 1,2 ml/min durante 4 minutos y se reequilibraron con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono fue 20 V para modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0,4 segundos usando un retraso de interesaneo de 0,3 segundos.

CLEM - procedimiento 3

Además de procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC en fase reversa en una columna C18 de Sunfire (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal inicial de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 6,5 mM de acetato de amonio al 25 % + acetonitrilo al 50 % + ácido fórmico al +25 % (2 ml/l); fase móvil B: acetonitrilo al 100 %) se emplearon para hacer funcionar una condición de gradiente desde A al 100 % (mantenida durante 1 minuto) hasta B al 100 % en 4 minutos, mantenida B al 100 % a un caudal de 1,2 ml/min durante 4 minutos y se reequilibraron con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono fue 20 V para modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0,4 segundos usando un retraso de interesaneo de 0,3 segundos.

CLEM - procedimiento 4

Además de procedimiento general B: se llevó a cabo HPLC en fase reversa en una columna C18 de Xterra (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: metanol al 70 % + H₂O al 30 %; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en H₂O/metanol 95/5) se emplearon para hacer funcionar una condición de gradiente desde B al 100 % hasta B al 5 % + A al 95 % en 12 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización positiva y 20 V para modo de ionización negativa.

CLEM - procedimiento 5

Además de procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC en fase reversa en una columna C18 de Kromasil (5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Tres fases móviles (fase móvil A: 7 mM de acetato de amonio al 100 %; fase móvil B: acetonitrilo al 100 %; fase móvil C: ácido fórmico al 0,2 % + agua ultra-pura al 99,8 %) se emplearon para hacer funcionar una condición de gradiente de A al 30 %, B al 40 % y C al 30 % (mantenido durante 1 minuto) a B al 100 % en 4 minutos, B al 100 % durante 5 minutos y se reequilibraron con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 5 µl.

El voltaje de cono fue 20 V para modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 900 en 0,8 segundos usando un retraso de interesaneo de 0,08 segundos.

CLEM - procedimiento 6

Además de procedimiento general B: se llevó a cabo HPLC en fase reversa en una columna C18 de YMC-Pack ODS-AQ (4,6 x 150 mm) con un caudal de 2,6 ml/min. Se usó un funcionamiento de gradiente desde agua al 95 % y acetonitrilo al 5 % hasta acetonitrilo al 95 % en 6,80 minutos.

CLEM - procedimiento 7

Además de procedimiento general B: se llevó a cabo HPLC en fase reversa en una columna C18 de YMC-Pack ODS-AQ (4,6 x 150 mm) con un caudal de 2,6 ml/min. Se usó un funcionamiento de gradiente desde agua al 95 % y acetonitrilo al 5 % hasta acetonitrilo al 95 % en 9,3 minutos.

Tabla 9: Resultados de CLEM (tiempo de retención Tr (minutos) y peso molecular como el MH⁺)

Compuesto n°	Tr	Pico principal de CLEM (MH ⁺)	Procedimiento de CLEM
1	6,40	549	1
19	6,17	583	1
37	5,37	505	1
33	6,58	583	1
28	6,4	583	1
29	6,23	583	1
15	4,02	534	2
16	4,09	534	2
32	3,87	583	3
40	4,46	581	3
74	6,26	569	1
77	10,16	519	4
78	10,19	519	4
79	4,175	540	7
82	3,67	521	3
83	3,27	521	3
86	4,35	611	3
88	5,74	561	5
89	5,74	561	5
92	3,41	577	6
93	4,396	560	7
96	3,43	625	6
97	5,08	603	2
98	5,05	573	2
99	5,07	573	2
102	8,28	637	4
103	8,25	637	4
104	5,9	574	1
105	5,7	574	1
106	2,84	624	3
107	2,65	624	3
108	9,29	588	4
109	9,29	588	4
110	9,1	588	4
111	9,1	588	4
112	9,54	638	4
113	9,58	638	4
114	9,24	575	4
115	9,26	575	4
116	9,07	575	4
61	4,45	610	7
126	4,25	622	3

127	5	547	2
132	6,57	589	1
134	4,22	601	3
135	6,1	602	1
136	6,38	602	1
146	5,32	615	2
150	6,26	533	1
152	5,73	483	1
58	5,31	597	2
156	4,39	611	7
157	4,219	614	7
158	5,3	613	4
64	10,58	583	4
63	10,59	583	4
65	10,21	583	4
66	10,21	583	4
159	10,12	583	4
160	10,15	583	4
161	10,43	583	4
162	10,4	583	4
163	8,32	617	4
164	8,41	617	4
167	5,05	617	2
170	5,35	607	2
174	5,8	656	2
56	4,331	581	7
57	4,389	581	7
175	10,62	581	4
176	10,61	581	4
177	3,3	638	3
60	4,7	611	7

PARTE FARMACOLÓGICA

Preparación de suspensiones bacterianas para realización de pruebas de susceptibilidad:

Las bacterias usadas en este estudio se cultivaron durante toda una noche en matraces conteniendo 100 ml de caldo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson - n.º de cat. 275730) en agua desionizada estéril, con agitación, a 37 °C. Se almacenaron reservas (0,5 ml/tubo) a -70 °C hasta usar. Las valoraciones de bacterias se llevaron a cabo en placas de microvaloración y se determinaron unidades formadoras de colonias (UFC). En general, se usó un nivel de inóculo de aproximadamente 100 UFC para poner a prueba susceptibilidad.

