

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 237**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 215/22</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/47</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 235/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 221/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 215/36</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 215/48</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2003 E 10154018 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **30.03.2011 EP 2301544**

54 Título: **Derivados de quinolina como compuestos intermedios para inhibidores micobacterianos**

30 Prioridad:

**25.07.2002 US 398711 P**

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

**11.02.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, JERÔME, EMILE, GEORGES;  
VENET, MARC, GASTON;  
DECRANE, LAURENCE, FRANÇOISE,  
BERNADETTE;  
VERNIER, DANIEL, FRANK, JEAN y  
CSOKA, IMRE, CHRISTIAN, FRANCIS**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 395 237 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como compuestos intermedios para inhibidores micobacterianos

5 La presente invención se refiere a productos intermedios novedosos, que son útiles para la preparación de derivados de quinolina sustituidos, útiles para el tratamiento de enfermedades micobacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* y *M. marinum*.

10 **Antecedentes de la invención**

*Mycobacterium tuberculosis* es el agente causal de la tuberculosis (TB), una infección grave y potencialmente mortal con distribución mundial. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que más de 8 millones de personas contraen TB cada año, y 2 millones de personas mueren de tuberculosis anualmente. En la última década, los casos de TB han aumentando un 20% mundialmente, con la carga máxima en las comunidades más empobrecidas. Si continúan estas tendencias, la incidencia de la TB aumentará en un 41% en los próximos 20 años. Cincuenta años desde la introducción de una quimioterapia eficaz, la TB sigue siendo después del SIDA la causa infecciosa principal de mortalidad de adultos en todo el mundo. La complicación de la TB epidémica es la ola creciente de cepas resistentes a múltiples fármacos, y la simbiosis letal con el VIH. Las personas que son positivas para el VIH y están infectadas con TB tienen una probabilidad 30 veces mayor de desarrollar TB activa que las personas que son negativas para el VIH y la TB es responsable de la muerte de una de cada tres personas con VIH/SIDA en todo el mundo.

Los enfoques existentes para el tratamiento de la tuberculosis implican todos ellos la combinación de agentes múltiples. Por ejemplo, el régimen recomendado por el Servicio de Salud Pública de los EE.UU. es una combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguido por isoniazida y rifampicina solas durante cuatro meses más. Estos fármacos se continúan durante siete meses adicionales en los pacientes infectados con VIH. Para los pacientes infectados con cepas resistentes a múltiples fármacos de *M. tuberculosis*, agentes tales como etambutol, estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ciprofloxacino y ofloxacino se añaden a las terapias de combinación. No existe ningún agente individual que sea eficaz en el tratamiento clínico de la tuberculosis, ni combinación alguna de agentes que ofrezca la posibilidad de terapia con una duración inferior a seis meses.

Existe una alta necesidad médica de nuevos fármacos que mejoren el tratamiento actual haciendo posibles regímenes que faciliten la aceptación del paciente y el profesional sanitario. Regímenes más cortos y aquellos que requieren menos supervisión son la vía óptima para alcanzar esto. La mayor parte del beneficio del tratamiento se alcanza en los 2 primeros meses, durante la fase intensiva, o bactericida, en la que se administran juntos cuatro fármacos; la carga bacteriana se reduce notablemente, y los pacientes dejan de estar infectados. La fase de continuación de 4 a 6 meses, o fase de esterilización, se requiere para eliminar los bacilos persistentes y minimizar el riesgo de recaída. Un fármaco esterilizante potente que acorte el tratamiento a 2 meses o menos sería extremadamente beneficioso. Son necesarios también fármacos que faciliten la aceptación por requerir una supervisión menos intensiva. Evidentemente, un compuesto que reduzca tanto la duración total del tratamiento como la frecuencia de administración del fármaco proporcionaría el beneficio máximo.

Como factor de complicación de la TB epidémica se encuentra la incidencia creciente de cepas resistentes a múltiples fármacos o MDR-TB. Hasta un cuatro por ciento de todos los casos mundiales se consideran MDR-TB (los que resisten a los fármacos más eficaces del patrón de cuatro fármacos, isoniazida y rifampina). La MDR-TB es letal cuando no se trata y no puede tratarse adecuadamente mediante la terapia convencional, por lo que el tratamiento requiere hasta 2 años de fármacos de "segunda línea". Estos fármacos son a menudo tóxicos, caros y marginalmente eficaces. En ausencia de una terapia eficaz, los pacientes con infección de MDR-TB continúan propagando la enfermedad, produciendo nuevas infecciones con cepas MDR-TB. Existe una alta necesidad médica de un nuevo fármaco con un mecanismo de acción nuevo, que sea probable que demuestre actividad contra las cepas MDR.

El propósito de la presente invención es proporcionar productos intermedios novedosos para preparar compuestos novedosos, en particular derivados de quinolina sustituidos, que tienen la propiedad de inhibir el crecimiento de las micobacterias y útiles por consiguiente para el tratamiento de enfermedades micobacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* y *M. marinum*.

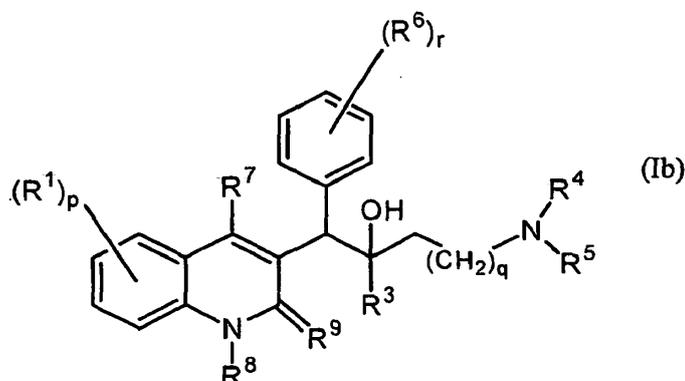
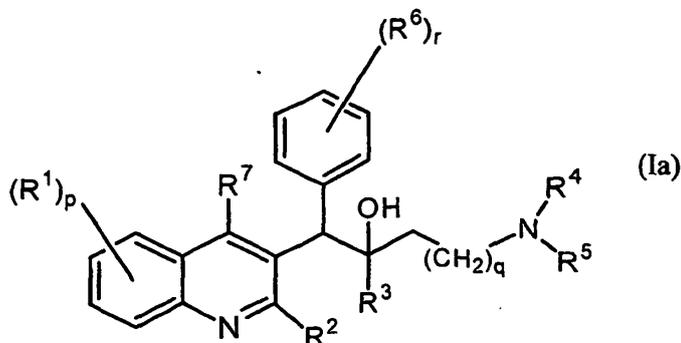
Las quinolinas sustituidas ya se dieron a conocer en el documento US 5.965.572 (Estados Unidos de América) para tratar infecciones resistentes a los antibióticos y en el documento WO 00/34265 para inhibir el crecimiento de microorganismos bacterianos. Ninguna de estas publicaciones da a conocer los derivados de quinolina intermedios novedosos según la presente invención.

65

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a productos intermedios novedosos que pueden ser útiles para preparar derivados de quinolina sustituidos según la fórmula (Ia) o la fórmula (Ib)

5

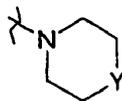


10 las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, en las que:

15  $R^1$  es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquioxilo, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

$p$  es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4;

20  $R^2$  es hidrógeno, hidroxilo, tio, alquioxilo, alquiloalquilo, alquiltio, mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula



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

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

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

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

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

$R^6$  es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquioxilo, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

dos radicales R<sup>6</sup> vecinos pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula =C-C=C=C-;

r es un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

5

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

10

R<sup>9</sup> es oxo; o

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> forman juntos el radical =N-CH=CH-;

15

alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; pudiendo estar cada átomo de carbono sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquiloxilo u oxo;

20

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

25

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; pudiendo estar cada heterociclo monocíclico o bicíclico sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo o alquiloxilo;

30

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

35

haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, pudiendo estar uno o más átomos de carbono sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

40

Los compuestos según la fórmula (Ia) y (Ib) están interrelacionados en el sentido de que, por ejemplo, un compuesto según la fórmula (Ib), con R<sup>9</sup> igual a oxo es el equivalente tautomérico de un compuesto según la fórmula (Ia) con R<sup>2</sup> igual a hidroxilo (tautomería ceto-enólica).

40

### Descripción detallada

45

En el marco de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; pudiendo estar cada átomo de carbono sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquiloxilo u oxo. Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo, o ciclohexilmetilo.

50

55

En el marco de esta solicitud, Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independiente del grupo de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxilo, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo. Preferiblemente, Ar es naftilo o fenilo, sustituido cada uno opcionalmente con uno o dos sustituyentes de halógeno.

55

60

En el marco de esta solicitud, Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; pudiendo estar cada heterociclo monocíclico y bicíclico sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo o alquiloxilo. Preferiblemente, Het es tienilo.

60

65

En el marco de esta solicitud, halógeno es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo, y haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o

65

un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, pudiendo estar uno o más átomos de carbono sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Preferiblemente, halógeno es bromo, fluoro o cloro y preferiblemente, haloalquilo es trifluorometilo.

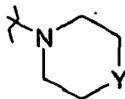
5 Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) en las que:

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

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

10

$R^2$  es hidrógeno, hidroxilo, alquioxilo, alquioxialquioxilo, alquiltio o un radical de fórmula



15 en la que Y es O;

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

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

20

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

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

25

$R^6$  es hidrógeno, halógeno, o alquilo; o

dos radicales  $R^6$  vecinos pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula  $=C-C=C-C-$ ;

30

r es un número entero igual a 1; y

$R^7$  es hidrógeno;

35

$R^8$  es hidrógeno o alquilo;

$R^9$  es oxo; o

40

$R^8$  y  $R^9$  forman juntos un radical  $=N-CH=CH-$ ;

alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; pudiendo estar cada átomo de carbono sustituido opcionalmente con halógeno o hidroxilo;

45

Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de halógeno, haloalquilo, ciano, alquioxilo y morfolinilo;

50

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]-dioxolilo; pudiendo estar cada heterociclo monocíclico y bicíclico sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes de alquilo; y

55

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

Para compuestos según la fórmula (Ia) y (Ib), preferiblemente,  $R^1$  es hidrógeno, halógeno, Ar, alquilo o alquioxilo. Más preferiblemente,  $R^1$  es halógeno. Lo más preferiblemente,  $R^1$  es bromo.