Realización de pruebas de susceptibilidad antibacteriana: Determinación de CI_{90}

Ensayo de placa de microvaloración

Se cargaron placas de microvaloración de plástico de 96 pocillos estériles, de fondo plano con 180 µl de agua desionizada estéril, suplementada con BSA al 0,25 %. Subsiguientemente, las soluciones de reserva (7,8 x concentración de prueba final) de compuestos se añadieron en volúmenes de 45 µl en columna 2. Se hicieron diluciones de cinco veces seriadas (45 µl en 180 µl) directamente en las placas de microvaloración desde la columna 2 hasta alcanzar la columna 11. Las muestras control no trazadas con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo se

incluyeron en cada placa de microvaloración. Dependiendo del tipo de bacterias, aproximadamente 10 a 60 UFC por inóculo bacteriano (100 TCID₅₀), en un volumen de 100 µl en 2,8 x medio de caldo de Mueller-Hinton, se añadió a las varillas A a H, salvo columna 12. El mismo volumen de medio de caldo sin inóculo se añadió a la columna 12 en varillas A a H. Los cultivos se incubaron a 37 °C durante 24 horas en una atmósfera normal (incubados con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, un día después de inoculación, el crecimiento bacteriano se cuantificó fluorométricamente. Por lo tanto resazurina (0,6 mg/ml) se añadió en un volumen de 20 µl a todos los pocillos 3 horas después de inoculación y las placas se reincubaron durante toda una noche. Un cambio en el color de azul a rosa indicó el crecimiento de bacterias. La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por computadora (Cytofluor Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y a una longitud de onda de emisión de 590 nm. La inhibición de crecimiento % lograda por los compuestos se calculó de acuerdo con los procedimientos estándar. La CI₉₀ (se expresó en µg/ml) se definió como la concentración inhibidora al 90 % para crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en Tabla 10 siguiente.

Procedimiento de dilución en agar.

Valores de MIC₉₉ (la concentración mínima de obtener inhibición del 99 % de crecimiento bacteriano) se pueden determinar llevando a cabo el procedimiento de dilución en agar estándar de acuerdo con los estándares de NCCLS* en el que los medios usados incluyen agar Mueller-Hinton.

* Instituto estándar de laboratorio clínico. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard -sexta edición.

Ensayos de tiempo para matar

Se puede determinar actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos en un ensayo de tiempo de matar usando el procedimiento de microdilución de caldo*. En un ensayo de tiempo de matar en *Staphylococcus aureus* y en *S. aureus* resistentes a la metilina (MRSA), el inóculo de partida de *S. aureus* y MRSA es 10⁶ UFC/ml en caldo de Muller Hinton. Los compuestos antibacterianos se usan a la concentración de 0,1 a 10 veces la MIC (es decir CI₉₀ según se determina en ensayo de placa de microvaloración). Los pocillos que no reciben ningún agente antibacteriano constituyen el control de crecimiento en cultivo. Las placas que contienen el microorganismo y los compuestos de prueba se incubaron a 37 °C. Después de 0, 4, 24 y 48 horas de incubación las muestras se retiraron para determinación de cuentas viables por dilución seriada (10⁻¹ a 10⁻⁶) en PBS estéril y se plaquearon (200 µl) en agar Mueller Hinton. Las placas se incubaron a 37 °C durante 24 horas y el número de colonias se determinó. Las curvas de matanza se pueden construir trazando el log₁₀UFC por ml frente al tiempo. Un efecto bactericida se define comúnmente como decrecimiento de 3-log₁₀ en número de UFC por ml según se compara con inóculo no tratado. El efecto remanente de potencial de los fármacos se retiró por diluciones seriadas y se contaron las colonias a la dilución más alta usada para plaquar. No se observó ningún efecto remanente a la dilución de 10⁻² usada para plaquar. Esto dio como resultado límite de detección 5 X 10⁵ UFC/ml o < 2,7 log UFC/ml.

* Zurenko, G.E. y col. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 (1996).

Resultados

Un ensayo de tiempo para matar se llevó a cabo con compuesto 18 y el fármaco de control ciprofloxacina. El compuesto 18 demostró actividad bactericida sobre *S. aureus*, como hizo el antibiótico de control ciprofloxacina. Se observaron actividades bacterianas a 1 y 10 veces MIC₉₀ (1 y 10 X MIC equivalen a 12 y 120 µg/ml para compuesto 18). A 0,1 veces la MIC, las muestras tratadas siguieron al control en crecimiento.

También para MRSA, el compuesto 18 demostró actividad bactericida marcada según se compara con ciprofloxacina para la que estas cepas han desarrollado resistencia. MRSA es resistente no solamente a metilina sino también a fluoroquinolonas como ciprofloxacina y no se observó ningún efecto bactericida usando este fármaco.

Determinación de niveles de ATP celular

Con el fin de analizar el cambio en la concentración de ATP celular total (usando kit de bioluminiscencia de ATP, Roche), se llevaron a cabo ensayos cultivando un cultivo de reserva de *S. aureus* (ATCC29213) en matraces de Mueller Hinton 100 ml y se incubaron en un agitador-incubador durante 24 horas a 37 °C (300 rpm). Medir DO₄₀₅ nm y calcular las UFC/ml. Diluir los cultivos a 1 x 10⁶ UFC/ml (concentración final para medida de ATP: 1 x 10⁵ UFC/100 µl por pocillo) y añadir compuesto de prueba a 0,1 a 10 veces la MIC (es decir CI₉₀ según se determina en ensayo de placas de microvaloración). Incubar estos tubos durante 0, 30 y 60 minutos a 300 rpm y 37 °C. Usar 0,6 ml de suspensión bacteriana a partir de los tubos de tapa a presión y añadir a nuevos tubos eppendorf de 2 ml. Añadir 0,6 ml de reactivo de lisis celular (Kit de Roche), agitar a velocidad máxima durante 5 minutos a temperatura ambiente. Enfriar en hielo. Dejar calentar el luminómetro hasta 30 °C (Luminoskan Ascent Labsystems con inyectora). Cargar una columna (= 6 pocillos) con 100 µl de la misma muestra. Añadir 100 µl de reactivo luciferasa a cada pocillo

ES 2 393 203 T3

usando el sistema de inyectora. Medir la luminiscencia durante 1 segundo.