60

Preferiblemente, p es igual a 1.

Preferiblemente,  $R^2$  es hidrógeno, alquioxilo o alquiltio. Más preferiblemente,  $R^2$  es alquioxilo. Lo más

preferiblemente, R<sup>2</sup> es metiloxilo.

5 Preferiblemente, R<sup>3</sup> es naftilo, fenilo o tienilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, siendo dicho sustituyente preferiblemente un halógeno o haloalquilo, siendo lo más preferiblemente un halógeno. Más preferiblemente, R<sup>3</sup> es naftilo o fenilo. Lo más preferiblemente, R<sup>3</sup> es naftilo.

Preferiblemente, q es igual a 0, 1 ó 2. Más preferiblemente, q es igual a 1.

10 Preferiblemente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cada uno independientemente, son hidrógeno o alquilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, lo más preferiblemente metilo.

15 Preferiblemente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos y e incluyendo el N al cual están unidos forman un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, sustituido opcionalmente con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiloxialquilo o alquiltioalquilo, sustituido preferiblemente con alquilo, sustituido lo más preferiblemente con metilo o etilo.

Preferiblemente, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo o halógeno. Lo más preferiblemente, R<sup>6</sup> es hidrógeno. Preferiblemente r es 0, 1 ó 2.

20 Preferiblemente, R<sup>7</sup> es hidrógeno o metilo.

Para los compuestos según la fórmula (Ib) sólo, preferiblemente R<sup>8</sup> es alquilo, preferiblemente metilo y R<sup>9</sup> es oxígeno.

25 Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos según la fórmula (Ia), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, en las que R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, Ar, alquilo o alquiloxilo, p = 1, R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquiloxilo o alquiltio, R<sup>3</sup> es naftilo, fenilo o tienilo, sustituido cada uno opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno y haloalquilo, q = 0, 1, 2 ó 3, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cada uno independientemente, son hidrógeno o alquilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos y e incluyendo el N al cual están unidos forman un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo o halógeno, r es igual a 0 ó 1 y R<sup>7</sup> es hidrógeno.

Lo más preferible, el compuesto es:

35

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

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

40

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

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

45

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

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

- 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-metilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol; y

50

- 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluoro-fenil)-1-fenil-butan-2-ol,

las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos.

55 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se definen de modo que comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que pueden formar los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib). Dichas sales de adición de ácido pueden obtenerse tratando de la forma de base de los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo un hidrácido halogenado, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cicláxico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

65 Los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) que contienen protones ácidos pueden convertirse

también en sus formas de sal de adición de base terapéuticamente activas y no tóxicas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales apropiadas con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

A la inversa, dichas formas de sal de adición de ácido o base pueden convertirse en las formas libres mediante el tratamiento con una base o un ácido apropiados.

El término sal de adición tal como se utiliza en el marco de esta solicitud comprende también los solvatos que pueden formar los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib), así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usa en el presente documento, define todas las formas isoméricas posibles que pueden poseer los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. De modo más particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración o bien *cis* o bien *trans*. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) deben considerarse evidentemente englobadas dentro del alcance de esta invención.

Siguiendo las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basado en la regla de secuencia Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de número más bajo, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica utilizando 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 opuesta. Por ejemplo, si el centro quiral de número más bajo en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R el estereodescriptor se especificaría como  $S-[R^*,S^*]$ . Si se utilizan " $\alpha$ " y " $\beta$ ": la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo, se encuentra siempre arbitrariamente en la posición " $\alpha$ " del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de prioridad máxima en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos con relación a la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de referencia se denomina " $\alpha$ ", si se encuentra en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o " $\beta$ ", si se encuentra en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

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

Debe entenderse que las formas tautoméricas de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) comprenden aquellos compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que por ejemplo, un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enólica).

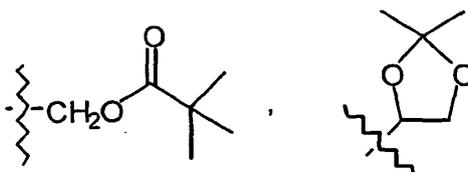
Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) comprenden aquellos compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en las que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para formar el denominado *N*-óxido, particularmente aquellos *N*-óxidos en los cuales se oxida el nitrógeno del radical amina.

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib), tal como se preparan en los procedimientos descritos más adelante, pueden sintetizarse en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) pueden convertirse en las formas de sal diastereoméricas correspondientes mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de ellas por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) implica cromatografía de líquidos utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Dichos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) también pueden ser compuestos derivados (denominados habitualmente "profármacos") de los compuestos farmacológicamente activos, que se degradan *in vivo* para producir los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib). Los profármacos son usualmente (aunque no siempre) de menor potencia en el receptor diana que los compuestos en los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el

compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen que su administración sea difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser sólo escasamente soluble, puede transportarse deficientemente a través del epitelio mucoso, o puede tener una semivida en plasma indeseablemente corta. Discusión adicional acerca de los profármacos puede encontrarse en Stella, V.J. *et al.*, "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, págs. 112-176, y Drugs, 1985, 29, págs. 455-473.

Las formas de profármacos de los compuestos farmacológicamente activos serán por regla general compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, que tienen un grupo ácido que está esterificado o amidado. En dichos grupos ácidos esterificados se incluyen grupos de fórmula  $-\text{COOR}^x$ , donde  $\text{R}^x$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo, bencilo o uno de los grupos siguientes:



Los grupos amidados incluyen grupos de fórmula  $-\text{CONR}^y\text{R}^z$ , en la que  $\text{R}^y$  es H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo o bencilo y  $\text{R}^z$  es -OH, H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo o bencilo.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) 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 cinética de primer orden en disolución acuosa.

Sorprendentemente, se ha demostrado que los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) son adecuados para el tratamiento de enfermedades micobacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* y *M. marinum*. Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) tal como se definieron anteriormente en el presente documento, pueden ser también las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, para su uso como medicamento.

Se proporciona también a una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) y (Ib). Estos compuestos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas usualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar estas composiciones farmacéuticas, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, disoluciones inyectables en las cuales el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco tiempo antes de su utilización, en preparaciones de forma líquida.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99% en peso, más preferentemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso del principio activo, 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, basándose todos los porcentajes en la composición total.

La composición farmacéutica puede contener adicionalmente otros diversos componentes conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizador, agente de tamponamiento, agente emulsionante, agente regulador

de la viscosidad, agente tensioactivo, conservante, saborizante o colorante.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma farmacéutica unitaria, tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiplos segregados de las mismas. La dosificación diaria del compuesto de fórmula (Ia) y (Ib) variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana indicada. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios cuando el compuesto se administre a una dosis diaria que no exceda de 1 gramo, por ejemplo, en el intervalo de desde 10 hasta 50 mg/kg de peso corporal.

Adicionalmente, se proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades micobacterianas.

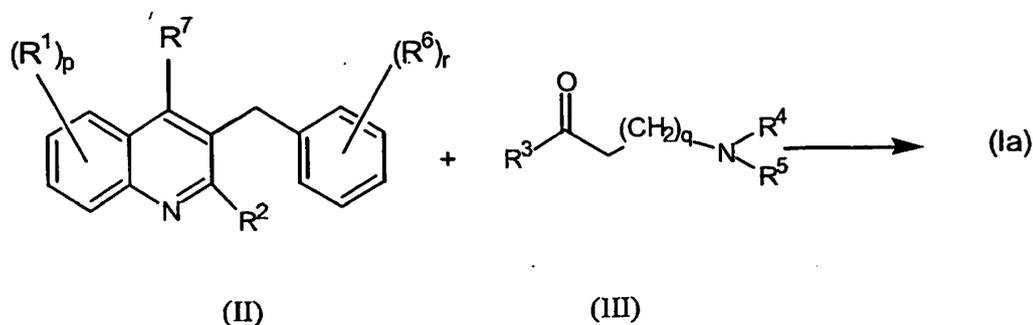
En consecuencia, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar a un paciente que padece, o está en riesgo de padecer, una enfermedad micobacteriana, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica mencionado anteriormente.

### Preparación general

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, conociéndose cada una de ellas por las personas expertas.

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

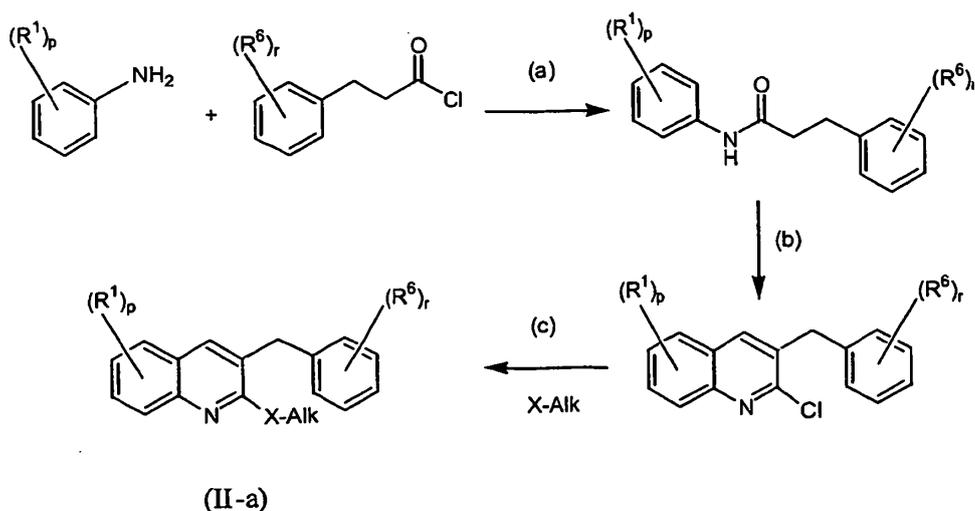
#### Esquema 1



utilizando BuLi en una mezcla de DIPA y THF, en el que todas las variables se definen como en la fórmula (Ia). La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre -20 y -70°C.

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

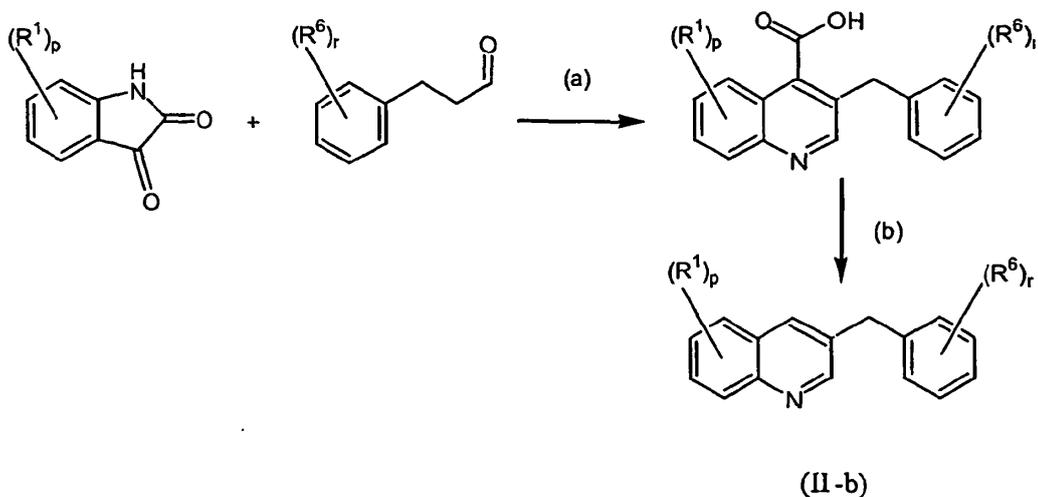
#### Esquema 2



en el que todas las variables se definen como en la fórmula (Ia) y (Ib). La presente invención proporciona ahora un compuesto intermedio de fórmula (IIa) tal como se define en la reivindicación 1. El esquema de reacción (2) comprende una etapa (a) en la que una anilina adecuadamente sustituida se hace reaccionar con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-fenilpropionilo, cloruro de 3-fluorobencenopropionilo o cloruro de p-clorobencenopropionilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En una etapa siguiente (b), el aducto obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con cloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ) en presencia de *N,N*-dimetilformamida (formilación de Vilsmeier-Haack, seguida por ciclación). La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En una etapa siguiente (c), se introduce un grupo  $\text{R}^3$  específico, en el que  $\text{R}^3$  es un radical alquilo o alquiltio haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con un compuesto X-Alk, en el que X=S u O y Alk es un grupo alquilo tal como se define en la fórmula (Ia) y (Ib).

Los compuestos intermedios según la fórmula (II-b) pueden prepararse según el esquema de reacción (3) siguiente, 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 cual el compuesto de ácido carboxílico en una etapa siguiente (b) se descarboxila a temperatura elevada en presencia de un disolvente adecuado inerte en la reacción tal como difenil éter.

### Esquema 3

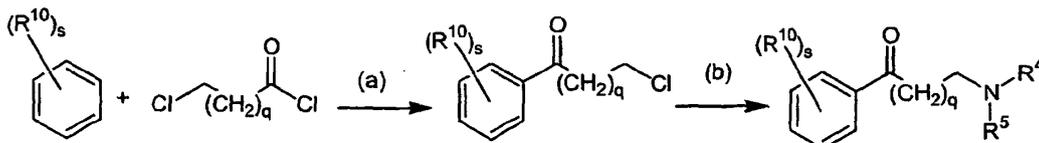


Es evidente que en las reacciones que anteceden y en las siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, en caso necesario, purificarse adicionalmente según metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es evidente adicionalmente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica, pueden aislarse de su mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa. Normalmente, los compuestos de

fórmula (Ia) y (Ib) pueden separarse en sus formas isoméricas.

Los compuestos intermedios de fórmula (III) son compuestos que, o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse según procedimientos convencionales de reacción conocidos generalmente en la técnica. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (III-a) en la que  $R^3$  es Ar sustituido con  $s$  sustituyentes  $R^{10}$ , en la que cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxilo, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo y  $s$  es un número entero igual a 0, 1, 2 ó 3, pueden prepararse según el esquema de reacción (4) siguiente:

#### Esquema 4



El esquema de reacción (4) comprende una etapa (a) en la que un fenilo adecuadamente sustituido se hace reaccionar mediante la reacción de Friedel-Crafts con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-cloropropionilo o cloruro de 4-clorobutirilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $SnCl_4$ ,  $TiCl_4$  o  $ZnCl_2$  y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En una etapa siguiente (b), se introduce un grupo amino ( $NR_4R_5$ ) haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (a) con una amina primaria o secundaria.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

#### 25 Parte experimental

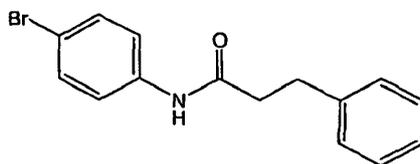
De algunos compuestos no se determinó la configuración estereoquímica absoluta del o de los átomos de carbono estereogénicos contenidos en ellos. En tales casos, la forma estereoquímicamente isomérica que se aisló en primer lugar se designa "A", y la segunda "B", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. No obstante, dichas formas isoméricas "A" y "B" pueden caracterizarse inequívocamente por una persona experta en la técnica, utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X. El método de aislamiento se describe en detalle más adelante.

En lo sucesivo en el presente documento, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" se define como diisopropil éter, "THF" se define como tetrahydrofurano.

#### A. Preparación de los compuestos intermedios y compuestos de la invención

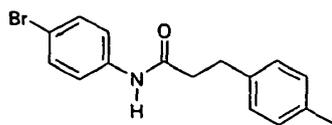
##### Ejemplo A1

Preparación del compuesto intermedio 1



Se añadió gota a gota cloruro de bencenopropanoilo (0,488 mol) a temperatura ambiente a una disolución de 4-bromobencenammina (0,407 mol) en  $Et_3N$  (70 ml) y  $CH_2Cl_2$  (700 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y  $NH_4OH$  concentrado, y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil éter. El residuo (119,67 g) se recogió en  $CH_2Cl_2$  y se lavó con  $HCl$  1 N. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 107,67 g de compuesto intermedio 1.

Preparación del compuesto intermedio 9

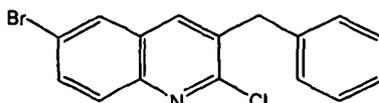


Por consiguiente, el compuesto intermedio 9 se preparó del mismo modo que el compuesto intermedio 1 pero utilizando cloruro de 4-metil-bencenopropanoilo.

5

#### Ejemplo A2

Preparación del compuesto intermedio 2

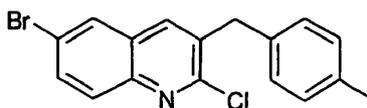


10

La reacción se llevó a cabo dos veces. Se añadió gota a gota  $\text{POCl}_3$  (1,225 mol) a  $10^\circ\text{C}$  a DMF (0,525 mol). Se añadió luego el compuesto intermedio 1 (preparado según A1) (0,175 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a  $80^\circ\text{C}$ , se vertió en hielo y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 77,62 g; rendimiento = 67%.

15

Preparación del compuesto intermedio 10



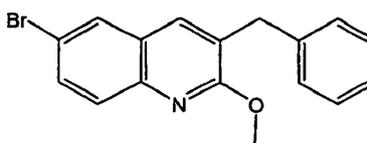
20

Por consiguiente, el compuesto intermedio 10 se preparó del mismo modo que el compuesto intermedio 2, partiendo del compuesto intermedio 9 (preparado según A1).

#### Ejemplo A3

25

Preparación del compuesto intermedio 3, un compuesto de la invención

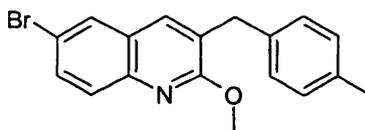


30

Una mezcla de compuesto intermedio 2 (preparado según A2) (0,233 mol) en  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (30%) en metanol (222,32 ml) y metanol (776 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante la noche, se vertió luego en hielo y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ciclohexano 20/80 y luego 100/0; 20-45  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 25 g de compuesto intermedio 3 (rendimiento = 33%; pf.  $84^\circ\text{C}$ ) como un polvo blanco.

35

Preparación del compuesto intermedio 11, un compuesto de la invención



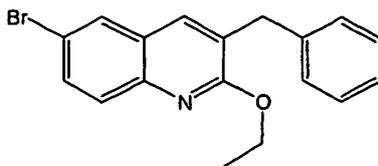
40

Por consiguiente, el compuesto intermedio 11 se preparó del mismo modo que el compuesto intermedio 3, partiendo del compuesto intermedio 10 (preparado según A2).

#### Ejemplo A4

45

Preparación del compuesto intermedio 4, un compuesto de la invención

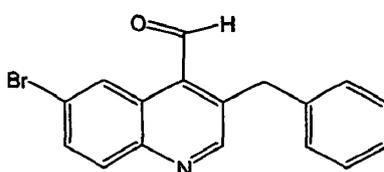


5 Una mezcla de compuesto intermedio 2 (preparado según A2) (0,045 mol) en NaOEt al 21% en etanol (50 ml) y etanol (150 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 12 horas. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 15,2 g de compuesto intermedio 4 (98%).

#### 10 Ejemplo A5

Preparación del compuesto intermedio 5

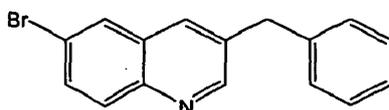


15 Una mezcla de 5-bromo-1H-indol-2,3-diona (0,28 mol) en NaOH 3 N (650 ml) se agitó y se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 30 min., y se enfrió luego hasta temperatura ambiente. Se añadió bencenopropanal (0,28 mol) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se acidificó hasta pH = 5 con HOAc. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó (vacío). Rendimiento: 50 g del compuesto intermedio 5 (52%).