Tabla 10: Valores de CI_{90} ($\mu\text{g/ml}$) determinados de acuerdo con el ensayo de placa de microvaloración.

Comp. N°.	IC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
34			8,5		2,7		1,9	8,5		3,8	10,7
2	43,7		43,7	43,7	43,7		21,9	8,7		43,7	43,7
17	5,2		5,2	5,8	2,3		11,6	4,6	2,3	9,3	10,4
24	1,9		1,9	1,9	1,9		1,9	1,9	0,5	1,9	1,9
25	58,4		4,1	9,3	1,9		2,3	9,3	58,4	1,9	58,4
23	58,4		4,1	36,8	1,9		11,6	46,4	58,4	1,9	58,4
4	9,5		9,5	9,5	1,9		1,9	1,9		1,9	9,5
5	1,9		1,9	1,9	1,9		2,4	1,5		1,9	1,9
6	9,7		9,7	9,7	9,7		4,9	1,9		4,3	9,7
27	48,7		61,4	61,4	9,7		61,4	48,7	61,4	1,9	61,4
31	9,7		10,9	4,3	1,9		9,7	4,3	12,2	1,9	4,3
7	10,5		10,5	10,5	10,5		2,4	10,5		2,1	10,5
35			8,5		8,5		1,7	3,8		2,1	10,7
39							3,6			2,0	4,5
38			7,2		9,1		11,4	9,1		4,5	2,3
8			2,1		5,3		10,5	10,5		2,4	2,6
20	10,6		10,6	13,4	10,6		2,1	4,2	10,6	10,6	10,6
22	58,4		4,1	11,6	4,1		58,4	46,4	46,4	9,3	58,4
40			1,8		1,8		1,8	1,8		7,3	5,2
41	9,2		9,2	9,2	36,6		9,2	9,2		9,2	9,2
26			1,9		1,9		4,3	1,9		1,9	10,9
3							60,0			60,0	
30							21,8			9,7	
18			46,4		23,2		2,9	11,6		46,4	
21	10,6		21,2	10,6	10,6		11,9	10,6	10,6	10,6	10,6
19	14,7		14,7	11,6	14,7		14,7	14,7	14,7	14,7	14,7
44	41,3		26,0	13,1	10,4		11,6	9,2	13,1	10,4	13,1
45	52,0		52,0	41,3	52,0		52,0	52,0	41,3	41,3	41,3
46	57,0		50,8	45,2	12,8		57,0	50,8	50,8	57,0	50,8
47	11,4		25,4	2,3	10,1		5,1	11,4	12,8	57,0	12,8
48	59,6		59,6	23,7	47,3		59,6	47,3	9,4	47,3	9,4
49	59,6		47,3	47,3	53,1		11,9	47,3	59,6	47,3	59,6
50	14,3		57,0	14,3	11,4		14,3	11,4	14,3	45,2	14,3
51	15,0		59,8	15,0	47,5		11,9	13,4	15,0	59,8	15,0
52	15,0		47,5	15,0	11,9		2,4	11,9	15,0	15,0	15,0
163							0,31			1	
164							0,31			1,4	
70			2,18		1,73		0,35	1,73		1,73	10,92
107			1,98		1,98		0,39	1,98		1,98	

ES 2 393 203 T3

103							0,4			1,8	
53			1,64		8,23		0,41	1,64		1,64	9,2
159			1,85		1,85		0,41	1,47		1,85	
75			4,03		2,02		0,9	1,8		2,02	11,36
74			9,03		10,13		0,9	9,03		11,36	
173			2,03		2,03		0,91	0,91		2,03	
158			1,94		0,87		1,22	0,87		0,4	
72							1,61			2,02	2,55
82							1,65			1,65	10,39
83							1,65			1,65	5,21
71			8,68		8,68		1,73	3,88		1,73	10,92
127							1,73			1,73	
128							1,73			1,73	
1			6,92		1,95		1,74	1,74		1,74	12,3
129							1,74			6,19	
123							1,79			2,26	
102			10,11		2,02		1,8	2,02		10,11	
94							1,81			4,06	
77							1,84			1,84	
78							1,84			1,84	
64			1,85		0,46		1,85	1,85		1,85	
66							1,85			1,85	
97							1,91			1,91	
166							1,91			1,91	
165							1,91			3,81	
85							1,93			1,93	12,2
137			9,77		9,77		1,95	1,95		1,95	12,3
121							1,96			8,77	
122							1,96			1,75	11,05
106			1,98		1,98		1,98	1,98		1,98	
141			4,46		4,46		1,99	4,46		1,99	14,12
104							2,04			1,82	12,86
116							2,04			5,76	
99							2,04			1,81	
98							2,04			1,81	
175							2,06			1,84	
176							2,06			1,84	
162							2,07			1,85	
160							2,07			1,85	
161							2,07			1,85	
132							2,09			2,09	11,76
111							2,09			9,33	
80							2,12			1,89	2,38
133							2,13			1,9	12