20

#### Ejemplo A6

Preparación del compuesto intermedio 6

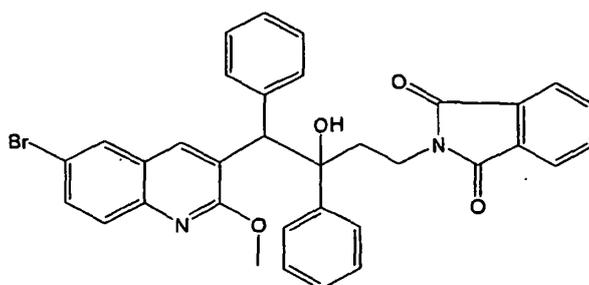


25

30 Una mezcla de compuesto intermedio 5 (preparado según A5) (0,035 mol) en difenil éter (100 ml) se agitó y se calentó a  $300^\circ\text{C}$  durante 8 horas, y se dejó enfriar luego hasta temperatura ambiente. Este procedimiento se llevó a cabo cuatro veces. Las cuatro mezclas se combinaron y se purificaron luego mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0, y luego 99,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 25,6 g de compuesto intermedio 6 (61%).

#### Ejemplo A7

35 Preparación del compuesto intermedio 7 y 8



40

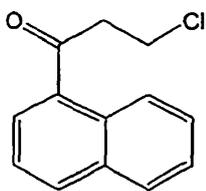
Compuesto intermedio 7 = (A)  
Compuesto intermedio 8 = (B)

Se añadió gota a gota  $n\text{BuLi}$  1,6 M (0,13 mol) a  $-10^\circ\text{C}$  en corriente de  $\text{N}_2$  a una mezcla de *N*-(1-metiletil)-2-

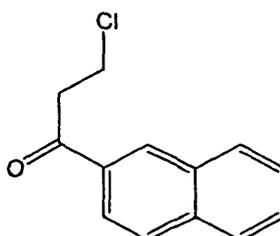
propanamina (0,13 mol) en THF (300 ml). La mezcla se agitó a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 20 min. y se enfrió luego hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución de compuesto intermedio 3 (preparado según A3) (0,1 mol) en THF (300 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 45 min. Se añadió gota a gota una disolución de 2-(3-oxo-3-fenilpropil)-1H-isindol-1,3(2H)-diona (0,13 mol) en THF (300 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, se llevó luego hasta  $-40^{\circ}\text{C}$ , se agitó a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, se hidrolizó a  $-40^{\circ}\text{C}$  con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (40 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 85/15). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. Rendimiento: 1,8 g de compuesto intermedio 7 (3%) y 5,3 g de compuesto intermedio 8 (9%).

#### Ejemplo A8

Preparación de los compuestos intermedios 12 y 13



Compuesto intermedio 12

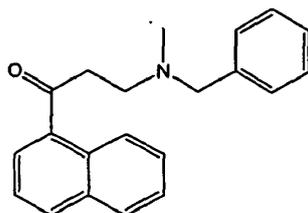


Compuesto intermedio 13

Una mezcla de cloruro de aluminio (34,3 g, 0,257 mol) y cloruro de 3-cloropropionilo (29,7 g, 0,234 mol) en dicloroetano (150 ml) se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una disolución de naftaleno (30 g, 0,234 mol) en dicloroetano (50 ml). La mezcla se agitó a  $5^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas y se vertió en agua con hielo. La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (56 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 60/40; 20-45  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto intermedio 12 (31 g; rendimiento = 61%) como un aceite. La segunda fracción (14 g) se recogió en DIPE para proporcionar el compuesto intermedio 13 (8,2 g; rendimiento = 16%; pf.  $68^{\circ}\text{C}$ ) como un sólido amarillo claro.

#### Ejemplo A9

Preparación del compuesto intermedio 14

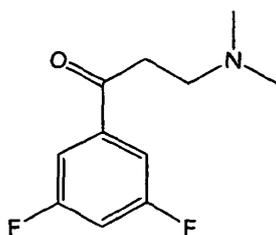


Compuesto intermedio 14

Una mezcla del compuesto intermedio 12 (preparado según A8) (3 g; 0,0137 mol), N-bencilmetilamina (2 ml; 0,0150 mol) en acetonitrilo (100 ml) se agitó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Se añadió agua a temperatura ambiente (TA). La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se separó y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 97/3; 20-45  $\mu\text{m}$ ) para proporcionar BB1 (4,2 g; rendimiento cuantitativo) como un aceite, obteniéndose el compuesto intermedio 14.

#### Ejemplo A10

Preparación del compuesto intermedio 15



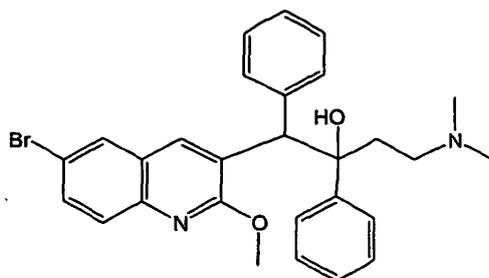
Una mezcla de 3,5-difluoroacetofenona (disponible comercialmente) (25 g; 0,16 mol), clorhidrato de dietilamina (52 g; 0,64 mol), paraformaldehído (19 g; 0,63 mol) en HCl conc. (5 ml) y etanol (300 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y el residuo se recogió en HCl 3 N (50 ml). Esta mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 ml). La fase orgánica se recogió y se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% ac.). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto, compuesto intermedio 15, se utilizó sin purificación adicional para la etapa siguiente (23,7 g; rendimiento: 69%) como un aceite.

#### 10 B. Preparación de los compuestos de referencia finales

##### Ejemplo de referencia B1

Preparación de los compuestos de referencia finales 1, 2, 3 y 4

15



Compuesto 1 (A1)

Compuesto 2 (A2)

Compuesto 3 (A)

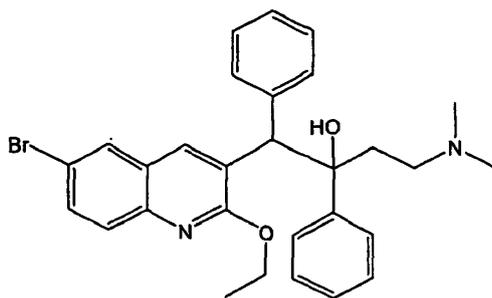
Compuesto 4 (B)

20

Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (0,067 mol) a -20°C en corriente de N<sub>2</sub> a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,067 mol) en THF (10 ml). La mezcla se enfrió hasta -70°C. Se añadió lentamente una disolución de compuesto intermedio 3 (preparado según A3) (0,122 mol) en THF (200 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,146 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se hidrolizó luego a -30°C con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (67 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 99/1/0,1; 20-45 μm). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. La fracción 1 (7,2 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 6,5 g de diastereoisómero A (compuesto final 3) (pf. 172°C) (10%) como un sólido blanco. La fracción 2 (13 g) se cristalizó en 2-propanona y dietil éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 11 g de diastereoisómero B (compuesto final 4) (pf. 170°C) (17%) como un sólido blanco. Parte de la fracción del compuesto final 3 (4 g) se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/2-propanol 99,9/0,1; columna: CHIRACEL OD). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. El residuo se cristalizó en pentano. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,7 g de enantiómero A1 (compuesto final 1) (pf. 194°C) y 0,6 g de enantiómero A2 (compuesto final 2) (pf. 191°C) como un sólido blanco.

#### 40 Ejemplo de referencia B2

Preparación de los compuestos de referencia finales 5 y 6



Compuesto 5 (A)  
Compuesto 6 (B)

5

Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (0,048 mol) a  $-20^{\circ}\text{C}$  a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,048 mol) en THF (70 ml). La mezcla se enfrió de nuevo hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente una disolución de compuesto intermedio 4 (preparado según A4) (0,044 mol) en THF (150 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,053 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, se hidrolizó a  $-30^{\circ}\text{C}$  con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (23,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  99,5/0,5/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,7 g de compuesto final 5 (3%) (pf.  $162^{\circ}\text{C}$ ) como un sólido blanco y 1 g de compuesto final 6 (5%) (pf.  $74^{\circ}\text{C}$ ) como un sólido blanco.

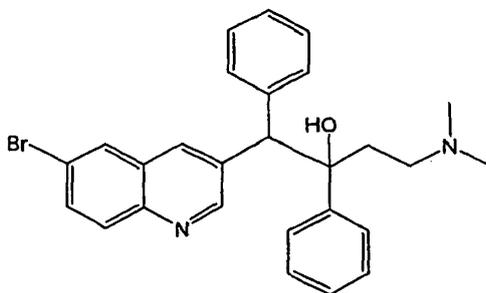
10

15

#### Ejemplo de referencia B3

20

Preparación de los compuestos de referencia finales 7 y 8



Compuesto 7 (A)  
Compuesto 8 (B)

25

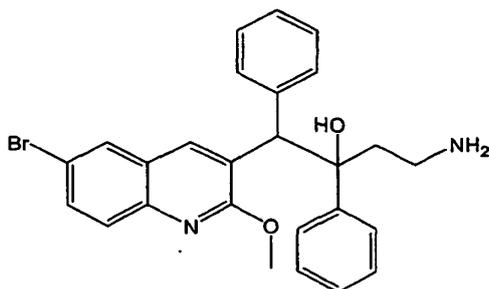
Se añadió gota a gota nBuLi (1,6 M) (0,070 mol) a  $-30^{\circ}\text{C}$  en corriente de  $\text{N}_2$  a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,070 mol) en THF (70 ml). La mezcla se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 30 min., y se enfrió luego a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución de compuesto intermedio 6 (preparado según A6) (0,046 mol) en THF (130 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 45 min. Se añadió gota a gota una disolución de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,056 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, se hidrolizó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (23,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  99/1/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. La fracción 1 (4 g) se cristalizó en dietil éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,7 g de compuesto final 7 (pf.  $98^{\circ}\text{C}$ ) (7,6%). La fracción 2 (3,5 g) se cristalizó en dietil éter/EtOAc. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2,2 g de compuesto final 8 (pf.  $180^{\circ}\text{C}$ ) (9,8%) como un sólido blanco.

30

35

#### Ejemplo de referencia B4

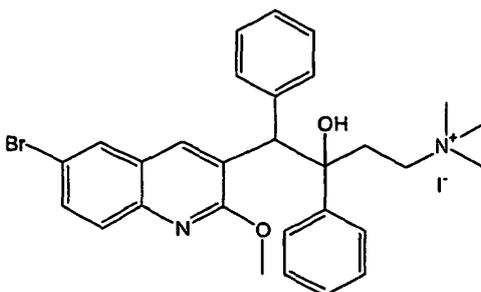
40 Preparación del compuesto de referencia final 9



Una mezcla de compuesto intermedio 8 (preparado según A7) (0,009 mmol) e hidrazina (0,01 mol) en etanol (70 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La disolución orgánica se lavó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10%, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (97/3/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2,6 g de compuesto final 9 (pf. 204°C) (62%) como un sólido amarillo claro.

#### Ejemplo de referencia B5

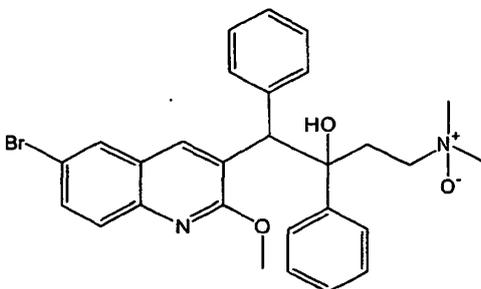
Preparación del compuesto de referencia final 10



Se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (0,0033 mol) a temperatura ambiente a una disolución del compuesto final 4 (preparado según B1) (0,003 mol) en 2-propanona (15 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,2 g de compuesto final 10 (pf. 198°C) (62%) como un sólido amarillo claro.

#### Ejemplo de referencia B6

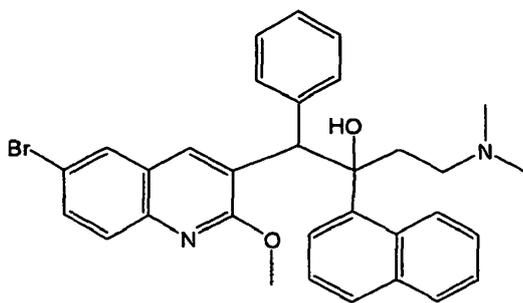
Preparación del compuesto de referencia final 11



Una disolución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,0069 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de compuesto final 4 (preparado según B1) (0,0069 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10%, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,8 g de compuesto final 11 (pf. 208°C) como un sólido blanco.

#### Ejemplo de referencia B7

Formulación de los compuestos de referencia finales 12, 13, 14 y 15



5

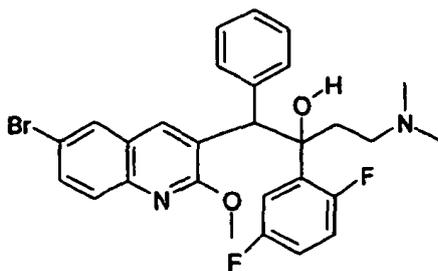
Compuesto 12 (A1)  
 Compuesto 13 (A2)  
 Compuesto 14 (A)  
 Compuesto 15 (B)

10 Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (0,05 mol) a  $-20^{\circ}\text{C}$  en corriente de  $\text{N}_2$  a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,05 mol) en THF (80 ml). La mezcla se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, y se enfrió luego hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente una disolución de compuesto intermedio 3 (preparado según A3) (0,046 mol) en THF (150 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Se añadió lentamente una disolución de 0,055 mol de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftil-1-propanona en THF (120 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas, se hidrolizó a  $-30^{\circ}\text{C}$  con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (29 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ; 99,5/0,5/0,1; 15-35  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3 g de fracción 1 y 4,4 g de fracción 2. Las fracciones 1 y 2 se cristalizaron por separado en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 2,2 g de diastereoisómero A, compuesto final 14 (rendimiento: 9%; pf.  $210^{\circ}\text{C}$ ) como un sólido blanco y 4 g de diastereoisómero B, compuesto final 15 (rendimiento: 16%; pf.  $244^{\circ}\text{C}$ ) como un sólido blanco. Para obtener los enantiómeros correspondientes, el diastereoisómero A (compuesto final 14) se purificó mediante cromatografía quiral sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOH; 99,5/0,05). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,233 g de enantiómero A1 (compuesto final 12) (pf.  $118^{\circ}\text{C}$ ) como un sólido blanco y 0,287 g de enantiómero A2 (compuesto final 13) (pf.  $120^{\circ}\text{C}$ ) como un sólido blanco.

25

#### Ejemplo de referencia B8

Preparación de los compuestos de referencia finales 67, 68, 110 y 111



30

Compuesto 67 (A)  
 Compuesto 68 (B)  
 Compuesto 110 (A1)  
 Compuesto 111 (A2)

35

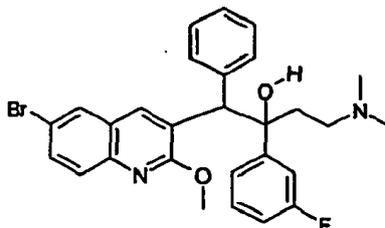
40 Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (0,067 mol) a  $-20^{\circ}\text{C}$  en corriente de  $\text{N}_2$  a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0104 mol) en THF (50 ml). La mezcla se enfrió hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente una disolución de compuesto intermedio 3 (preparado según A3) (0,0087 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución de 3-(dimetilamino)-1-(2,5-difluorofenil)-1-propanona (0,0122 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, se hidrolizó luego a  $-30^{\circ}\text{C}$  con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo (6,3 g) se precipitó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0,2; 20-45  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. La fracción 1 (1,2 g) se cristalizó en  $\text{Et}_2\text{O}$ . El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,63 g de diastereoisómero A (compuesto final 67) (pf.  $60^{\circ}\text{C}$ ; Y = 13%) como un sólido blanco. La fracción 2 (1 g) se cristalizó en dietil éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,64 g de diastereoisómero B (compuesto final 68) (pf.

45

208°C; Y = 14%). Se purificaron 0,63 g de diastereoisómero A mediante Chiralcel AD (eluyente: heptano/iPrOH 99,95/0,05). Se recogieron dos fracciones correspondientes al enantiómero A1 (compuesto final 110, 0,13 g; pf. 167°C) como un sólido blanco y el enantiómero A2 (compuesto final 111, 0,086 g), como un aceite.

#### 5 Ejemplo de referencia B9

Preparación de los compuestos de referencia finales 38, 39, 108 y 109

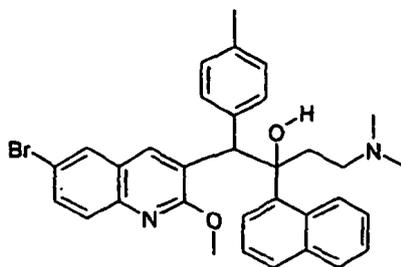


Compuesto 38 (A)  
Compuesto 39 (B)  
Compuesto 108 (A1)  
Compuesto 109 (A2)

Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (0,04 mol) a -20°C en corriente de N<sub>2</sub> a una disolución de un *N*-(1-metiletil)-propanamina (0,04 mol) en THF (50 ml). La mezcla se enfrió hasta -70°C. Se añadió lentamente una disolución de compuesto intermedio 3 (preparado según A3) (0,037 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución de 3-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)-1-propanona (0,044 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se hidrolizó luego a -30°C con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (20 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 99,5/0,5/0,1; 15-40 μm). Se recogieron tres fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. La fracción 1 (2,8 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,45 g (7%) de diastereoisómero A (compuesto final 38) (pf. 198°C) como un sólido blanco. La fracción 2 (3,4 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,55 g (8%) de diastereoisómero B (compuesto final 39) (pf. 207°C) como un sólido blanco. Parte de la fracción de compuesto final 38 (1 g) se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía quiral (eluyente: hexano/2-propanol 99,9/0,1; columna: CHIRACEL OD). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. El residuo se cristalizó en pentano. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,3 g de enantiómero A1 (compuesto final 108) (pf. 160°C) como un sólido blanco y 0,26 g de enantiómero A2 (compuesto final 109) (pf. 156°C) como un sólido blanco.

#### Ejemplo de referencia B10

35 Preparación de los compuestos de referencia finales 71 y 72



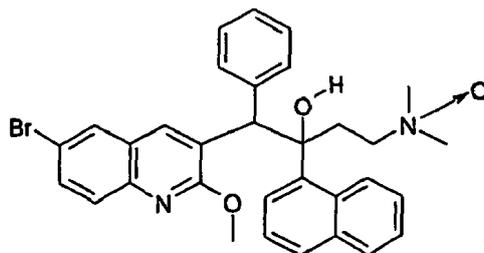
Compuesto 71 (A)  
Compuesto 72 (B)

Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (0,0042 mol) a -20°C en corriente de N<sub>2</sub> a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0042 mol) en THF (20 ml). La mezcla se enfrió hasta -70°C. Se añadió lentamente una disolución de compuesto intermedio 9 (preparado según A1) (0,0038 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftil)-1-propanona (0,0059 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se hidrolizó luego a -30°C con agua helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 99/1/0,1; 15-40 μm). Se recogieron

dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. La fracción 1 (0,17 g) se cristalizó en Et<sub>2</sub>O. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,05 g de diastereoisómero A (compuesto final 71) (pf. 174°C; rendimiento = 3%) como un sólido blanco. La fracción 2 (0,27 g) se cristalizó en dietil éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,053 g de diastereoisómero B (compuesto final 72) (pf. 178°C; rendimiento = 4%) como un sólido blanco.

#### Ejemplo de referencia B11

Preparación del compuesto de referencia final 99

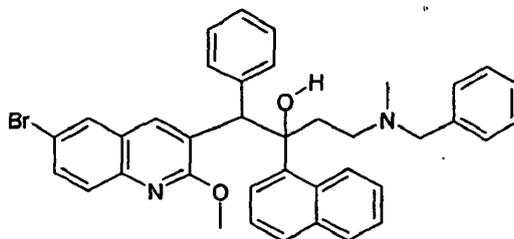


Compuesto 99 (A1)

Una disolución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,0036 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de compuesto final 12 (enantiómero A1) (preparado según B7) (0,0069 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,16 g de compuesto final 99 (pf. 218°C; rendimiento = 78%) como un sólido blanco.