ES 2 393 203 T3

134							2,13			4,26	12
138			1,74		2,19		2,19	0,87		2,45	12,3
167							2,19			1,95	
96							2,21			4,42	9,88
126							2,21			4,41	5,55
148							2,23			1,99	
149							2,23			1,99	
131							2,24			1,78	11,2
89			11,2		11,2		2,24	8,9		11,2	
124			9		3,58		2,26	9		1,79	
178							2,27			2,02	
95							2,28			10,2	
172							2,28			2,03	
92							2,29			11,48	
105							2,29			2,04	11,46
115							2,29				
117							2,29			9,13	
144			1,82		1,82		2,29	1,82		9,12	
145			9,12		9,12		2,29	5,13		5,76	
56							2,31			1,84	5,81
57							2,31			4,11	2,59
63							2,32			1,85	
65							2,32			1,85	
76							2,34	10,46			
108							2,34			8,31	
87							2,36			1,88	2,36
142							2,37			2,65	2,37
135							2,4			1,91	12,02
136							2,4			1,91	5,37
86							2,43			2,17	2,17
156							2,43			1,93	
168			1,95		1,95		2,46	1,95		2,19	
90							2,51			2,24	
91							2,51			2,24	12,57
169							2,52			4	
112			2,02		2,02		2,54	2,02		2,02	2,54
113							2,54			14,3	
73							2,55			2,02	2,55
79							2,7			2,15	
157							2,74			2,44	
119							4,19			18,72	
177							4,52			4,52	
140							4,56			4,56	2,57
110							4,68			9,33	

ES 2 393 203 T3

81			1,89		9,47		4,75	1,89		9,47	
171							4,94			22,07	
125							4,95			9,87	
139							5,12			4,56	12,86
118							5,14			8,14	
109							5,25			9,33	
61							5,43				
146							5,49			9,76	
130							6,19			8,74	
88							6,3			11,2	
114							7,25				
174							8,27			10,41	
101							9,09			9,09	
147							9,34			9,34	
170			9,64		9,64		9,64	9,64		21,57	
84							9,81			1,74	11
93							9,95			11,16	
120							10,53			8,36	
143							10,57			10,57	
55							10,67			8,47	
100							11,44			9,09	
69			9,3		7,39		1,65	6,59		1,7	
59			1,89		1,89		0,84	2,12		0,8	
152			38,3		38,3		1,5	38,3		7,7	
155							1,7			1,7	
154					8,68		1,75	8,68		1,75	
58							1,9			4,2	
150							2,1			1,9	
151							2,12			1,7	
60							5,4				
68			18,6		8,3		1,9	1,7		8,3	
11			9,0		9,0		9,0	9,0		1,8	11,4
16							8,5			8,5	
42							53,2				
29			46,3		20,7		9,3	20,7		1,9	2,3
37							1,8			2,0	10,1
12							11,4			45,2	
32			1,9		1,9		1,9	1,9		1,9	11,6
13							25,4				
10							10,3			11,5	
43							53,2			21,2	
36							9,0			8,0	
33			46,3		52,0		9,3	46,3		4,1	5,8
14							57,0			14,3	

ES 2 393 203 T3

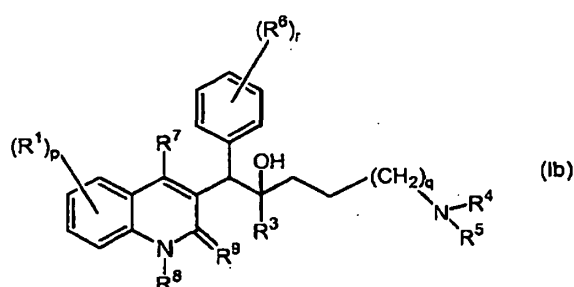
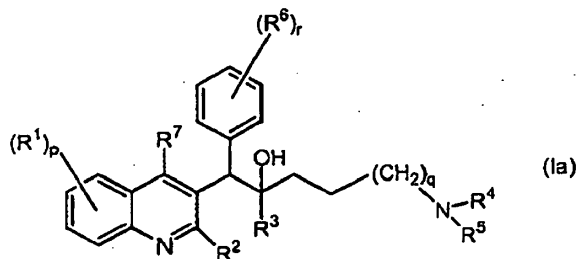
28							58,4			1,9	9,3
15							53,5			53,5	
9							11,5			9,1	
153							7,65			3,8	

BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH significa *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) (un aislado clínico de la Universidad de Antwerp).

ATCC significa cultivo de tejido tipo American.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib):



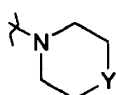
una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo,

en la que:

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

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



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

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

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

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

R^4 y R^5 conjuntamente 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, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo o pirimidinilo;

R^6 es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquilo, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o dos radicales R^6 vecinos pueden tomarse conjuntamente formando un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$;

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

R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

R^8 es hidrógeno o alquilo;

R^9 es oxo; o

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

alquilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi u oxo;

Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;

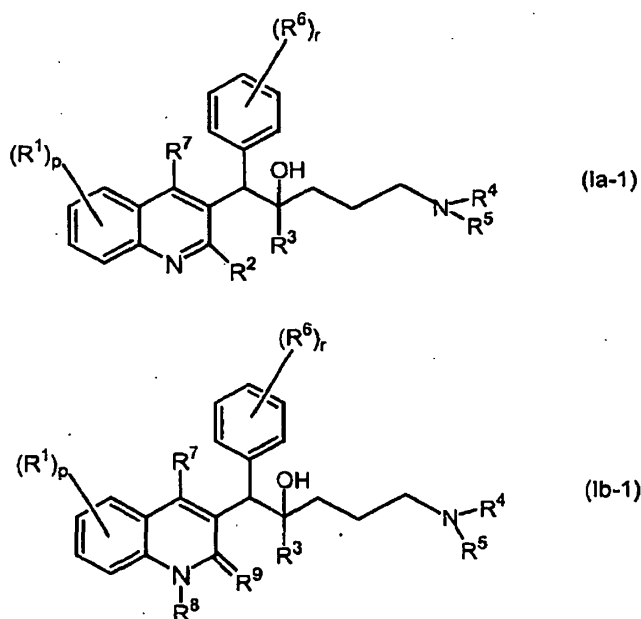
Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo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

halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo; y

haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo;