#### Ejemplo de referencia B12

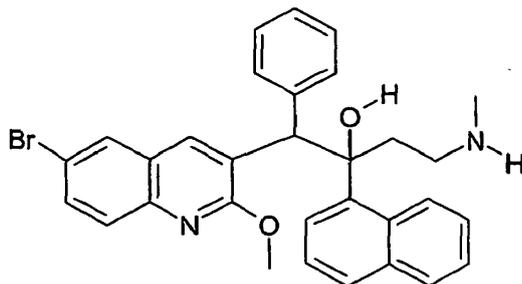
Preparación del compuesto de referencia final 110



Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (0,0075 mol) a -20°C en corriente de N<sub>2</sub> a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0075 mol) en THF (30 ml). La mezcla se enfrió hasta -70°C. Se añadió lentamente una disolución de compuesto intermedio 3 (preparado según A3) (0,0062 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución de 0,0075 mol de compuesto intermedio 14 (preparado según el ejemplo A9) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 90 minutos. Se hidrolizó luego a -30°C con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (3 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10; 15-40 μm). El compuesto final 110 (1,5 g; rendimiento = 38%) se obtuvo como un aceite.

#### Ejemplo de referencia B13

Preparación de los compuestos de referencia finales 111 y 112



Compuesto 111 (A)

Compuesto 112 (B)

5

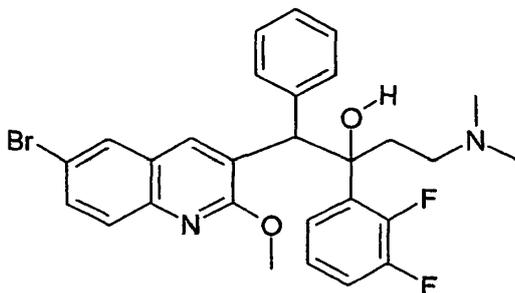
Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,25 ml, 0,0023 mol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno a una disolución del derivado 111 (1,5 g, 0,0023 mol) en diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y se añadió el metanol (15 ml). La mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 30 minutos. Después de evaporación, el residuo (1,49 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ). La primera fracción recogida se cristalizó en DIPE para proporcionar (0,168 g; pf. 204°C; rendimiento = 13%) el compuesto final 111 como el diastereoisómero A. La segunda fracción recogida se correspondía al compuesto final 112 como el diastereoisómero B (0,298 g; pf. 225°C; rendimiento = 23%).

10

#### Ejemplo de referencia B14

15

Preparación de los compuestos de referencia finales 113 y 114



Compuesto 113 (A)

Compuesto 114 (B)

20

Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (3,5 ml, 0,0056 mol) a -20°C en corriente de  $\text{N}_2$  a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (770  $\mu\text{l}$ ; 0,0055 mol) en THF (20 ml). La mezcla se enfrió hasta -70°C. Se añadió lentamente una disolución de compuesto intermedio 3 (preparado según A3) (1,5 g; 0,0047 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución de compuesto intermedio 15 (1 g; 0,0047 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, se hidrolizó luego a -30°C con agua helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo (2,8 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  99/1/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. La fracción 1 (0,149 g) se cristalizó en DIPE para proporcionar el compuesto final 113 (0,14 g; pf. 185°C; rendimiento = 6%) como un polvo blanco. La fracción 2 (0,14 g) se cristalizó en  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar el compuesto final 114 (0,14 g; pf. 210°C; rendimiento = 6%) como un polvo blanco.

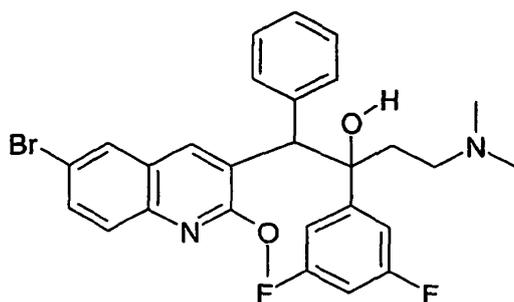
25

30

#### Ejemplo de referencia B15

35

Preparación de los compuestos de referencia finales 115, 116, 117 y 118



Compuesto 115 (diastereoisómero A)

Compuesto 116 (diastereoisómero B)

Compuesto 117 (enantiómero A1)

Compuesto 118 (enantiómero A2)

5

Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (4,6 ml; 0,0074 mol) a  $-20^{\circ}\text{C}$  en corriente de  $\text{N}_2$  a una disolución de *N*-(metiletil)-2-propanamina (1 ml; 0,0071 mol) en THF (20 ml). La mezcla se enfrió hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente una disolución de compuesto intermedio 15 (preparado según A10) (2 g; 0,0061 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución de 3-(dimetilamino)-1-(3,5-difluorofenil)-1-propanona (preparada según A10) (2 g; 0,0094 mol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, se hidrolizó luego a  $-30^{\circ}\text{C}$  con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo (4,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{CH}_2/\text{iPrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  99,5/0,5/0,05; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. La fracción 1 (0,67 g; rendimiento = 20%) se cristalizó en DIPE para proporcionar el compuesto final 115 (0,29 g; pf.  $192^{\circ}\text{C}$ ; rendimiento = 9%) como un polvo blanco. La fracción 2 (0,46 g) se cristalizó en  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar el compuesto final 116 (0,22 g; pf.  $224^{\circ}\text{C}$ ; rendimiento = 7%) como un polvo blanco. A partir de 0,1 g del compuesto final 115, se separaron los compuestos finales 116 y 117 (enantiómeros) sobre CHIRACEL OD (eluyente: heptano/*i*PrOH 99,1/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones y se cristalaron en  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar el compuesto final 116 (0,05 g; pf.  $161^{\circ}\text{C}$ ; rendimiento = 100%) como un polvo blanco, y el compuesto final 117 (0,043 g; pf.  $158^{\circ}\text{C}$ ; rendimiento = 98%) como un polvo blanco.

10

15

20

Los compuestos de referencia finales siguientes se prepararon según los métodos arriba descritos:

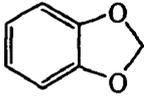
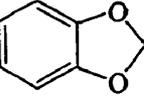
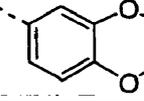
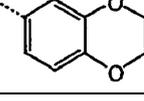
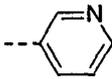
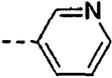
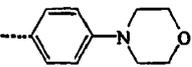
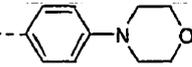
25

Tabla 1:

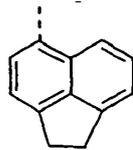
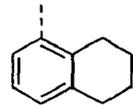
Comp. núm.	Ej. núm.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
1	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A1); $194^{\circ}\text{C}$
2	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A2); $191^{\circ}\text{C}$
3	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); $200^{\circ}\text{C}$
4	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); $190^{\circ}\text{C}$
16	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-cloprofenilo	H	(A); $200^{\circ}\text{C}$
17	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-clorofenilo	H	(B); $190^{\circ}\text{C}$
20	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-tienilo	H	(A); $96^{\circ}\text{C}$
21	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-tienilo	H	(B); $176^{\circ}\text{C}$
22	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); $148^{\circ}\text{C}$

ES 2 395 237 T3

23	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 165°C
24	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-tienilo	H	(A); 162°C
25	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-tienilo	H	(B); 160°C
26	B1	fenilo	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 174°C
27	B1	fenilo	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 192°C
28	B1	F	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 190°C
29	B1	F	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 166°C
30	B1	Cl	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 170°C
31	B1	Cl	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 181°C
32	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 208°C
33	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 196°C
34	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 165°C
35	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 165°C
36	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	Cl	(A); 197°C
37	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	Cl	(B); 221°C
38	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 198°C
39	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 207°C
108	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A1); 160°C
109	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A2); 156°C
40	B1	H	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 152°C
41	B1	H	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 160°C
42	B1	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(A); 140°C
43	B1	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(B); 120°C
59	B1	Br	OH	fenilo	H	(A); >260°C
60	B1	Br	OH	fenilo	H	(B); 215°C
5	B2	Br	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 162°C
6	B2	Br	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 74°C
7	B3	Br	H	fenilo	H	(A); 98°C
8	B3	Br	H	fenilo	H	(B); 180°C
12	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A1); 118°C
13	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A2); 120°C
14	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 210°C
15	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 244°C
45	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftilo	H	(A); 262°C
46	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftilo	H	(B); 162°C
67	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(A); 60°C
68	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(B); 208°C
110	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(A1); 167°C
111	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(A2); aceite
69	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-fluorofenilo	H	(A); aceite

70	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-fluorofenilo	H	(B); aceite
71	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	(A); 174°C
72	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	(B); 178°C
73	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	Cl	(B); 174°C
74	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	Cl	(A); 110°C
75	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 196°C
76	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 130°C
77	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 202°C
78	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 202°C
79	B1	Br		1-naftilo	H	(A); >250°C
80	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-cianofenilo	H	(A); 224°C
81	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-cianofenilo	H	(B); 232°C
82	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 202°C
83	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 198°C
B4	B1	fenilo	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 248°C
85	B1	fenilo	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 214°C
86	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 184°C
87	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 186°C
88	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 240°C
89	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 236°C
90	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 206°C
91	B1	H	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 178°C
92	B1	H	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 160°C
93	B1	H	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 178°C
94	B1	H	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 182°C
95	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-feniletilo	H	(A); 178°C
96	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-feniletilo	H	(B); 146°C
97	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 168°C
98	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 154°C