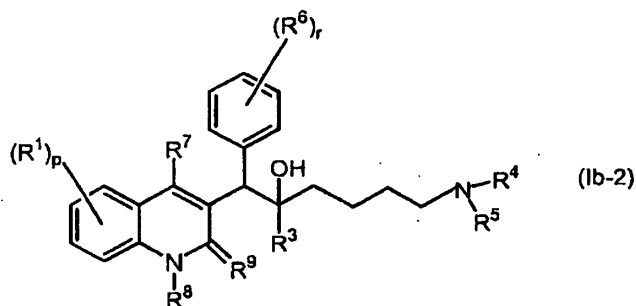
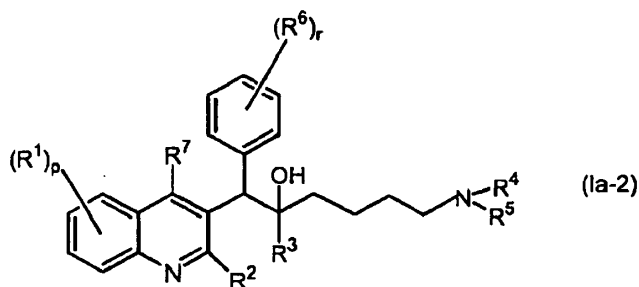
con la condición de que la infección bacteriana sea distinta de una infección micobacteriana.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



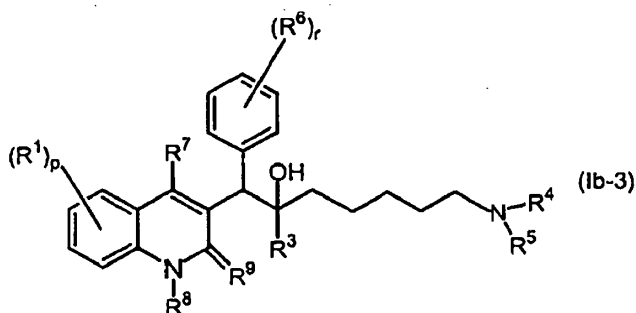
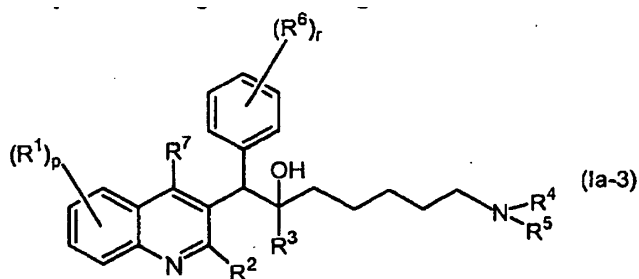
una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

3. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



5 una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

4. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



15 una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹ es hidrógeno, halo, Ar, Het o alquilo.

6. Uso según la reivindicación 5, en el que R¹ es hidrógeno, halo, Ar o Het.

7. Uso según la reivindicación 6, en el que R¹ es halo o Het.

8. Uso según la reivindicación 7, en el que R^1 es halo.

9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que p es igual a 1.

10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^2 es alquiloxi o alquiltio.

11. Uso según la reivindicación 10, en el que R^2 es alquiloxi C_{1-4} .

12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es Ar, Het, Ar-alquilo o Het-alquilo.

13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^3 es alquilo C_{1-4} , naftilo, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo o alquiloxi, piridinilo, benzo[1,3]dioxolilo, $-CH_2-(CH_2)_n-R^{3a}$ en el que R^{3a} es ciclohexilo, fenilo, naftilo o furanilo, estando R^{3a} opcionalmente sustituido con alquilo, y en el que n es 0 o 1.

14. Uso según la reivindicación 13, en el que R^3 es naftilo o fenilo.

15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

16. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R^4 y R^5 conjuntamente, e incluyendo el N al que están unidos, forman un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, amino o mono- o di(alquil)amino.

17. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^6 es hidrógeno o halo.

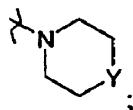
18. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R^6 es hidrógeno.

19. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que r es igual a 1.

20. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^7 es hidrógeno.