ES 2 395 237 T3

113	B14	Br	OCH <sub>3</sub>	2,3-difluorofenilo	H	(A); 128°C
114	B14	Br	OCH <sub>3</sub>	2,3-difluorofenilo	H	(B); 213°C
115	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(A); 192°C
116	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(B); 224°C
117	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(A1); 161°C
118	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(A2); 158°C
119	B7	Cl	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 212°C
120	B7	Cl	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 236°C
122	B7	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 227°C
127	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	5-bromo-2-naftilo	H	(A); 226°C
130	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	5-bromo-2-naftilo	H	(B); 220°C
131	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 206°C
134	B9	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 172°C
135	B9	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 182°C
143	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	3-bromo-1-naftilo	H	(A); 234°C
150	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	3-bromo-1-naftilo	H	(B); 212°C
159	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(A1); 208°C
160	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(A2); 167°C
162	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	6-metoxi-2-naftilo	H	(A); 206°C
163	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	6-metoxi-2-naftilo	H	(B); 206°C
164	B9	Br		3-fluorofenilo	H	(A); 118°C
165	B9	Br		3-fluorofenilo	H	(B); aceite
167	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,6-difluorofenilo	H	(B); 180°C
174	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 159°C
175	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 196°C
176	B7	Br		1-naftilo	H	(A); aceite
179	B9	CN	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 213°C
180	B9	CN	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 163°C
181	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	4-fluorofenilo	H	(A); 198°C

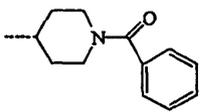
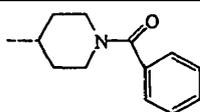
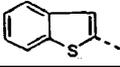
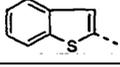
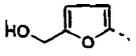
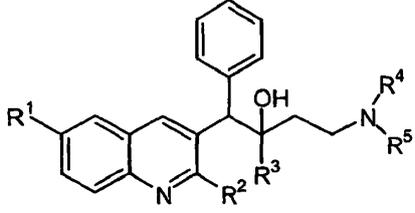
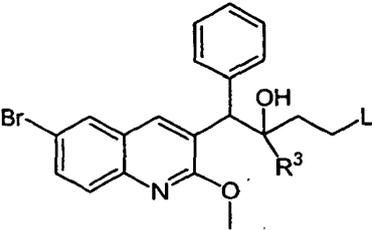
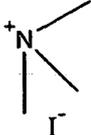
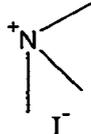
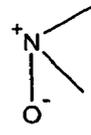
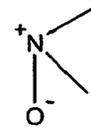
182	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	4-fluorofenilo	H	(B); 238°C
183	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-trifluoro-metilfenilo	H	(A); 170°C
188	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1,4-pirimidin-2-ilo	H	(A); 110°C
189	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1,4-pirimidin-2-ilo	H	(B); 145°C
195	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,4-difluorofenilo	H	(A); 250°C
196	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,4-difluorofenilo	H	(B); 184°C
201	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 214°C
202	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 246°C
203	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 225°C
204	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 216°C
205	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	F	(A); 213°C
206	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	F	(B); 213°C
207	B15	F	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(A); 232°C
208	B15	F	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(B); 188°C
212	B7		OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 220°C

Tabla 2

							
Comp. núm.	Ej. núm.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos (sal/puntos de fusión) y estereoquímica
18	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	etanodioato (2:3); (A); 230°C
19	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	etanodioato (2:3); (B); 150°C
44	B4	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	H	(A); 190°C
9	B4	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	H	(B); 204°C
141	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(A); 188°C
142	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(B); 202°C
230	B12	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	bencilo	/aceite
147	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(A); 168°C
148	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(B); 212°C
56	B13	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	H	(A); 204°C

214	B13	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	H	(B); 225°C
-----	-----	----	------------------	-----------	-----------------	---	------------

Tabla 3

				
Comp. núm.	Ej. núm.	R <sup>3</sup>	L	Estereoquímica y puntos de fusión
47	B1	fenilo	1-piperidinilo	(A); 190°C
48	B1	fenilo	1-piperidinilo	(B); 210°C
128	B1	2-naftilo	1-piperidinilo	(A); 254°C
129	B1	2-naftilo	1-piperidinilo	(B); 212°C
49	B1	fenilo	1-imidazolilo	(A); 216°C
50	B1	fenilo	1-imidazolilo	(B); 230°C
51	B1	fenilo	1-(4-metil)piperazinilo	(A); 150°C
52	B1	fenilo	1-(4-metil)piperazinilo	(B); 230°C
53	B1	fenilo	1-(1,2,4-triazolilo)	(A); 180°C
54	B1	fenilo	1-(1,2,4-triazolilo)	(B); 142°C
55	B1	fenilo	tiomorfolinilo	(A); aceite
57	B5	fenilo		(A); 244°C
10	B5	fenilo		(B); 198°C
58	B6	fenilo		(A); 208°C
11	B6	fenilo		(B); 208°C
99	B11	1-naftilo		(A1); 218°C

100	B6	1-naftilo		(A2); 218°C
101	B6	1-naftilo		(B); 175°C
102	B5	1-naftilo		(A2); 210°C
103	B5	1-naftilo		(B); >250°C
121	B5	1-naftilo		(A1); 210°C
123	B1	fenilo	morfolinilo	(A); 226°C
124	B1	fenilo	morfolinilo	(B); 210°C
136	B7	2-naftilo	4-metilpirazinilo	(A); 188°C
137	B7	2-naftilo	4-metilpirazinilo	(B); 232°C
139	B7	2-naftilo	morfolinilo	(A); 258°C
140	B7	2-naftilo	morfolinilo	(B); 214°C
144	B7	2-naftilo	pirrolidinilo	(A); 238°C
145	B7	1-naftilo	1-piperidinilo	(A); 212°C
146	B7	1-naftilo	1-piperidinilo	(B); 220°C
149	B7	1-naftilo	4-metilpirazinilo	(B); 232°C
151	B7	3-bromo-1-naftilo	4-metilpiperazinilo	(A); 178°C
152	B7	3-bromo-1-naftilo	4-metilpiperazinilo	(B); 226°C
153	B7	6-bromo-2-naftilo	4-metilpiperazinilo	(A); 208°C
154	B7	6-bromo-2-naftilo	4-metilpiperazinilo	(B); 254°C
155	B7	6-bromo-2-naftilo	1-piperidinilo	(A); 224°C
156	B7	1-naftilo	4-metilpiperazinilo	(A); 200°C
157	B7	6-bromo-2-naftilo	1-pirrolidinilo	(B); 220°C
158	B7	1-naftilo	morfolinilo	(B); 272°C
166	B7	6-bromo-2-naftilo.	1-piperidinilo	(B); 218°C
170	B7	2-naftilo	1-pirrolidinilo	(A); 238°C
171	B7	2-naftilo	1-pirrolidinilo	(B); 218°C
172	B7	1-naftilo	1,2,4-triazol-1-ilo	/142°C
173	B7	1-naftilo	1,2-imidazol-1-ilo	(A); 222°C

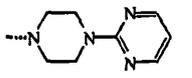
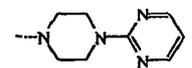
177	B7	6-bromo-2-naftilo	morfolinilo	(A); 242°C
178	B7	6-bromo-2-naftilo	morfolinilo	(B); 246°C
187	B7	1-naftilo	1,2-imidazol-1-ilo	(B); 236°C
200	B7	2-naftilo		(A); 254°C
209	B7	2-naftilo		(B); 198°C

Tabla 4

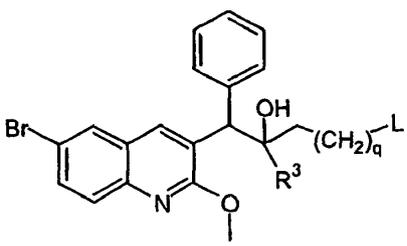
					
Comp. núm.	Ej. núm.	R <sup>3</sup>	Q	L	Estereoquímica y puntos de fusión
61	B1	fenilo	0	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 220°C
62	B1	fenilo	0	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 194°C
63	B1	fenilo	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 150°C
64	B1	fenilo	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 220°C
125	B7	2-naftilo	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 229°C
126	B7	2-naftilo	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 214°C
65	B1	fenilo	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 130°C
66	B1	fenilo	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 170°C
132	B7	2-naftilo	2	pirrolidinilo	(A); 227°C
133	B7	2-naftilo	2	pirrolidinilo	(B); 222°C
161	B7	2-naftilo	2	morfolinilo	(B); 234°C
186	B7	1-naftilo	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 187°C
190	B7	2-naftilo	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 170°C
191	B7	2-naftilo	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 145°C
192	B7	2-naftilo	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 90°C
193	B7	2-naftilo	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 202°C
194	B7	1-naftilo	2	pirrolidinilo	(B); 206°C
197	B7	1-naftilo	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 160°C
198	B7	2-naftilo	2	morfolinilo	(A); 215°C
199	B7	1-naftilo	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 185°C
210	B7	1-naftilo	2	morfolinilo	(B); 222°C
211	B7	1-naftilo	2	morfolinilo	(A); 184°C

Tabla 5:

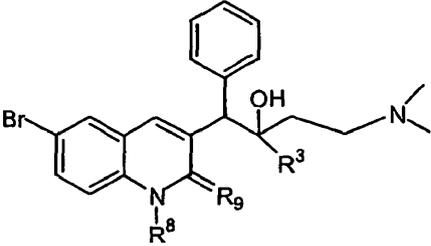
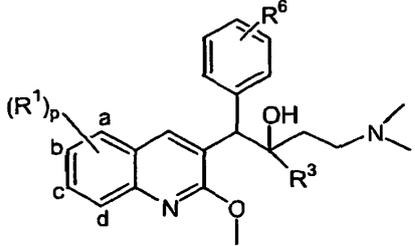
					
Comp. núm.	Ej. núm.	R <sup>3</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
104	B1	fenilo	-CH=CH-N=		(A); 170°C
105	B1	fenilo	-CH=CH-N=		(B); 150°C
106	B1	fenilo	CH <sub>3</sub>	=O	(A); 224°C
107	B1	fenilo	CH <sub>3</sub>	=O	(B); 180°C
138	B7	1-naftilo	H	=O	(A1); >260°C

Tabla 6:

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

C. Ejemplos de referencia farmacológicosC1. Método *in vitro* para someter a prueba los compuestos contra *M. tuberculosis*

5 Placas de microtitulación de plástico, estériles, de 96 pocillos, de fondo plano, se llenaron con 100 µl de medio de caldo Middlebrook (1x). Posteriormente, se añadieron disoluciones madre (10x concentración final de prueba) de los compuestos en volúmenes de 25 µl a una serie de pocillos por duplicado en la columna 2 a fin de permitir la evaluación de sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Se realizaron directamente diluciones en serie de 5 veces en las placas de microtitulación desde la columna 2 hasta la 11 utilizando un sistema de robot fabricado por encargo (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Las puntas de las pipetas se cambiaron después de cada tres diluciones para minimizar los errores de pipeteo con compuestos altamente hidrófobos. Se incluyeron en cada placa de microtitulación muestras control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 2) inóculo. Se añadieron aproximadamente 5.000 UFC por pocillo de *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV), en un volumen de 100 µl en medio de caldo Middlebrook (1x), a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 7 días en una atmósfera humidificada (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Un día antes del final de la incubación, seis días después de la inoculación, se añadió Resazurin (1:5) a todos los pocillos en un volumen de 20 µl y se incubaron las placas durante 24 horas más a 37°C. En el día 7, se cuantificó fluorométricamente el crecimiento bacteriano.

La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por ordenador (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. La inhibición del crecimiento en porcentaje alcanzada por los compuestos se calculó según métodos convencionales, y se calcularon los datos de CIM (que representaban los valores de CI90 expresados en microgramos/ml). Los resultados se muestran en la tabla 5.

C2. Método *in vitro* para someter a prueba los compuestos de referencia respecto a la actividad antibacteriana contra la cepa de *M. smegmatis* ATCC 607

30 Se llenaron placas de microtitulación de plástico, estériles, de 96 pocillos y de fondo plano con 180 µl de agua desionizada estéril, complementada con 0,25% de BSA. Posteriormente, se añadieron disoluciones madre (7,8 x concentración final de prueba) de los compuestos en volúmenes de 45 µl a una serie de pocillos por duplicado en la columna 2 a fin de permitir la evaluación de sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Se realizaron directamente diluciones seriadas 5 veces (45 µl en 180 µl) en las placas de microtitulación desde la columna 2 hasta la 11 utilizando un sistema de robot fabricado por encargo (Zymark Corp. Hopkinton, MA). Se cambiaron las puntas de las pipetas después de cada tres diluciones para minimizar los errores de pipeteo con compuestos altamente hidrófobos. Se incluyeron en cada placa de microtitulación muestras control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo. Se añadieron aproximadamente 250 UFC por pocillo de inóculo bacteriano, en un volumen de 100 µl en 2,8 x medio de caldo Mueller-Hinton, a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 48 horas en una atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub> (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, dos días después de la inoculación, se cuantificó fluorométricamente el crecimiento bacteriano. Para ello se añadió azul Alamar (10x) a todos los pocillos en un volumen de 20 µl y se incubaron las placas durante 2 horas más a 50°C.

La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por ordenador (Cytofluor, Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm (ganancia 30). La inhibición del crecimiento en % alcanzado por los compuestos se calculó según métodos convencionales. Se definió el pCI<sub>50</sub> como la concentración inhibidora del 50% para el crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Resultados de un examen *in vitro* de los compuestos según la fórmula (Ia) o (Ib) para *M. tuberculosis* (CIM) y *M. smegmatis* (pCI<sub>50</sub>)

Co. N.º	CIM	pCI <sub>50</sub>
118	0,01	9,1
174	0,06	6,8
12	0,07	8,7
115	0,07	8,6
69	0,13	8,5
71	0,14	8,5

## ES 2 395 237 T3

113	0,27	8,6
5	0,33	7,8
32	0,33	7,4
109	0,33	8,2
16	0,34	6,8
37	0,34	7,9
67	0,34	8,6
110	0,34	8,5
164	0,36	7,9
183	0,36	8,3
208	0,38	7,9
98	0,51	7,9
216	0,85	8,0
26	1,00	7,2
22	1,11	7,2
203	1,15	8,0
28	1,41	7,3
30	1,46	7,8
179	1,48	7,0
135	1,50	7,4
91	1,51	7,5
188	1,60	7,2
24	1,62	7,2
63	1,64	6,7
65	1,69	5,7
66	1,69	4,7
17	1,71	6,5
111	1,71	6,4
117	1,71	6,7
196	1,71	6,6
75	1,74	7,9
76	1,74	5,9
45	1,76	8,0
46	1,76	6,4
227	1,76	7,5
94	1,77	7,9
225	1,80	6,6
35	1,82	6,8
190	1,85	6,5
191	1,85	6,5

ES 2 395 237 T3

80	2,11	7,1
102	2,21	6,5
121	2,21	5,9
165	2,26	6,6
79	2,43	7,2
15	2,78	6,5
72	3,59	6,9
180	3,73	6,6
82	3,90	7,1
205	4,56	7,2
36	5,40	6,4
103	5,54	5,9
192	5,98	6,5
44	6,01	5,9
64	6,54	5,8
19	6,72	6,5
195	6,82	6,5
52	7,06	6,4
172	7,30	5,7
31	7,31	5,8
134	7,52	6,5
92	7,55	6,5
83	7,78	5,8
62	7,79	5,9
27	7,97	5,9
6	8,23	5,8
33	8,27	6,0
38	8,30	7,9
39	8,30	6,1
181	8,30	6,9
182	8,30	6,3
41	8,51	5,9
215	8,52	6,2
220	8,52	5,3
116	8,58	6,6
138	8,58	6,6
47	8,65	6,5
48	8,65	5,8
84	8,76	7,0
85	8,76	5,9

ES 2 395 237 T3

23	8,79	6,4
14	8,80	6,8
218	8,80	6,6
228	8,80	5,1
77	8,93	7,2
141	9,03	7,3
142	9,03	6,2
226	9,03	5,5
99	9,06	7,9
101	9,06	5,8
212	9,08	6,0
206	9,09	6,5
204	9,14	5,4
197	9,25	6,6
162	9,28	7,0
193	9,47	5,6
176	9,50	6,8
156	9,68	5,3
201	9,77	5,7
175	10,19	6,5
119	10,20	7,8
10	10,26	5,6
18	10,60	6,7
152	10,93	5,8
147	11,36	7,4
151	13,76	5,0
86	16,02	6,9
21	16,17	5,4
58	16,49	6,8
136	16,81	6,2
95	16,87	6,9
125	18,01	4,4
97	20,17	5,9
25	20,36	5,2
96	21,24	6,2
40	21,38	4,7
73	23,49	8,0
8	23,83	5,7
127	25,26	6,9
189	25,43	5,5

ES 2 395 237 T3

57	25,77	5,4
222	30,35	8,0
93	35,31	4,8
9	37,92	4,5
61	39,04	4,5
229	40,09	7,1
87	40,23	5,0
120	40,60	5,9
20	40,63	5,9
11	41,42	4,6
81	42,14	5,4
137	42,23	4,6
219	42,69	5,8
56	43,01	7,2
114	43,01	5,9
167	43,01	5,5
13	44,13	6,7
107	44,13	5,8
217	44,13	6,9
221	44,13	6,5
224	44,13	4,9
42	44,34	6,3
43	44,34	4,4
131	44,45	6,9
29	44,46	5,9
78	44,76	5,8
55	44,77	5,1
88	45,40	6,8
100	45,40	7,1
34	45,66	5,1
170	46,19	5,6
171	46,19	4,3
163	46,51	5,9
129	47,31	4,7
132	47,31	4,4
194	47,31	4,9
199	47,47	6,5
7	47,54	4,6
207	48,05	5,2
149	48,50	5,1

ES 2 395 237 T3

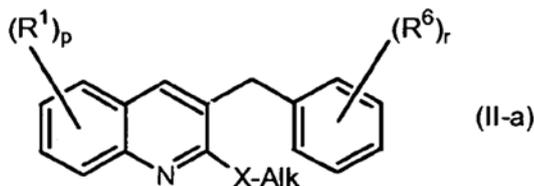
202	48,98	4,8
130	50,32	5,3
143	50,39	6,9
70	52,35	5,8
144	52,46	7,0
157	52,46	5,6
49	52,85	5,4
50	52,85	5,0
53	52,94	5,1
54	52,94	4,1
112	54,15	5,5
123	54,75	4,2
124	54,75	5,3
153	54,77	5,3
106	55,55	6,2
126	56,96	5,2
148	56,96	4,9
186	56,96	4,5
173	57,85	4,7
187	57,85	4,0
122	58,16	4,8
74	59,00	6,5
89	59,06	6,4
90	59,06	5,3
128	59,56	4,0
133	59,56	5,1
145	59,56	5,3
146	59,56	4,8
139	59,76	4,1
140	59,76	5,8
158	59,76	5,3
223	60,56	5,7
161	61,16	4,0
198	61,16	4,3
210	61,16	6,1
211	61,16	4,1
150	63,44	5,7
155	67,45	4,9
166	67,45	4,1
200	67,47	4,9

ES 2 395 237 T3

209	67,47	4,0
177	67,65	4,0
178	67,65	4,5
154	68,95	4,9
1	n.d.	7,3
2	n.d.	6,8
3	n.d.	6,7
4	n.d.	5,7
51	n.d.	5,8
59	n.d.	5,1
60	n.d.	5,6
68	n.d.	6,4
104	n.d.	6,6
105	n.d.	6,0
108	n.d.	7,0

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la siguiente fórmula



5

en la que:

X es S u O;

10

Alk es un grupo alquilo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquioxilo, alquiltio, alquioxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

15

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

R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquioxilo, alquiltio, alquioxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

20

dos radicales R<sup>6</sup> vecinos pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula =C-C=C=C-;

r es un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

25

alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; pudiendo estar cada átomo de carbono sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquioxilo u oxo;

30

Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquioxilo, haloalquioxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;

35

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; pudiendo estar cada heterociclo monocíclico o bicíclico sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo o alquioxilo;

40

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

45

haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, pudiendo estar uno o más átomos de carbono sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es O.

50

3. Compuesto según la reivindicación 2, que tiene la siguiente fórmula