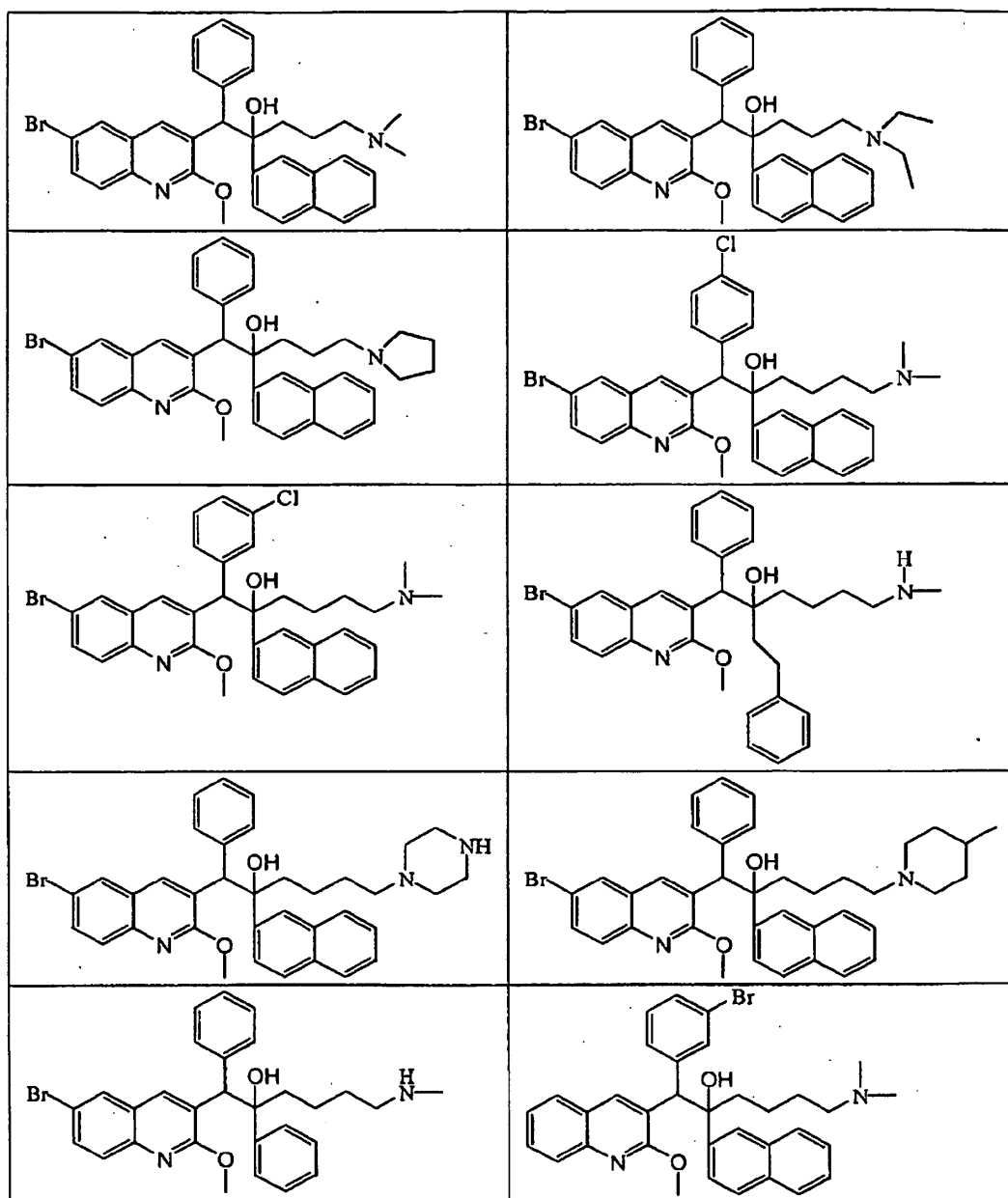
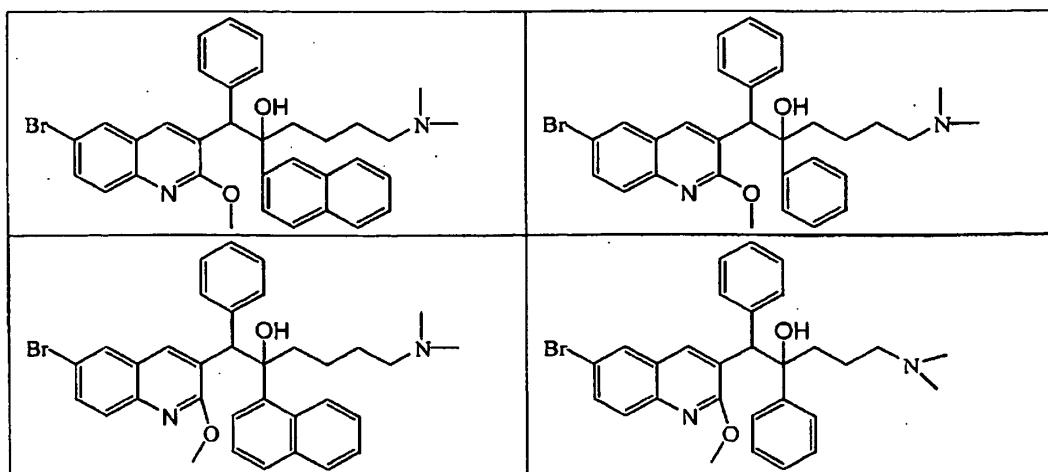
21. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia).

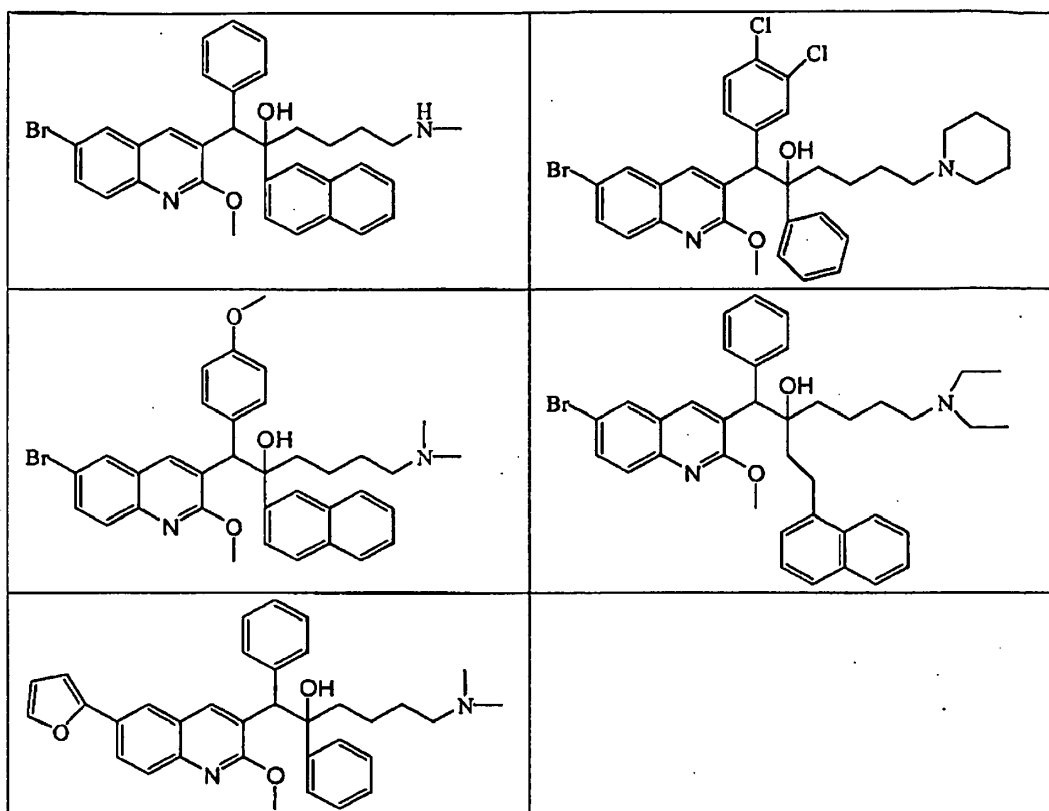
22. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia) en la que R^1 es hidrógeno, halo, alquilo, Ar o Het; p = 1; R^2 es alquiloxi, alquiltio o un radical de fórmula:



R^3 es alquilo, Ar, Het, Ar-alquilo o Het-alquilo; q = 1, 2 o 3; R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo o bencilo; o R^4 y R^5 conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo o mono- o di(alquil)amino; R^6 es hidrógeno, halo, alquilo, alquilo o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo; r es igual a 1 o 2; R^7 es hidrógeno.

23. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:



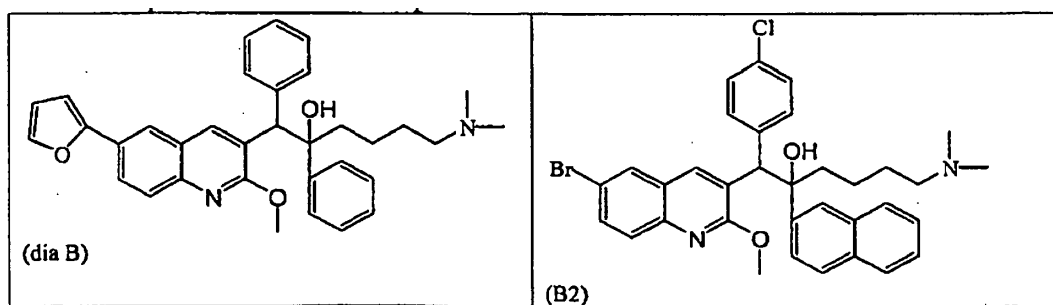


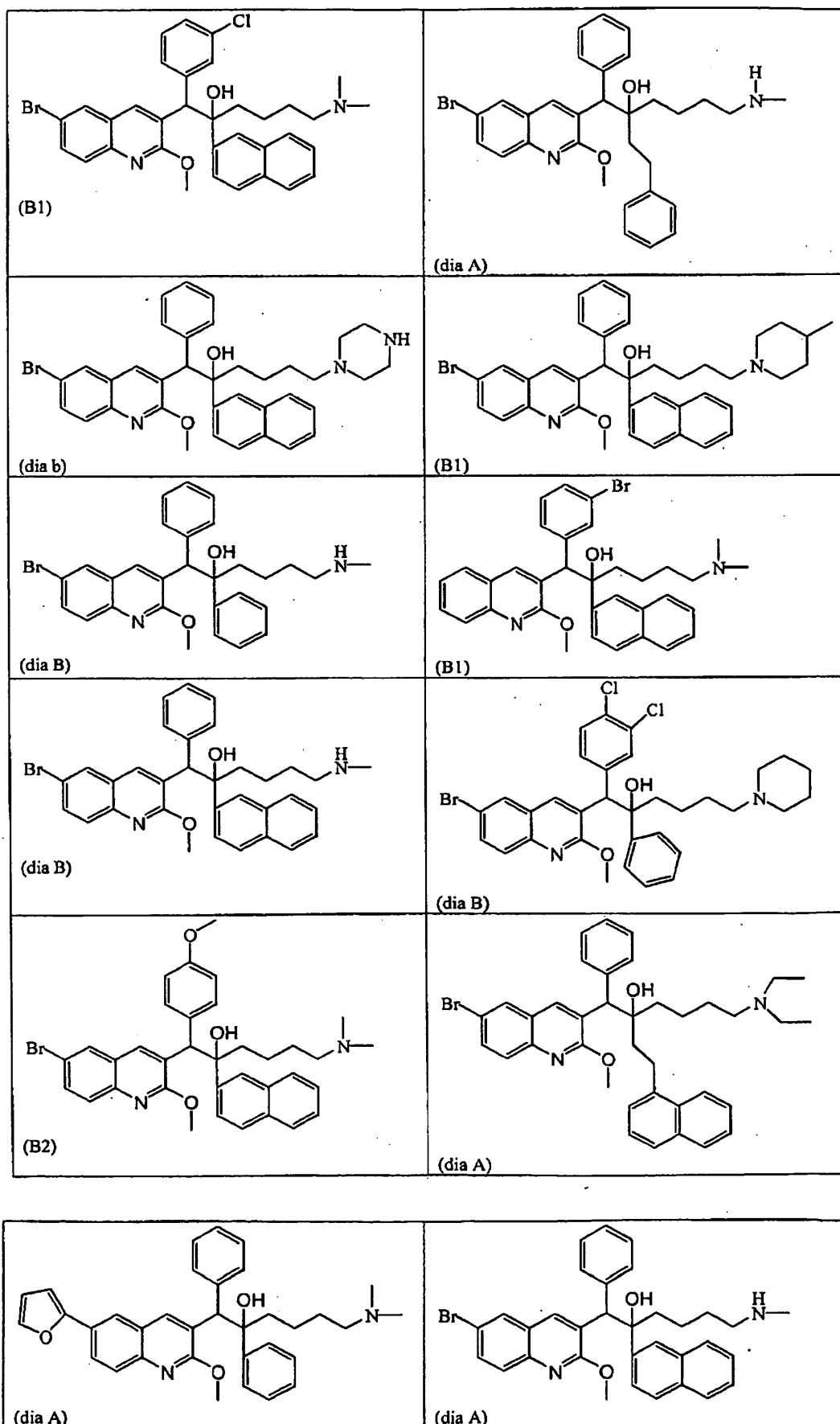
una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

5 24. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la infección bacteriana es una infección por una bacteria gram-positiva.

10 25. Uso según la reivindicación 24, en el que la bacteria gram-positiva es *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*.

26. Un compuesto, en el que el compuesto se selecciona de:





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

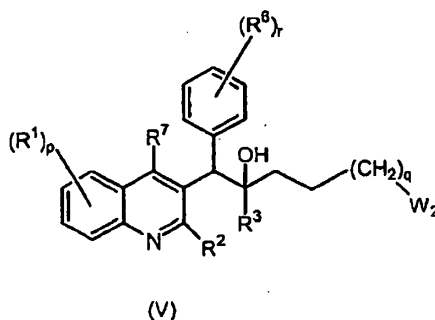
27. Una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y (b) uno o más agentes antibacterianos adicionales con la condición de que el uno o más agentes antibacterianos adicionales sean distintos de agentes antimicobacterianos.

28. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, y (b) uno o más agentes antibacterianos adicionales con la condición de que el uno o más agentes antibacterianos adicionales sean distintos de agentes antimicobacterianos.

29. El uso de una combinación según la reivindicación 27 o de una composición farmacéutica según la reivindicación 28 para el tratamiento de una infección bacteriana.

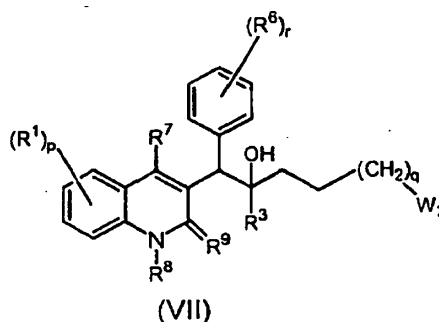
30. Un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, y (b) uno o más agentes antibacterianos adicionales con la condición de que el uno o más agentes antibacterianos adicionales sean distintos de agentes antimicobacterianos, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

31. Un compuesto de fórmula:



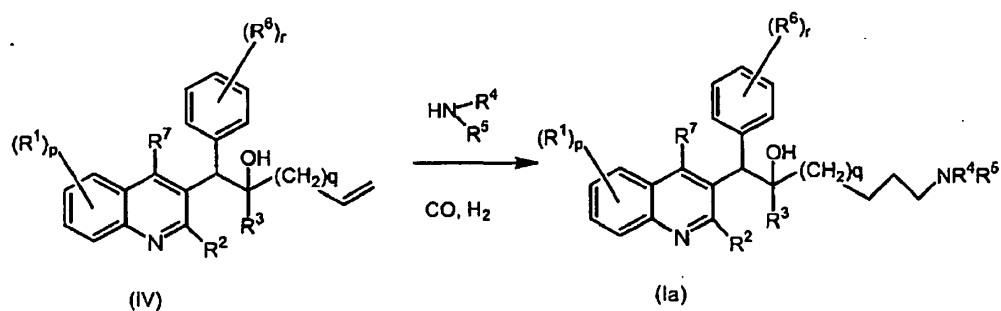
en la que W_2 representa halo, y R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , q , p y r son como se definen en la reivindicación 1.

32. Un compuesto de fórmula:



en la que W_2 representa halo, y R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , q , p y r son como se definen en la reivindicación 1.

33. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ia), caracterizado porque se hace reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con una amina adecuada de fórmula HNR^4R^5 en presencia de CO y H_2 , un catalizador adecuado, opcionalmente un segundo catalizador, un ligando adecuado y un disolvente adecuado



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , p y r son como se definen en la reivindicación 1 y en la que q es 0, 1 o 2.

- 5 34. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y 29, en el que la infección bacteriana es una infección por estafilococos, enterococos o estreptococos.
- 10 35. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y 29, en el que la infección bacteriana es una infección por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), estafilococos negativos a coagulasa resistentes a la meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina o *Enterococcus faecium* multirresistentes.
36. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y 29, en el que la infección bacteriana es una infección por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA).