

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 824**

51 Int. Cl.:

C07D 215/22 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2007 E 07847812 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2099760**

54 Título: **Derivados de quinolina antibacterianos**

30 Prioridad:

06.12.2006 EP 06125510

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

14.06.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, JÉRÔME EMILE GEORGES;
DORANGE, ISMET;
MOTTE, MAGALI MADELEINE SIMONE;
ANDRIES, KOENRAAD JOZEF LODewIJK
MARCEL y
KOUL, ANIL**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 407 824 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 antibacterianos

- 5 La presente invención se refiere a derivados de quinolina sustituidos novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades bacterianas, que incluyen pero no se limitan a enfermedades provocadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*, o estreptococos o estafilococos patógenos.

10 **Antecedentes de la invención**

15 *Mycobacterium tuberculosis* es el agente causante de la tuberculosis (TB), una infección grave y potencialmente mortal con una 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 aumentado un 20% en todo el mundo con la mayor carga en las comunidades más empobrecidas. Si estas tendencias continúan, la incidencia de la TB aumentará un 41% en los próximos veinte años. Cincuenta años desde la introducción de una quimioterapia eficaz, la TB sigue siendo después del SIDA, la principal causa infecciosa de mortalidad adulta en el mundo. La creciente oleada de cepas resistentes a múltiples fármacos y la simbiosis mortal con el VIH están complicando la epidemia de TB. Las personas que son VIH-positivas y están infectadas con TB tienen una probabilidad 30 veces mayor de desarrollar TB activa que las personas que son VIH-negativas y la TB es responsable de la muerte de una de cada tres personas con VIH/SIDA en todo el mundo.

25 Los enfoques existentes para el tratamiento de la tuberculosis implican todos la combinación de múltiples agentes. Por ejemplo, el régimen recomendado por el U.S. Public Health Service es una combinación de isoniacida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguido por isoniacida y rifampicina solas durante cuatro meses más. Se continúa con estos fármacos durante siete meses más en pacientes infectados con VIH. Para pacientes infectados con cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos, se añaden a las terapias de combinación agentes tales como etambutol, estreptomina, kanamicina, amicacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ciprofloxacino y ofloxacino. No existe un único agente que sea eficaz en el tratamiento clínico de la tuberculosis, ni ninguna combinación de agentes que ofrezca la posibilidad de terapia inferior a seis meses de duración.

35 Existe una alta necesidad médica de nuevos fármacos que mejoren el tratamiento actual permitiendo regímenes que faciliten el cumplimiento del paciente y del profesional. Regímenes más cortos y aquéllos que requieren menos supervisión son la mejor manera para conseguir esto. La mayor parte del beneficio del tratamiento se presenta en los primeros 2 meses, durante la fase intensiva, o bactericida, cuando se administran cuatro fármacos juntos; la carga bacteriana se reduce considerablemente y los pacientes se vuelven no infecciosos. Se requiere la fase de esterilización o continuación de 4 a 6 meses para eliminar bacilos persistentes y para minimizar el riesgo de recidiva. Un fármaco de esterilización potente que acortara el tratamiento a 2 meses o menos sería extremadamente beneficioso. También se necesitan fármacos que faciliten el cumplimiento al requerir una supervisión menos intensiva. Obviamente, un compuesto que reduzca tanto la duración total de tratamiento como la frecuencia de administración del fármaco proporcionaría el mayor beneficio.

45 La creciente incidencia de cepas resistentes a múltiples fármacos o MDR-TB está complicando la epidemia de TB. Hasta el cuatro por ciento de todos los casos en todo el mundo se consideran MDR-TB - aquéllos resistentes a los fármacos más eficaces de la norma de cuatro fármacos, isoniacida y rifampicina. La MDR-TB es letal cuando no se trata y no puede tratarse adecuadamente a través de la terapia convencional, por lo que el tratamiento requiere hasta 2 años de fármacos de "segunda línea". Estos fármacos son con frecuencia tóxicos, caros y ligeramente eficaces. En ausencia de una terapia eficaz, los pacientes con MDR-TB infecciosos continúan propagando la enfermedad, produciendo nuevas infecciones con cepas de MDR-TB. Existe una alta necesidad médica de un nuevo fármaco con un nuevo mecanismo de acción, que tenga probabilidad de demostrar actividad contra las cepas resistentes a fármacos, en particular cepas MDR.

55 El término "resistente a fármacos" como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento es un término bien entendido por el experto en microbiología. Una micobacteria resistente a fármacos es una micobacteria que ya no es susceptible a al menos un fármaco previamente eficaz; que ha desarrollado la capacidad de resistir el ataque antibiótico por al menos un fármaco previamente eficaz. Una cepa resistente a fármacos puede transmitir esa capacidad de resistir a su progenie. Dicha resistencia puede deberse a mutaciones genéticas al azar en la célula bacteriana que alteran su sensibilidad a un único fármaco o a diferentes fármacos.

60 La tuberculosis MDR es una forma específica de tuberculosis resistente a fármacos debido a una bacteria resistente a al menos isoniacida y rifampicina (con o sin resistencia a otros fármacos), que son en la actualidad los dos fármacos anti-TB más potentes. Por tanto, siempre que se use anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento "resistente a fármacos" incluye resistente a múltiples fármacos.

Otro factor en el control de la epidemia de TB es el problema de la TB latente. A pesar de décadas de programas de control de tuberculosis (TB), aproximadamente 2 mil millones de personas están infectadas con *M. tuberculosis*, aunque de manera asintomática. Aproximadamente el 10% de estos individuos corren el riesgo de desarrollar TB activa durante su vida. La epidemia global de TB se aviva por la infección de pacientes VIH con TB y el aumento de cepas de TB resistentes a múltiples fármacos (MDR-TB). La reactivación de la TB latente es un factor de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad y representa el 32% de las muertes en individuos infectados con VIH. Para controlar la epidemia de TB, es necesario descubrir nuevos fármacos que puedan matar los bacilos latentes o inactivos. La TB inactiva puede reactivarse para provocar enfermedad mediante varios factores como supresión de inmunidad del huésped por el uso de agentes inmunosupresores como anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral α o interferón- γ . En el caso de pacientes VIH-positivos el único tratamiento profiláctico disponible para la TB latente es regímenes de dos-tres meses de rifampicina, pirazinamida. La eficacia del régimen de tratamiento todavía no está clara y además la duración de los tratamientos es una restricción importante en entornos con recursos limitados. Por tanto existe una necesidad drástica de identificar nuevos fármacos, que puedan actuar como agentes quimioprolácticos para individuos que albergan bacilos de TB latente.

Los bacilos de tuberculosis entran en individuos sanos por inhalación; se fagocitan por los macrófagos alveolares de los pulmones. Esto conduce a una respuesta inmunitaria potente y la formación de granulomas, que consisten en macrófagos infectados con *M. tuberculosis* rodeados por células T. Tras un período de 6-8 semanas la respuesta inmunitaria del huésped causa la muerte de las células infectadas por necrosis y acumulación de material caseoso con determinados bacilos extracelulares, rodeadas por macrófagos, células epitelioides y capas de tejido linfoide en la periferia. En el caso de individuos sanos, la mayor parte de las micobacterias se destruyen en estos entornos pero una proporción pequeña de bacilos todavía sobreviven y se cree que existen en un estado hipometabólico no replicante, y son tolerantes a la muerte por fármacos anti-TB como isoniácida. Estos bacilos pueden permanecer en los entornos fisiológicos alterados incluso durante toda la vida del individuo sin mostrar ningún síntoma clínico de enfermedad. Sin embargo, en el 10% de los casos estos bacilos latentes pueden reactivarse para provocar enfermedad. Una de las hipótesis acerca del desarrollo de estas bacterias persistentes es el entorno fisiopatológico en lesiones humanas, concretamente tensión de oxígeno reducida, limitación de nutrientes, y pH ácido. Se ha dado por supuesto que estos factores vuelven a estas bacterias fenotípicamente tolerantes a los principales fármacos antimicobacterianos.

Además del tratamiento de la epidemia de TB, existe el problema emergente de la resistencia a agentes antibióticos de primera línea. Algunos ejemplos importantes incluyen *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, enterococos resistentes a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, salmonelas multirresistentes.

Las consecuencias de la resistencia a agentes antibióticos son graves. Las infecciones provocadas por microorganismos resistentes no responden al tratamiento, dando como resultado enfermedad prolongada y mayor riesgo de muerte. Los fallos en el tratamiento también conducen a períodos más largos de infectividad, que aumentan los números de personas infectadas en movimiento en la comunidad y por tanto que exponen a la población general al riesgo de contraer una infección por cepa resistente.

Los hospitales son un componente crítico del problema de la resistencia a antibióticos en todo el mundo. La combinación de pacientes altamente susceptibles, uso intensivo y prolongado de antibióticos, e infección cruzada ha dado como resultado infecciones con patógenos bacterianos altamente resistentes.

La automedicación con antibióticos es otro factor principal que contribuye a la resistencia. Los antibióticos automedicados pueden ser innecesarios, con frecuencia se dosifican inadecuadamente o pueden no contener cantidades adecuadas de principio activo.

El cumplimiento del paciente con el tratamiento recomendado es otro problema principal. Los pacientes olvidan tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando empiezan a sentirse mejor o pueden ser incapaces de costear un ciclo completo, creando de ese modo un entorno ideal para que se adapten los microorganismos en vez de morir.

Debido a la resistencia emergente a múltiples antibióticos, los médicos se enfrentan a infecciones para las que no existe una terapia eficaz. La morbimortalidad y los costes económicos de tales infecciones imponen una carga creciente para los sistemas de atención sanitaria en todo el mundo.

Por tanto, existe una alta necesidad de nuevos compuestos para tratar infecciones bacterianas, especialmente infecciones micobacterianas que incluyan las infecciones micobacterianas latentes y resistentes a fármacos, y también otras infecciones bacterianas especialmente aquéllas provocadas por cepas bacterianas resistentes.

Los documentos WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 y WO 2005/075428 describen determinados derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra *Mycobacteria*, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. El documento WO 2005/117875 describe derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra cepas micobacterianas resistentes. El documento WO 2006/067048 describe derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra la tuberculosis latente. Un compuesto particular de estos derivados de

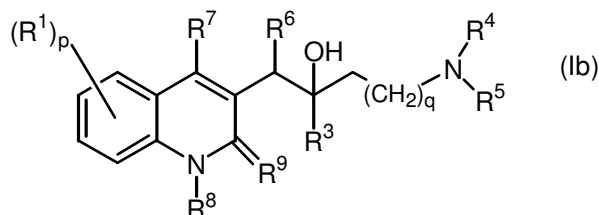
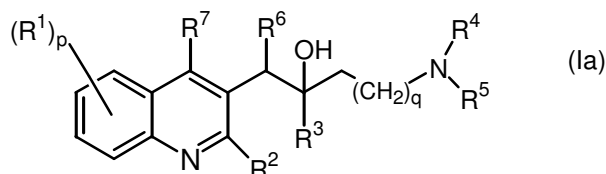
quinolina sustituidos se describe en Science (2005), 307, 223-227 y su modo de acción se describe en el documento WO 2006/035051.

5 Se describen otras quinolinas sustituidas en el documento US 5.965.572 (Estados Unidos de América) para tratar infecciones resistentes a antibióticos y en el documento WO 00/34265 para inhibir el crecimiento de microorganismos bacterianos.

10 El propósito de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos, en particular derivados de quinolina sustituidos, que tengan la propiedad de inhibir el crecimiento bacteriano especialmente de estreptococos, estafilococos o micobacterias y por tanto útiles para el tratamiento de enfermedades bacterianas, particularmente aquellas enfermedades provocadas por bacterias patógenas tales como *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis* (incluyendo la enfermedad latente e incluyendo las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*.

15 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de quinolina sustituidos novedosos según la fórmula (Ia) o (Ib):



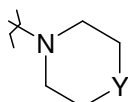
incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en los que:

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

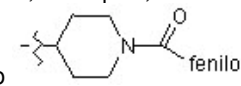
q es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4;

30 R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiltioalquilo, arilalquilo, di(aril)alquilo, arilo o Het;

R² es hidrógeno, alquiloxilo, arilo, ariloxilo, hidroxilo, mercapto, alquiloxialquiloxilo, alquiltio, mono o di(alquil)amino,

pirrolidino o un radical de fórmula  en la que Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo;

35 R³ es alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, Het-alquil-

O-alquilo o  fenilo

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

40 R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, estando cada radical opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxilo, amino, mono o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

45 R⁶ es arilo¹ o Het;

R⁷ es hidrógeno, halo, alquilo, arilo o Het;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

R⁹ es oxo; o

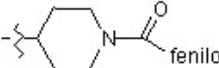
5

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

10 arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo, haloalquilo, alquiloxilo, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono o dialquilaminocarbonilo;

15 arilo¹ es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxilo, alquiltio, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono o dialquilaminocarbonilo;

20 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando cada heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo, hidroxilo, alquilo o alquiloxilo;

25 siempre que si R³ es alquilo, arilalquilo, arilo, Het, Het-alquilo o , entonces R⁶ es Het; fenilo sustituido con Het; naftilo sustituido con Het; o acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxilo, alquiltio, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono o dialquilaminocarbonilo;

30

los N-óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

35 Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) están interrelacionados porque por ejemplo un compuesto según la fórmula (Ib), con R⁹ igual a oxo y R⁸ igual a hidrógeno, es el equivalente tautomérico de un compuesto según la fórmula (Ia) con R² igual a hidroxilo (tautomería ceto-enol).

En la definición de Het, se pretende incluir todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1H-pirrolilo y 2H-pirrolilo.

40 El arilo, arilo¹ o Het enumerados en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) (véase por ejemplo R³) tal como se mencionan anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento puede unirse al resto de la molécula de fórmula (Ia) o (Ib) a través de cualquier carbono o heteroátomo del anillo según sea apropiado, si no se especifica lo contrario. Por tanto, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.

45

Las líneas trazadas desde sustituyentes al interior de sistemas de anillos indican que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido no tóxica terapéuticamente activa que puedan formar los compuestos según la fórmula (Ia) o fórmula (Ib). Dichas sales de adición de ácido pueden obtenerse tratando la forma de base de los compuestos según la fórmula (Ia) o fórmula (Ib) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo 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 maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

60 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición de amina o metal no tóxica terapéuticamente activa mediante tratamiento con bases inorgánicas y orgánicas apropiadas. Las sales farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento pretenden comprender también las formas de sal de adición de amina o metal no tóxica terapéuticamente activa (formas de sal de adición base) que puedan formar los

compuestos de fórmula (Ia) o (Ib). Las formas de sal de adición base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

10 Por el contrario, dichas formas de sal de adición de base o ácido pueden convertirse en las formas libres mediante tratamiento con un ácido o base apropiados.

15 El término sal farmacéuticamente aceptable también comprende las sales de amonio cuaternario (aminas cuaternarias) que puedan formar los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un alquilhaluro C₁₋₆, arilalquilhaluro C₁₋₆, alquilcarbonilhaluro C₁₋₆, arilcarbonilhaluro, Het-alquilhaluro C₁₋₆ o Het-carbonilhaluro opcionalmente sustituido, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Preferiblemente, Het representa un heterociclo monocíclico seleccionado de furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2
20 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de halo, alquilo y arilo. Preferiblemente, el agente de cuaternización es alquilhaluro C₁₋₆. También pueden usarse otros reactantes con buenos grupos salientes, tal como trifluorometanosulfonatos de alquilo C₁₋₆, metanosulfonatos de alquilo C₁₋₆ y p-toluenosulfonatos de alquilo C₁₋₆. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. Preferiblemente, el contraión es yodo. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

30 El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que puedan formar los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), así como las sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

35 En el marco de esta solicitud, un compuesto según la invención pretende inherentemente comprender todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo. El término "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento define todas las formas estereoisoméricas posibles que puedan tener los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), y sus N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o derivados fisiológicamente funcionales. A menos que se indique o mencione lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles.

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

45 Obviamente se pretende abarcar las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) dentro del alcance de esta invención.

Son de especial interés aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que son estereoquímicamente puros.

50 Siguiendo las convenciones de 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 de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos [R*,R*] o [R*,S*], en los que R* siempre se especifica como el centro de referencia y [R*,R*] indica centros con la misma quiralidad y [R*,S*] indica centros de distinta quiralidad. Por ejemplo, si el centro quiral con numeración más baja en la molécula tiene una configuración S y el
55 segundo centro es R, el descriptor estereo se especificaría como S-[R*,S*]. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente de la mayor prioridad con respecto al átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo, siempre está arbitrariamente en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de la mayor prioridad con respecto al otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos en relación con la posición del sustituyente de la mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina "α", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

65 Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir, asociada con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, de manera adicionalmente preferible menos del 2% y lo más

preferiblemente menos del 1% del/de los otro(s) isómero(s). Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) se especifica por ejemplo como (R,S), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S,R).

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

10 Los compuestos de cualquiera de las dos fórmulas (Ia) y (Ib) pueden sintetizarse en forma de mezclas, en particular 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 dos fórmulas (Ia) y (Ib) pueden convertirse en las formas de sal diastereomérica correspondientes mediante reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o selectiva y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de cualquiera de las dos fórmulas (Ia) y (Ib) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quirál. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden derivarse de las formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

20 Las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pretenden comprender aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que por ejemplo un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enol). Se pretende que el ámbito de esta invención abarque las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o de los productos intermedios de la presente invención.

25 Las formas de N-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciario se oxidan para dar el denominado N-óxido.

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

40 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 opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alquilo, alquilo C₁₋₆ u oxo. Preferiblemente 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; pudiendo estar cada átomo de carbono opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C₁₋₆.

50 Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo o ciclohexilmetilo, más preferiblemente metilo o etilo.

Una realización interesante de alquilo en todas las definiciones usadas anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento es alquilo C₁₋₆ que representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo y similares. Un subgrupo preferido de alquilo C₁₋₆ es alquilo C₁₋₄ que representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo y similares.

60 En el marco de esta solicitud, alqueno C₂₋₆ es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono que contienen un doble enlace tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares; cicloalquilo C₃₋₆ es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono y es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

65 En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo y 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 o 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; en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo. Preferiblemente, halo es bromo, flúor o cloro; en particular cloro o bromo. Preferiblemente, haloalquilo es polihaloalquilo C₁₋₆ que se define como alquilo C₁₋₆ mono o polihalosustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En el caso de que se unan más de un átomo de halo a un grupo alquilo o alquilo C₁₋₆ dentro de la definición de haloalquilo o polihaloalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

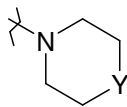
Una primera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que

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

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

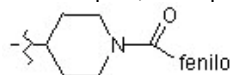
R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiltioalquilo, arilalquilo, di(aril)alquilo, arilo o Het;

R² es hidrógeno, alquiloxilo, arilo, ariloxilo, hidroxilo, mercapto, alquiloxialquiloxilo, alquiltio, mono o di(alquil)amino,



pirrolidino o un radical de fórmula en la que Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo;

R³ es alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, Het-alquil-O-alquilo o



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

R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, estando cada radical opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxilo, amino, mono o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

R⁶ es arilo¹ o Het;

R⁷ es hidrógeno, halo, alquilo, arilo o Het;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

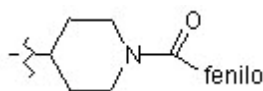
R⁹ es oxo; o

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

arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxilo, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono o dialquilaminocarbonilo;

arilo¹ es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxilo, alquiltio, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono o dialquilaminocarbonilo;

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



siempre que si R³ es alquilo, arilalquilo, arilo, Het, Het-alquilo o fenilo sustituido con Het; naftilo sustituido con Het; o acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxilo, alquiltio, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono o dialquilaminocarbonilo.

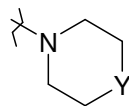
Una segunda realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que

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

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

R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, di(aril)alquilo C₁₋₆, arilo o Het;

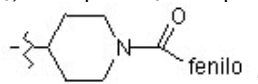
R² es hidrógeno, alquiloxilo C₁₋₆, arilo, ariloxilo, hidroxilo, mercapto, alquiloxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, mono



o di(alquil C₁₋₆)amino, pirrolidino o un radical de fórmula en la que Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo C₁₋₆;

R³ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilalquilo C₁₋₆, aril-O-alquilo C₁₋₆, arilalquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, arilo, aril-arilo, Het,

Het-alquilo C₁₋₆, Het-O-alquilo C₁₋₆ o Het-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ o



R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo; o

R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, estando cada radical opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquil C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y pirimidinilo;

R⁶ es arilo¹ o Het;

R⁷ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, arilo o Het;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es oxo; o

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

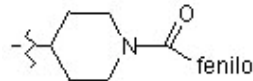
arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo, polihaloalquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, haloalquiloxilo C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, morfolinilo o mono o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo;

arilo¹ es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquiloxilo C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo;

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando cada heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3

sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o alquioxilo C₁₋₆;

siempre que si R³ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilalquilo C₁₋₆, arilo, Het, Het-alquilo C₁₋₆ o



5 entonces R⁶ es Het; fenilo sustituido con Het; naftilo sustituido con Het; o acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, alquioxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquioxilo C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo.

10

Una tercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (la) o (lb) en el que

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

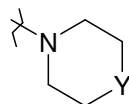
15

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

R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquioxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, di(aril)alquilo C₁₋₆, arilo o Het;

20

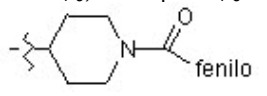
R² es hidrógeno, alquioxilo C₁₋₆, arilo, ariloxilo, hidroxilo, mercapto, alquiloxi C₁₋₆-alquioxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, mono



o di(alquil C₁₋₆)amino, pirrolidino o un radical de fórmula en la que Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo C₁₋₆;

R³ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilalquilo C₁₋₆, aril-O-alquilo C₁₋₆, arilalquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, arilo, Het, Het-

25 alquilo C₁₋₆, Het-O-alquilo C₁₋₆ o Het-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ o



R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo; o

30

R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, estando cada radical opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquioxilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquil C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y pirimidinilo;

35

R⁶ es arilo¹ o Het;

R⁷ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, arilo o Het;

40

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es oxo; o

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

45

arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, alquioxilo C₁₋₆, haloalquioxilo C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, morfolinilo o mono o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo;

50

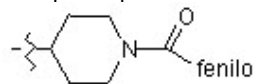
arilo¹ es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, alquioxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquioxilo C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo;

55

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o un

heterociclo bicíclico seleccionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando cada heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o alquiloxilo C₁₋₆;

siempre que si R³ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilalquilo C₁₋₆, arilo, Het, Het-alquilo C₁₋₆ o



, entonces R⁶ es Het; fenilo sustituido con Het; naftilo sustituido con Het; o acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquiloxilo C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo.

Una cuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que R¹ es hidrógeno, halo, arilo, Het, alquilo o alquiloxilo; más en particular R¹ es hidrógeno o halo. Lo más preferiblemente, R¹ es halo, en particular bromo.

Una quinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que p es igual a 1.

Una sexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que R² es hidrógeno, alquiloxilo o alquiltio, en particular hidrógeno, alquiloxilo C₁₋₆ o alquiltio C₁₋₆. Más en particular, R² es alquiloxilo C₁₋₆, preferiblemente metiloxilo.

Una séptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que R³ es aril-O-alquilo C₁₋₆, arilalquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo C₁₋₆, Het-O-alquilo C₁₋₆, Het-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; en particular R³ es aril-O-alquilo C₁₋₆, arilalquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, Het-alquilo C₁₋₆, Het-O-alquilo C₁₋₆, Het-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; más en particular R³ es aril-O-alquilo C₁₋₆, arilalquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, aril-arilo, Het-O-alquilo C₁₋₆, Het-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; incluso más en particular R³ es aril-O-alquilo C₁₋₆, arilalquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, Het-O-alquilo C₁₋₆ o Het-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; o R³ es aril-O-alquilo C₁₋₆ o arilalquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; o R³ es arilo.

Una octava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que q es igual a 1, 3 ó 4.

Una novena realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en particular alquilo C₁₋₆, más en particular metilo o etilo. Preferiblemente R⁴ y R⁵ son metilo.

Una décima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo que consiste en piperidino, piperazino, morfolino, imidazolilo, triazolilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; más en particular piperidino, piperazino o morfolino, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; incluso más en particular piperidino o piperazino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄.

Una undécima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que R⁶ es Het o fenilo opcionalmente sustituido; en particular Het, o fenilo opcionalmente sustituido con halo, ciano, Het o alquiloxilo C₁₋₆; más en particular Het, o fenilo opcionalmente sustituido con halo o Het en el que Het representa preferiblemente piridilo, tienilo, furanilo, quinolinilo o pirazolilo, representando cada uno de dichos anillos Het que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; incluso más en particular benzo[1,3]dioxolilo, o fenilo opcionalmente sustituido con halo o Het en el que Het representa preferiblemente piridilo, tienilo, furanilo, quinolinilo o pirazolilo, representando cada uno de dichos anillos Het que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

Una duodécima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que R⁷ es hidrógeno.

Una decimotercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del

mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia).

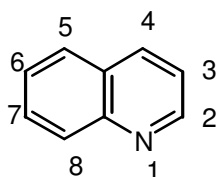
5 Una decimocuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib) y en el que R⁸ es hidrógeno y R⁹ es oxo.

10 Una decimoquinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib), en particular en el que R⁸ es alquilo, más preferible alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo.

15 Una decimosexta realización interesante es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que arilo es naftilo o fenilo, más preferiblemente fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, por ejemplo cloro; ciano; alquilo por ejemplo metilo; o alquilo, por ejemplo metiloxilo; o Het, por ejemplo piridilo, tienilo, furanilo, quinolinilo o imidazolilo, representando cada uno de dichos anillos Het que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

20 Una decimoséptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que R¹ está ubicado en la posición 6 del anillo de quinolina.

25 En el marco de esta solicitud, el anillo de quinolina de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) se enumera tal como sigue:



30 Una decimoctava realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana con una bacteria gram-positiva y/o gram-negativa, preferiblemente una infección bacteriana con una bacteria gram-positiva.

35 Una decimonovena realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en el que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene una CI₉₀ < 15 µl/ml frente al menos una bacteria, en particular una bacteria gram-positiva; preferiblemente una CI₉₀ < 10 µl/ml; más preferiblemente una CI₉₀ < 5 µl/ml; determinándose el valor de CI₉₀ tal como se describe a continuación en el presente documento.

40 Una vigésima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante en el que son aplicables una o más, preferiblemente todas, de las siguientes definiciones:

45 R¹ es hidrógeno o halo; en particular hidrógeno o bromo;

R² es alquilo, en particular alquilo C₁₋₆; más en particular metiloxilo;

R³ es aril-O-alquilo C₁₋₆, arilalquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, arilo o aril-arilo;

50 R⁴ y R⁵ son alquilo C₁₋₆; en particular metilo; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo que consiste en piperidino o piperazino, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

55 R⁶ es Het o fenilo opcionalmente sustituido; en particular Het, o fenilo opcionalmente sustituido con halo o Het; más en particular benzo[1,3]dioxolilo, furanilo, o fenilo opcionalmente sustituido con halo o Het en el que Het representa piridilo, tienilo, furanilo, quinolinilo o pirazolilo, representando cada uno de dichos anillos Het que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

60 R⁷ es hidrógeno;

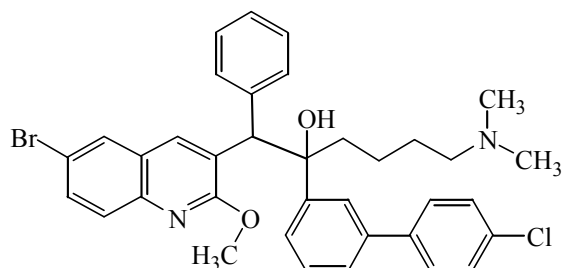
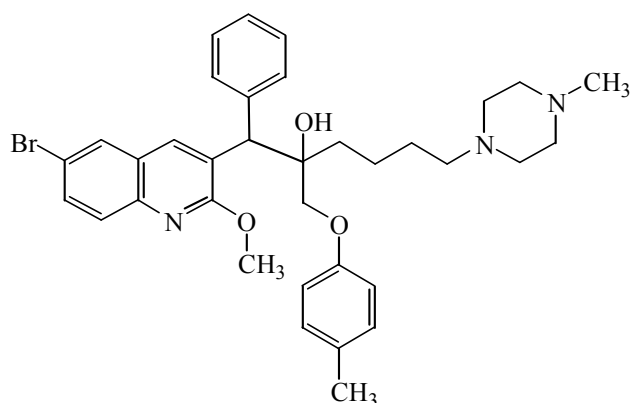
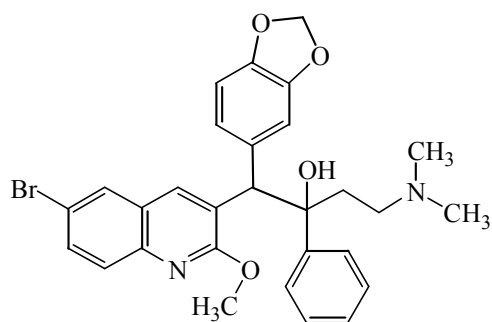
q es 1, 3 ó 4;

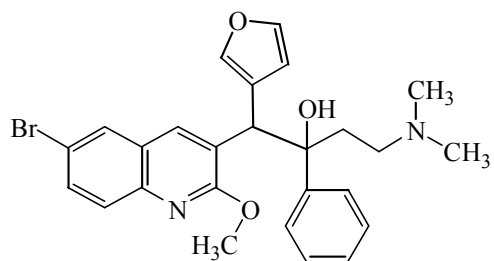
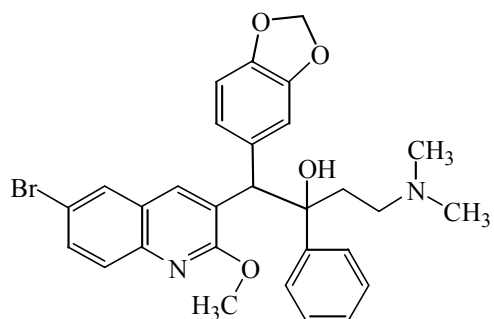
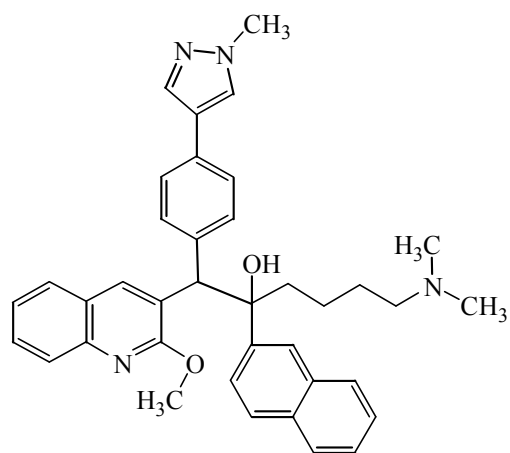
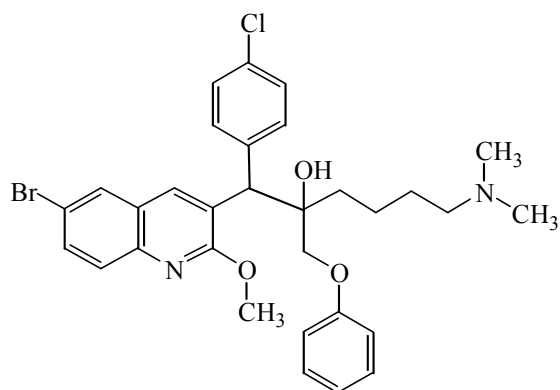
p es 1.

- 5 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o cualquier subgrupo del mismo mencionado anteriormente en el presente documento como realización interesante, el término "alquilo" representa alquilo C₁₋₆, más preferiblemente alquilo C₁₋₄, y el término haloalquilo representa polihaloalquilo C₁₋₆.

10 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es una mezcla particular de enantiómeros (indicada a continuación en el presente documento como diastereoisómero A o B particular) y por tanto está sustancialmente libre del/de los otro(s) diastereoisómero(s). En el caso de que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tenga dos centros quirales esto significa que el compuesto es una mezcla, en particular una mezcla racémica, de los enantiómeros (R,S) y (S,R) o una mezcla, en particular una mezcla racémica, del enantiómero (R,R) y (S,S). A continuación en el presente documento, las mezclas, en particular las mezclas racémicas, de 2 enantiómeros se indican como diastereoisómero A o B. Que la mezcla racémica se indique como A o B depende de si se aísla en primer lugar en el protocolo de síntesis (es decir, A) o en segundo lugar (es decir, B). Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un enantiómero particular (sustancialmente libre de los otros enantiómeros). En el caso de que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tenga dos centros quirales esto significa que el compuesto es el enantiómero (R,S), (S,R), (R,R) o (S,S). A continuación en el presente documento, dichos enantiómeros particulares se indican como A1, A2, B1 o B2. Que el enantiómero se indique como A1, A2, B1 o B2 depende de si se aísla en primer o segundo lugar (1 ó 2) en el protocolo de síntesis y de si se separa del diastereoisómero A (A1, A2) o B (B1, B2).

Los compuestos preferidos de la presente invención se seleccionan de





10 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

15 Compuestos preferidos en particular de fórmula (Ia) o (Ib) son los compuestos 7, 9, 10 y 29 (véanse las tablas a continuación en el presente documento); una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato de los mismos o una forma de N-óxido de los mismos; o los compuestos 29, 23, 34, 11, 4, 52 y 30 (véanse las tablas a continuación en el presente documento); una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato de los mismos o una forma de N-óxido de los mismos.

Farmacología

Se ha mostrado sorprendentemente que los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de una infección bacteriana incluyendo una infección micobacteriana, particularmente las enfermedades provocadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis* (incluyendo la forma latente y resistente a fármacos de la misma), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. leprae* y *M. marinum*. Por tanto, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) tal como se definieron anteriormente en el presente documento, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos de los mismos o las formas de N-óxido de los mismos, para su uso como medicamento, en particular para su uso como medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana incluyendo una infección micobacteriana.

Además, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos del mismo o las formas de N-óxido del mismo, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas del mismo tal como se describe a continuación en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana incluyendo una infección micobacteriana.

Además de su actividad frente a micobacterias, los compuestos según la invención también son activos frente a otras bacterias. En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse como patógenos o bien gram-positivos o bien gram-negativos. Generalmente se considera que los compuestos antibióticos con actividad frente a patógenos tanto gram-positivos como gram-negativos tienen un amplio espectro de actividad. Los compuestos de la presente invención se consideran activos frente a patógenos bacterianos gram-positivos y/o gram-negativos, en particular frente a patógenos bacterianos gram-positivos. En particular, los presentes compuestos son activos frente a al menos una bacteria gram-positiva, preferiblemente frente a varias bacterias gram-positivas, más preferiblemente frente a una o más bacterias gram-positivas y/o una o más bacterias gram-negativas.

Los presentes compuestos tienen actividad bactericida o bacteriostática.

Los ejemplos de bacterias aerobias y anaerobias gram-positivas y gram-negativas, incluyen estafilococos, por ejemplo *S. aureus*; enterococos, por ejemplo *E. faecalis*; estreptococos, por ejemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; bacilos, por ejemplo *Bacillus subtilis*; listeria, por ejemplo *Listeria monocytogenes*; hemófilos, por ejemplo *H. influenza*; moraxella, por ejemplo *M. catarrhalis*; pseudomonas, por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*; y escherichia, por ejemplo *E. coli*. Los patógenos gram-positivos, por ejemplo estafilococos, enterococos y estreptococos, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son tanto difíciles de tratar como difíciles de erradicar en por ejemplo un entorno hospitalario una vez que se han establecido. Ejemplos de tales cepas son *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina (SCNRM), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistente.

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

Los compuestos de la presente invención son especialmente activos frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente tal como por ejemplo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

Por tanto, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos del mismo o las formas de N-óxido del mismo, así como cualquier composición farmacéutica del mismo tal como se describe a continuación en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana incluyendo una infección provocada por estafilococos y/o estreptococos.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un compuestos para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, incluyendo una infección provocada por estafilococos y/o estreptococos. Un uso de este tipo comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica según la invención.

Sin limitarse a ninguna teoría, se enseña que la actividad de los presentes compuestos radica en la inhibición de la F1F0 ATP sintasa, en particular la inhibición del complejo F0 de la F1F0 ATP sintasa, más en particular la inhibición de la subunidad c del complejo F0 de la F1F0 ATP sintasa, que conduce a la destrucción de las bacterias por disminución de los niveles de ATP celular de las bacterias. Por tanto, en particular, los compuestos de la presente invención son activos en las bacterias cuya viabilidad depende del funcionamiento apropiado de la F1F0 ATP sintasa.

Las infecciones bacterianas que pueden tratarse mediante los presentes compuestos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tal como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral, tal como infecciones de los dientes, encías y mucosa, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías

respiratorias inferiores, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones óseas y de las articulaciones, infecciones cutáneas y de estructuras cutáneas, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía, y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer, o pacientes de trasplante de órganos.

Siempre que se use anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento, que los compuestos puedan tratar una infección bacteriana significa que los compuestos pueden tratar una infección con una o más cepas bacterianas.

La invención también se refiere a una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. Los compuestos según la invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar sistemáticamente fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas se desean en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para su administración por vía oral o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tal 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 orales más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, disoluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, 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 preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del/de los principio(s) activo(s), y, desde el 1 hasta el 99,95% en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación 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 de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos. La dosificación diaria del compuesto según la invención variará, naturalmente, 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 según la invención se administre a una dosificación diaria que no exceda de 1 gramo, por ejemplo en el intervalo de desde 10 hasta 50 mg/kg de peso corporal.

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

Por tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto según la invención, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos.

La presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto según la invención, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, para su uso como medicamento.

La presente invención también comprende una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto según la invención, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos.

5 La razón en peso de (a) el compuesto según la invención y (b) el/los otro(s) agente(s) antibacteriano(s) cuando se facilitan como combinación puede determinarse por el experto en la técnica. Dicha razón y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular según la invención y el/los otro(s) agente(s) antibacteriano(s) usado(s), el estado particular que está tratándose, la gravedad del estado que está tratándose, la edad, el peso, el género, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, resulta evidente que la cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una razón en peso particular para el presente compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y otro agente antibacteriano puede oscilar entre 1/10 y 10/1, más en particular entre 1/5 y 5/1, incluso más en particular entre 1/3 y 3/1.

Los compuestos según la invención y el uno o más de otros agentes antibacterianos pueden combinarse en una única preparación o pueden formularse en preparaciones separadas de modo que puedan administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente. Por tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto según la invención, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, como preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

Los otros agentes antibacterianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son por ejemplo agentes antibacterianos conocidos en la técnica. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo β -lactama tal como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemos, ácidos clavulánicos, penems, carbapenems, nocardinas, monobactamas; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglicósidos; nucleósidos tales como N-nucleósidos, C-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blastidina S; macrólidos tales como macrólidos de anillo de 12 miembros, macrólidos de anillo de 14 miembros, macrólidos de anillo de 16 miembros; ansamicinas; péptidos tales como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos de anillos grandes que contienen enlaces de lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, endurecidinas, micamicina, neocarcinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(p-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enedinas.

Antibióticos específicos que pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son por ejemplo bencilpenicilina (potásica, procaínica, benzatínica), fenoximetilpenicilina (potásica), feneticilina potásica, propicilina, carbenicilina (disódica, fenil sódica, indanil sódica), sulbenicilina, ticarcilina disódica, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactam sódico, hidrocloreto de talampicilina, hidrocloreto de bacampicilina, pivmecillinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxilo, cefradina, cefroxadina, cefapirina sódica, cefalotina sódica, cefacetilo sódico, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona sódica, cefamandol, hidrocloreto de vefotiam, cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, hidrocloreto de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftazidima, ceftioxitina, cefmetazol, cefotetán, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, hidrocloreto de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, hidrocloreto de daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amicacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomina, dihidroestreptomina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, hidrocloreto de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, kasugamicina, polioxina, blastidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, kitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanosulfonato sódico, enramicina, micamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarcinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocida, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, hidrocloreto de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilicina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, siccanina.

Otros agentes micobacterianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son por ejemplo rifampicina (=rifampina); isoniazida; pirazinamida; amicacina; etionamida; etambutol; estreptomina; ácido para-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas tales como por ejemplo moxifloxacino, gatifloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino, esparfloxacino; macrólidos tales como por ejemplo claritromicina, clofazimina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina; los compuestos dados a conocer en el documento WO 2004/011436.

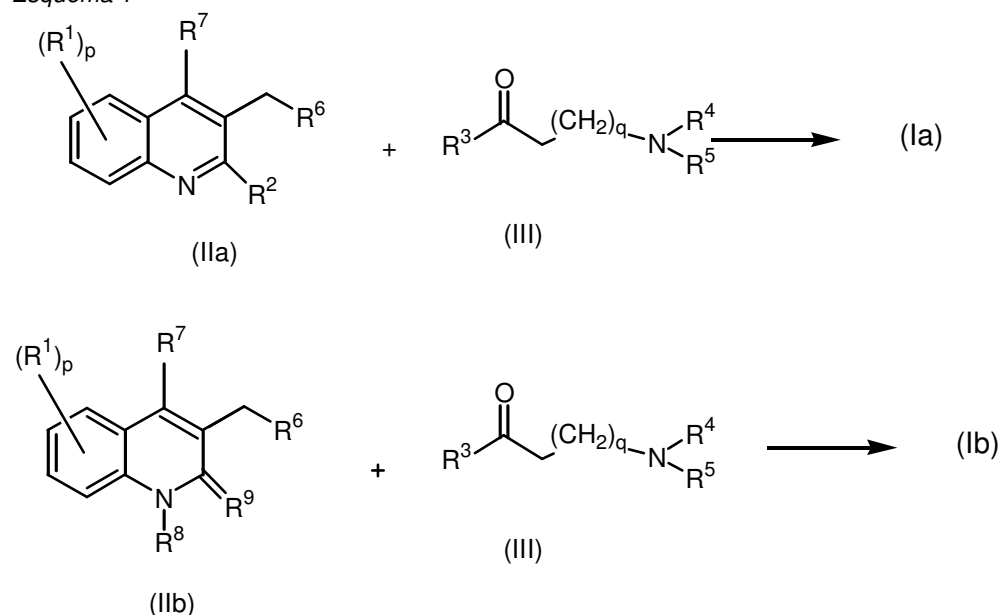
Preparación general

5 Los compuestos según la invención pueden prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, cada de una de las cuales conoce el experto.

10 Los materiales de partida y los productos intermedios son compuestos que están o bien disponibles comercialmente o bien pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden prepararse según los métodos descritos en los documentos WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 o WO 2005/075428.

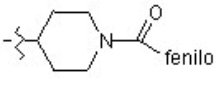
En particular, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IIa) o (IIb) con un producto intermedio de fórmula (III) según el siguiente esquema de reacción (1):

Esquema 1



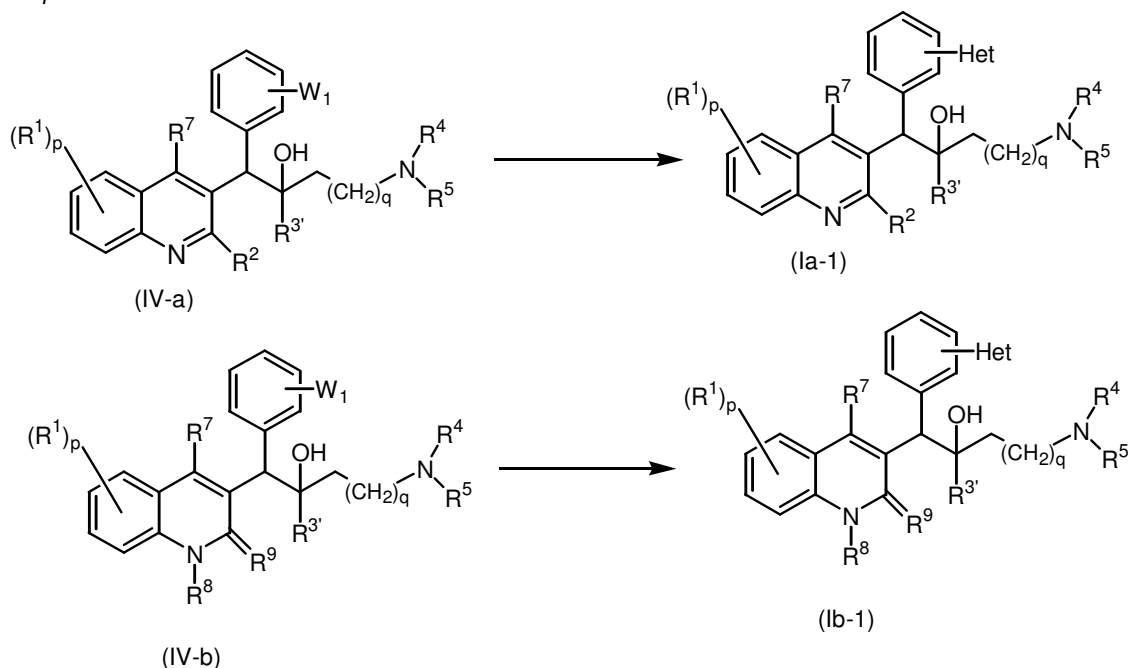
15 usando $nBuLi$ en una mezcla de una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, siendo todas las variables tal como se definieron en la fórmula (Ia) o (Ib). La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre -20 y $-70^\circ C$.

20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^6 representa fenilo sustituido con Het, y en los que

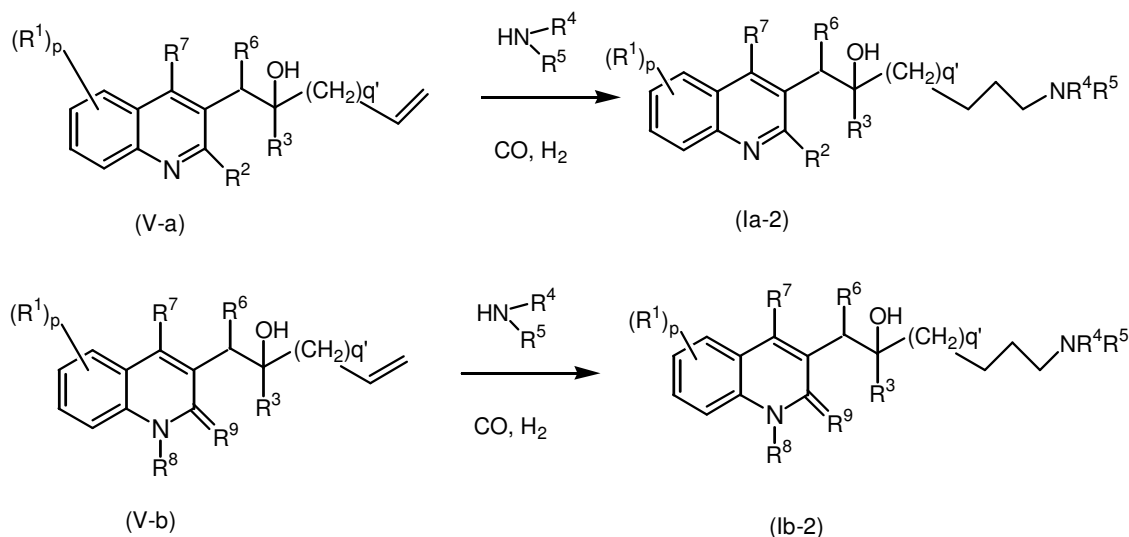
R^3 representa alquilo, arilalquilo, arilo, Het, Het-alquilo o , estando dicho R^3 representado por R^3 y estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ia-1) o (Ib-1), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV-a) o (IV-b) en el que W^1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro o bromo, con $Het-B(OH)_2$ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME) y un alcohol, por ejemplo metanol según el siguiente esquema de reacción (2):

25

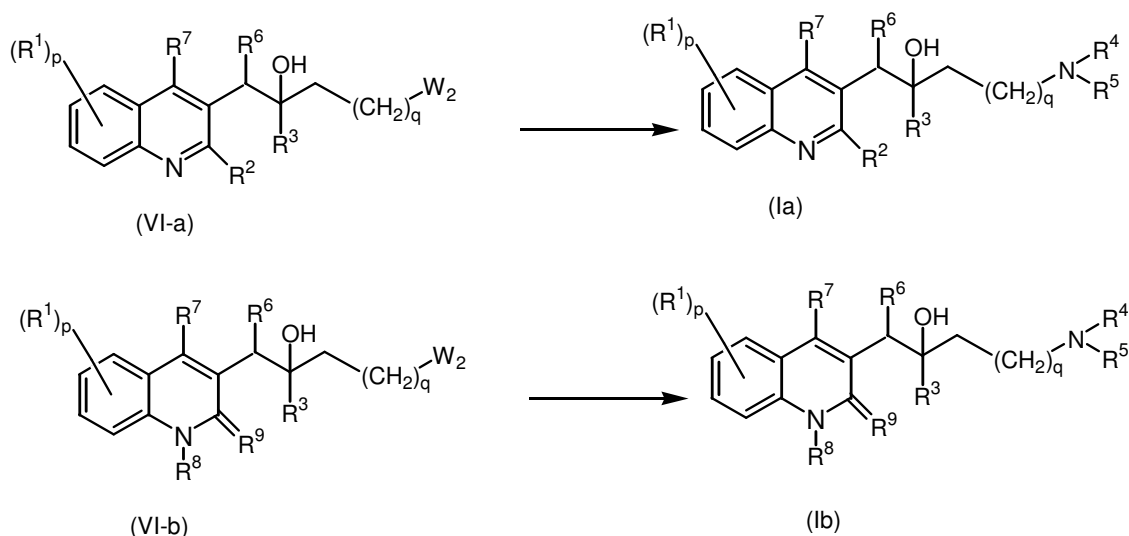
Esquema 2



Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ia) o (b) en los que q es igual a 2, 3 ó 4, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ia-2) o (Ib-2), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (V-a) o (V-b) en el que q' es 0, 1 ó 2, con una amina primaria o secundaria HNR^4R^5 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $Rh(cod)_2BF_4$, opcionalmente en presencia de un segundo catalizador (para la reducción), tal como por ejemplo $Ir(cod)_2BF_4$, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo xantphos, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo metanol, en presencia de CO y H_2 (a presión) a temperatura elevada. Esta reacción se realiza preferiblemente para productos intermedios de fórmula (V) en los que q' es 1.



También pueden prepararse compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI-a) o (VI-b) en el que W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro o bromo, con una amina primaria o secundaria adecuada HNR^4R^5 , opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.



5 Se considera dentro del conocimiento del experto explorar las temperaturas, las diluciones y los tiempos de reacción apropiados con el fin de optimizar las reacciones anteriores con el fin de obtener un compuesto deseado.

Pueden prepararse además los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) convirtiendo los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) unos en otros según reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

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

25 Pueden convertirse compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^1 representa halo, por ejemplo bromo, en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que R^1 representa Het, mediante reacción con $Het-B(OH)_2$ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_3PO_4 o Na_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME).

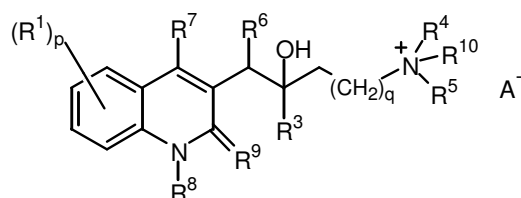
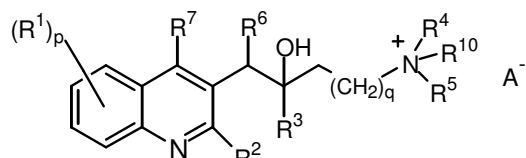
30 De manera similar, compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^1 es halo, por ejemplo bromo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^1 es alquilo, por ejemplo metilo, mediante tratamiento con un agente alquilante apropiado tal como $CH_3B(OH)_2$ o $(CH_3)_4Sn$ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME).

35 Pueden convertirse compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^1 es halo, en particular bromo, en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que R^1 es hidrógeno, mediante reacción con $HCOONH_4$ en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol. Pueden usarse las mismas condiciones de reacción para convertir un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que R^4 es bencilo en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que R^4 es hidrógeno.

40 Pueden convertirse compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que R^6 representa fenilo sustituido con halo, en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que R^6 representa fenilo sustituido con Het, mediante reacción con $Het-B(OH)_2$ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME) y un alcohol, por ejemplo metanol.

45 Puede convertirse un compuesto de fórmula (Ia) en el que R^2 representa metoxilo, en el compuesto correspondiente de fórmula (Ib) en el que R^8 es hidrógeno y R^9 es oxo, mediante hidrólisis en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano.

También pueden convertirse compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en una amina cuaternaria mediante reacción con un agente de cuaternización adecuado, tal como, por ejemplo, un alquilhaluro C₁₋₆, arilalquilhaluro C₁₋₆, alquilcarbonilhaluro C₁₋₆, arilcarbonilhaluro, Het¹-alquilhaluro C₁₋₆ o Het¹-carbonilhaluro opcionalmente sustituido, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona representando Het¹ furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; pudiendo estar cada heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de halo, alquilo C₁₋₆ y arilo. Dichas aminas cuaternarias están representadas por las fórmulas a continuación en las que R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, arilcarbonilo, Het¹-alquilo C₁₋₆ o Het¹-carbonilo y en las que A⁻ representa un contraión farmacéuticamente aceptable, tal como por ejemplo yoduro.



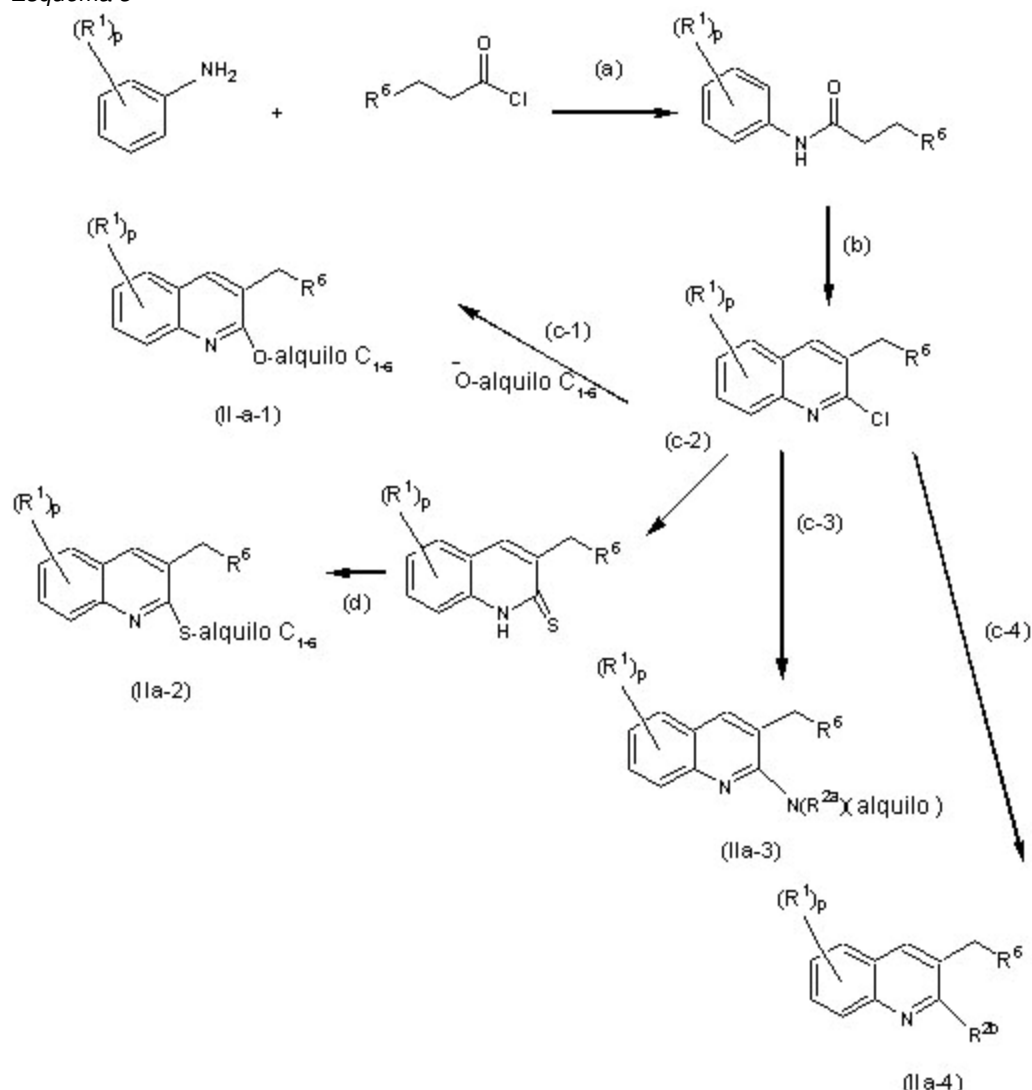
Resulta evidente que en las reacciones anteriores y en las siguientes, los productos de reacción puedan aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías conocidas generalmente en la técnica, tal como extracción, cristalización y cromatografía. Resulta evidente además 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, cromatografía quiral. También pueden obtenerse diastereoisómeros individuales o enantiómeros individuales mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SCF).

Los materiales de partida y los productos intermedios son compuestos que están o bien disponibles comercialmente o bien pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse los productos intermedios de fórmula (II-a) o (II b) o (III) según los métodos descritos en los documentos WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 o WO 2005/075428.

En particular, pueden prepararse los productos intermedios de fórmula (IIa) según el siguiente esquema de reacción (3):

30

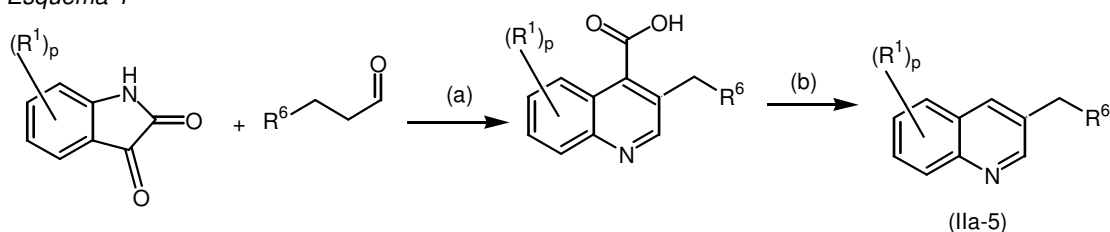
Esquema 3



- siendo todas las variables tal como se definieron en la fórmula (Ia). El esquema de reacción (3) comprende una etapa (a) en la que una anilina apropiadamente sustituida se hace reaccionar con un cloruro de acilo apropiado tal como por ejemplo cloruro de 3-fenilpropionilo, cloruro de 3-fluorobenzenopropionilo o cloruro de p-clorobenzenopropionilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, y un disolvente inerte en la reacción adecuado, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una etapa (b) siguiente el aducto obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con cloruro de fosforilo (POCl₃) 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 temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una etapa (c-1) siguiente, se introduce un grupo R² específico, en el que R² es por ejemplo un radical alquilo C₁₋₆ haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con O-alquilo C₁₋₆ en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo HO-alquilo C₁₋₆. También puede convertirse el producto intermedio obtenido en la etapa (b) en un producto intermedio en el que R² es por ejemplo un radical alquilo C₁₋₆ mediante reacción con S=C(NH₂)₂ en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, o una mezcla de alcohol/agua, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo KOH, (véase la etapa (c-2)) seguida por reacción con alquilo C₁₋₆-I en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 2-propanona (véase la etapa (d)). También puede convertirse el producto intermedio obtenido en la etapa (b) en un producto intermedio en el que R² es -N(R^{2a})(alquilo) en el que R^{2a} es hidrógeno o alquilo, mediante reacción con una sal adecuada de NH(R^{2a})(alquilo) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo (etapa (c-3)). También puede convertirse el producto intermedio obtenido en la etapa (b) en un producto intermedio en el que R² es alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, estando representado dicho R² por R^{2b}, mediante reacción con alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-OH opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, en presencia de NaH y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahydrofurano (etapa (c-4)).

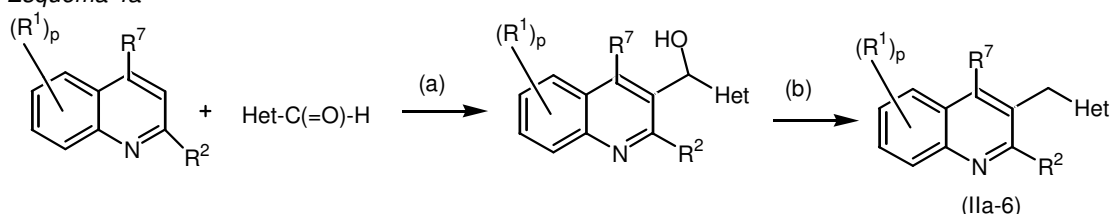
- 5 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IIa) en los que R^2 y R^7 representan hidrógeno, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (IIa-5), según el siguiente esquema de reacción (4), en el que en una primera etapa (a) se hace reaccionar una indol-2,3-diona sustituida con un 3-fenilpropionaldehído opcionalmente sustituido en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio (reacción de Pfitzinger), tras lo cual se descarboxila el compuesto de ácido carboxílico en una etapa (b) siguiente a alta temperatura en presencia de un disolvente inerte en la reacción adecuado tal como difenil éter.

Esquema 4



- 10 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IIa) en los que R^6 representa Het, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (IIa-6), según el siguiente esquema de reacción 4a.

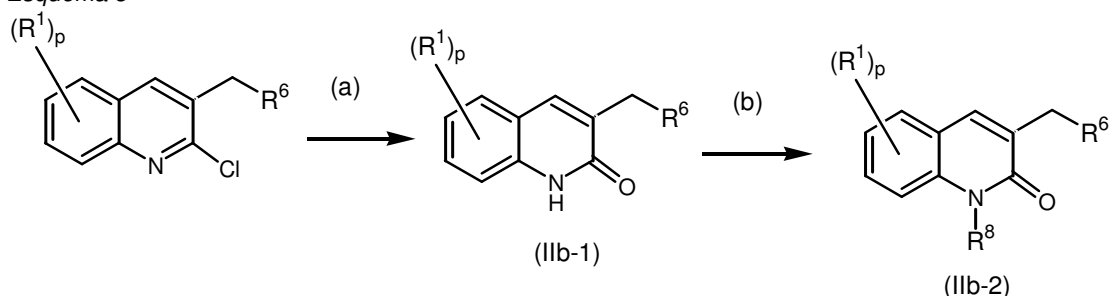
Esquema 4a



- 15 El esquema de reacción (4a) comprende una etapa (a) en la que se hace reaccionar un resto de quinolina apropiado con Het-C(=O)-H usando $n\text{BuLi}$ en una mezcla de una base adecuada, tal como por ejemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. 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 . En una etapa (b) siguiente, se convierte el producto obtenido en la etapa (a) en un producto intermedio de fórmula (IIa-6) mediante reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y
- 20 triisopropilsilano, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno.

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IIb), en particular (IIb-1) o (IIb-2), según el siguiente esquema de reacción (5).

Esquema 5

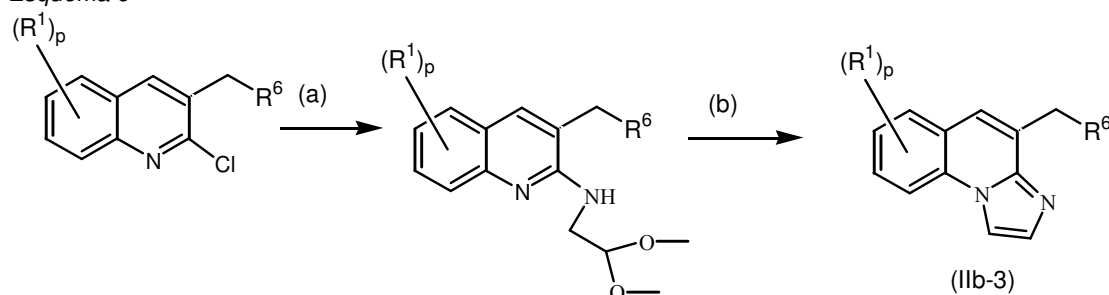


- 25 El esquema de reacción (5) comprende una etapa (a) en la que se convierte el residuo de quinolina en el residuo de quinolinona mediante reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico. En una etapa (b) siguiente, se introduce un sustituyente R^8 haciendo reaccionar el producto intermedio obtenido en la etapa (a) con un agente alquilante adecuado, tal como por ejemplo yoduro de alquilo, por ejemplo yoduro de metilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaOH o cloruro de benciltriethylamonio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.
- 30

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IIb) en los que R^8 y R^9 se toman juntos para formar el radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (IIb-3), según el siguiente esquema

de reacción (6).

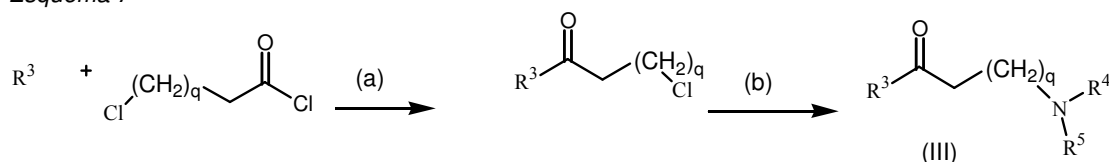
Esquema 6



El esquema de reacción (6) comprende una etapa (a) en la que se hace reaccionar el producto intermedio con $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(OCH}_3)_2$. En una etapa (b) siguiente, se forma el residuo de imidazolilo condensado mediante reacción con ácido acético en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo xileno.

Los productos intermedios de fórmula (III) son compuestos que están o bien disponibles comercialmente o bien pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse productos intermedios de fórmula (III) según el siguiente esquema de reacción (7):

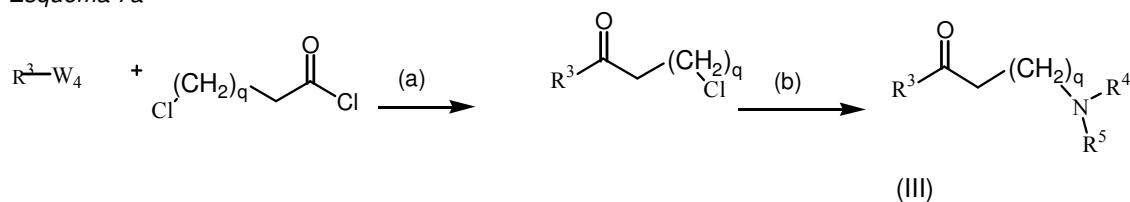
Esquema 7



El esquema de reacción (7) comprende una etapa (a) en la que se hace reaccionar R^3 , en particular un arilo apropiadamente sustituido, más en particular un fenilo apropiadamente sustituido, mediante reacción de Friedel-Craft 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 por ejemplo AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 o ZnCl_2 y un disolvente inerte en la reacción adecuado, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una etapa (b) siguiente, se introduce un grupo amino ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) haciendo reaccionar el producto intermedio obtenido en la etapa (a) con una amina primaria o secundaria (HNR^4R^5).

También pueden prepararse los productos intermedios de fórmula (III) según el siguiente esquema de reacción (7a):

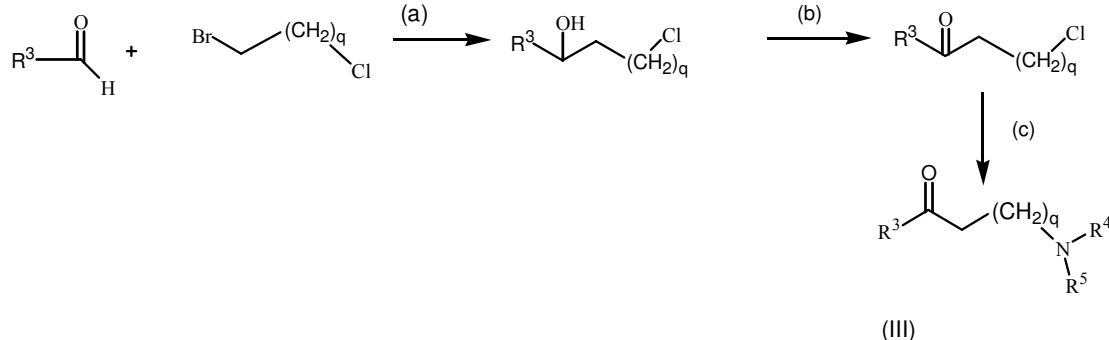
Esquema 7a



El esquema de reacción (7a) comprende una etapa (a) en la que se hace reaccionar $\text{R}^3\text{-W}_4$, en el que W_4 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro o bromo, en particular un arilo apropiadamente sustituido, más en particular un naftilo apropiadamente sustituido, por ejemplo 2-bromo-naftaleno, con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-cloropropionilo o cloruro de 4-clorobutirilo o cloruro de 5-bromo-pentanoílo, en presencia de Mg , I_2 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una etapa (b) siguiente, se introduce un grupo amino ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) haciendo reaccionar el producto intermedio obtenido en la etapa (a) con una amina primaria o secundaria (HNR^4R^5) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, y una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 .

También pueden prepararse los productos intermedios de fórmula (III) según el siguiente esquema de reacción (8):

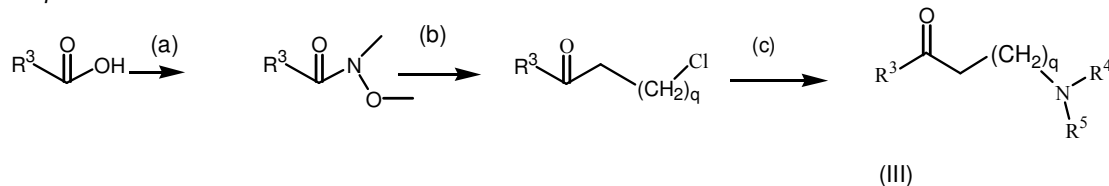
Esquema 8



El esquema de reacción (8) comprende una etapa (a) en la que se hace reaccionar $R^3-C(=O)-H$, por ejemplo un arilcarboxaldehído apropiadamente sustituido, más en particular un fenilo o naftilcarboxaldehído apropiadamente sustituido, con un compuesto intermedio apropiado tal como por ejemplo 1-bromo-4-clorobutano, en presencia de reactivo de Grignard y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dietil éter, tetrahidrofurano. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una baja temperatura de por ejemplo $5^{\circ}C$. En una etapa (b) siguiente, se realiza una oxidación en presencia de reactivo de Jones en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona. En una etapa (c) siguiente, se introduce un grupo amino ($-NR_4R_5$) haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con una amina primaria o secundaria HNR_4R_5 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, y una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 .

Alternativamente, pueden prepararse productos intermedios de fórmula (III) según el siguiente esquema de reacción (9):

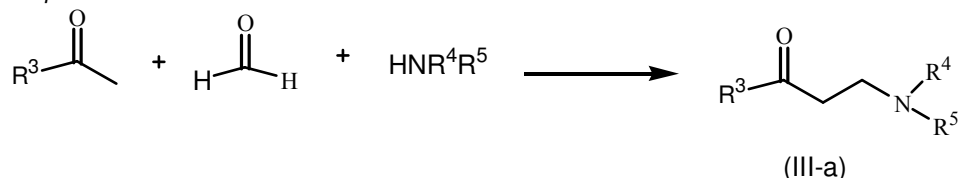
Esquema 9



El esquema de reacción (9) comprende una etapa (a) en la que por ejemplo se hace reaccionar un ácido adecuado con $NH(CH_3)(OCH_3)$ en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH_2Cl_2 . En una etapa (b) siguiente, se hace reaccionar el producto obtenido en la etapa (a) con un reactivo de Grignard adecuado, por ejemplo bromuro de 4-clorobutil-magnesio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. En una etapa (c) siguiente, se introduce un grupo amino ($-NR_4R_5$) haciendo reaccionar el producto intermedio obtenido en la etapa (b) con una amina primaria o secundaria HNR_4R_5 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, y una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 .

Alternativamente, pueden prepararse productos intermedios de fórmula (III) en los que q es 1, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (III-a), según el siguiente esquema de reacción (10):

Esquema 10

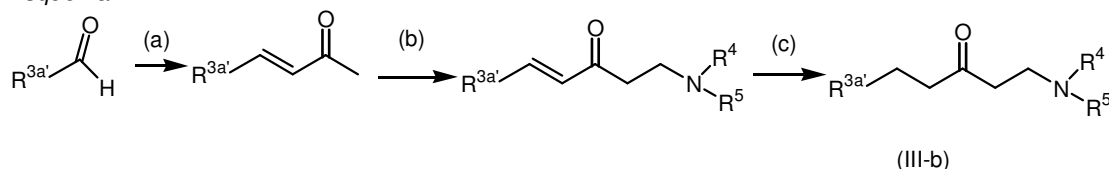


El esquema de reacción (10) comprende la etapa en la que se hace reaccionar un derivado de acetilo adecuado de R^3 tal como por ejemplo acetilciclohexano, con paraformaldehído y una amina primaria o secundaria adecuada HNR_4R_5 , preferiblemente en su forma de sal, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico y similares, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (III) en los que R^3 representa $R^{3a}-CH_2-CH_2-$ (que es posible para los productos intermedios de fórmula (III) en los que R^3 representa alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, Het-alquilo, Het-O-alquilo o Het-alquil-O-alquilo y R^{3a} es el mismo que R^3 pero con 2 átomos de carbono

menos en la cadena de alquilo unida al resto de la molécula y en los que q representa 1, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (III-b), según el siguiente esquema de reacción (11):

Esquema 11



- 5 El esquema de reacción (11) comprende la etapa (a) en la que se hace reaccionar un aldehído adecuado con acetona en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio. En una etapa (b) siguiente, se hace reaccionar el producto obtenido en la etapa (a) con una amina primaria o secundaria HNR^4R^5 en presencia de $\text{CH}_2(=\text{O})$, un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico y similares, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol. En una etapa (c) siguiente, se hidrogena (H_2) el producto obtenido en la etapa (b) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua y un alcohol, por ejemplo etanol.

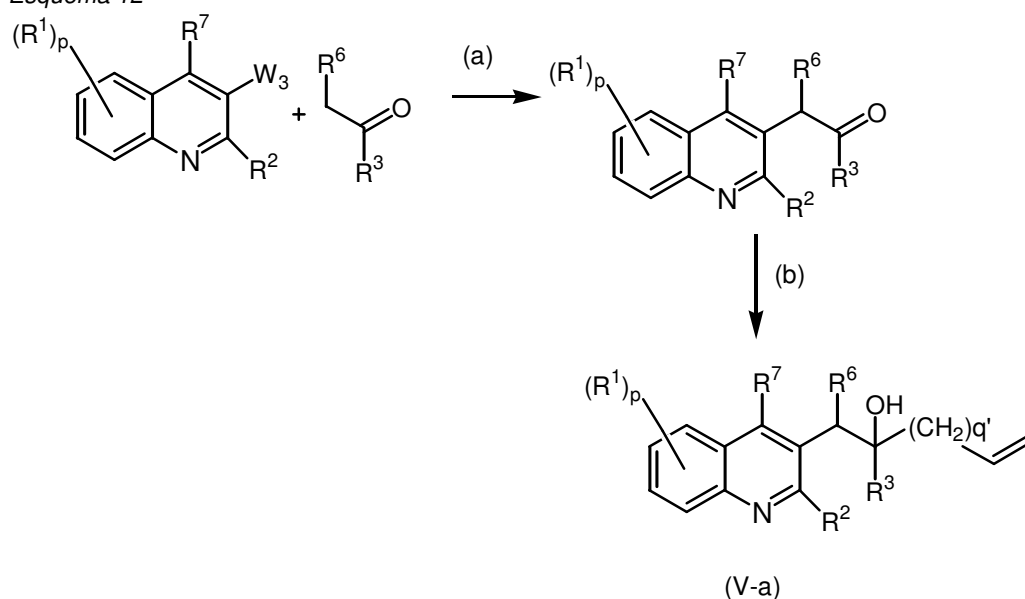
15 Pueden convertirse productos intermedios de fórmula (III) en los que R^3 representa un fenilo sustituido con halo, en un producto intermedio de fórmula (III) en el que R^3 representa fenilo sustituido con arilo, mediante reacción con ácido arilborónico en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo fosfato de potasio, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo tolueno.

20 También pueden convertirse productos intermedios de fórmula (III) en los que R^3 representa un fenilo sustituido con halo, en un producto intermedio de fórmula (III) en el que R^3 representa fenilo sustituido con alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con fenilo, mediante reacción con un alqueno C_{2-6} apropiado, tal como por ejemplo estireno, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio, y un ligando adecuado, tal como por ejemplo tri-*o*-tolilfosfina, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo DMF.

25 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IV-a) o (IV-b) según el procedimiento de reacción descrito en el esquema (1) anteriormente en el presente documento o según los procedimientos descritos en el documento WO 2004/011436.

30 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V-a) según el siguiente esquema de reacción (12):

Esquema 12



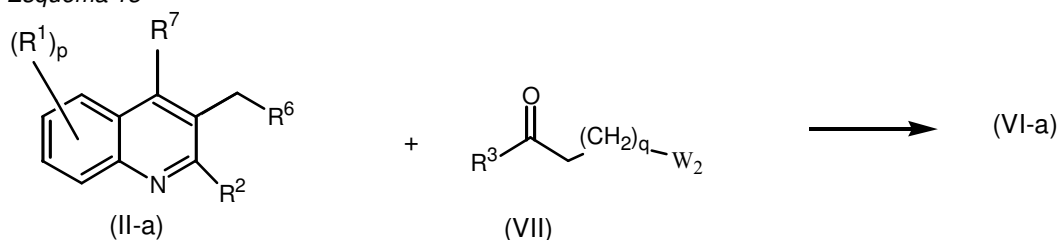
35 El esquema de reacción (12) comprende la etapa de hacer reaccionar una quinolina apropiadamente sustituida en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, con una desoxibenzoína apropiadamente sustituida en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diacetato

de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo X-PHOS, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo xileno, bajo flujo de N₂. En una etapa (b) siguiente, se hace reaccionar el producto obtenido en la etapa (a) con un reactivo de Grignard adecuado (por ejemplo CH₂=CH-(CH₂)_q-Mg-Br, tal como por ejemplo bromuro de alilmagnesio), en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Por consiguiente, pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V-b).

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VI-a) según el siguiente esquema de reacción (13):

Esquema 13



En el esquema de reacción (13), se hace reaccionar un producto intermedio de fórmula (II-a) con un producto intermedio de fórmula (VII), se hace referencia para su síntesis a los esquemas 7, 8 y 9, en presencia de *n*-BuLi en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina. La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre -20 y -70°C.

Por consiguiente, pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VI-b).

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarse a los mismos.

Parte experimental

De algunos compuestos o productos intermedios no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta de los átomos de carbono estereogénicos en los mismos o la configuración en el doble enlace. En esos 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. Sin embargo, dichas formas isoméricas "A" y "B" pueden caracterizarse sin ambigüedades por un experto en la técnica, usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, RMN. Se considera que está dentro del conocimiento del experto reconocer el método más apropiado para determinar la configuración estereoquímica real.

En el caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisoméricas, en particular mezclas de enantiómeros, pueden separarse adicionalmente mediante lo cual las primeras fracciones aisladas respectivas se designan "A1" y respectivamente "B1" y la segunda "A2" y respectivamente "B2", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isoméricas "A1", "A2" y "B1", "B2", en particular dichas formas enantioméricas "A1", "A2" y "B1", "B2", pueden caracterizarse sin ambigüedades por un experto en la técnica, usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción por rayos x.

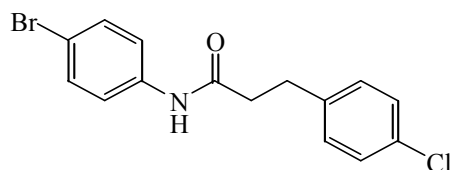
En algunos casos, cuando un compuesto final o un producto intermedio, indicado como un diastereoisómero o enantiómero particular, se convierte en otro compuesto final/producto intermedio, este último puede heredar la indicación para el diastereoisómero (A,B) o enantiómero (A1, A2, B1, B2) del primero.

A continuación en el presente documento "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "THF" significa tetrahidrofurano, "TEMPO" significa 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo, "DIPE" significa diisopropil éter y "DCM" significa diclorometano.

A. Preparación de los compuestos intermedios

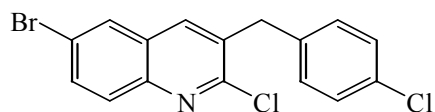
Ejemplo A1

a. Preparación del producto intermedio 1



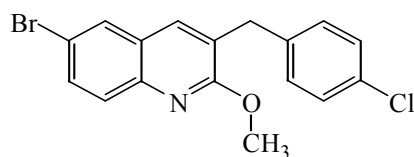
Se añadió lentamente cloruro de 4-clorobencenopropanoilo (0,466 mol) a 5°C a una disolución de 4-bromobencenammina (0,388 mol) en Et₃N (70 ml) y CH₂Cl₂ (700 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió H₂O. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con H₂O y se secó. Se recristalizó el residuo en dietil éter. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 110 g del producto intermedio 1 (83%) (p.f. 194°C).

b. Preparación del producto intermedio 2



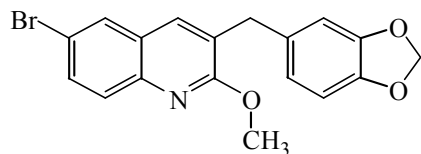
Se añadió lentamente POCl₃ (192,6 ml) a 5°C a DMF (35,4 ml). Se añadió producto intermedio 1 (preparado según A1.a) (0,296 mol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 12 horas, se vertió lentamente en hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se usó el producto sin purificación adicional. Rendimiento: 150 g del producto intermedio 2.

c. Preparación del producto intermedio 3



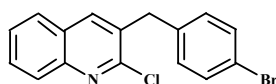
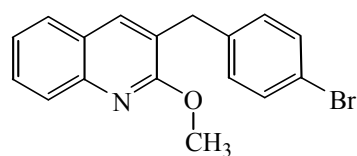
Se agitó una mezcla del producto intermedio 2 (preparado según A1.b) (0,409 mol) en disolución de CH₃ONa al 30% en CH₃OH (300 ml) y CH₃OH (300 ml) y se sometió a reflujo durante 15 horas. Se vertió la mezcla en hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (150 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/CH₂Cl₂ 90/10; 35-70 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 27 g del producto intermedio 3 (18%) (p.f. 100°C).

d. Preparación del producto intermedio 21



Se preparó el producto intermedio 21 según el mismo protocolo que el producto intermedio 3 (descrito en A1.c).

e. Preparación del producto intermedio 15

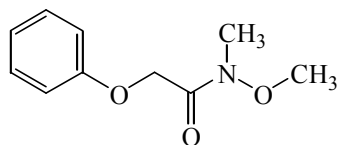


Se calentó a reflujo una mezcla de anhídrido y 100 ml de una disolución de metilato de sodio 5 M con agitación durante 2 días. Se separó el precipitado formado por filtración, se lavó con metanol y agua y se secó al aire. Se purificó el residuo cromatográficamente

(SiO₂, eluyente: cloroformo 100%). Rendimiento: 53 g del producto intermedio 15 (87%, pf=102-103°C).

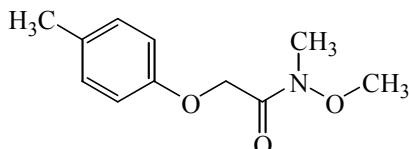
Ejemplo A2

5 *a-1. Preparación del producto intermedio 4*



10 Se añadió en porciones 1,1'-carbodiimidazol (24 g, 0,148 mol) a una mezcla de ácido fenoxiacético (15 g, 0,0985 mol; CAS [122-59-8]) en CH₂Cl₂ (150 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo a 5°C. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 5°C y se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (14,4 g, 0,148 mol) y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 20 horas. Se vertió la mezcla en HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica con K₂CO₃ al 10%, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 16,6 g del producto intermedio 4 (86%).

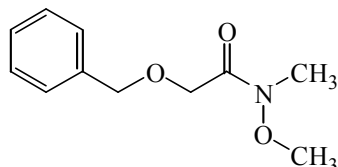
a-2. Preparación del producto intermedio 5



20 Se preparó el producto intermedio 5 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 4 en A2.a-1, a partir de ácido 4-metilfenoxiacético [940-64-7]. Rendimiento: 98%.

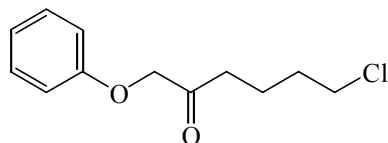
a-3. Preparación del producto intermedio 11

25



30 Se preparó el producto intermedio 11 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 4 en A2.a-1, a partir de ácido benciloxiacético [30379-55-6]. Rendimiento: 95%.

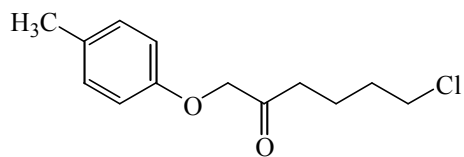
b-1. Preparación del producto intermedio 6



35 Se añadió lentamente una disolución de 1-bromo-4-clorobutano (12,65 ml, 0,110 mol) en THF/dietil éter (50/50, 100 ml) a una disolución de magnesio (2,68 g, 0,110 mol) en THF (30 ml) manteniendo un reflujo de dietil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se enfrió a 5°C. Se añadió una disolución del producto intermedio 4 (16,56 g, 0,0848 mol) en THF (35 ml). Entonces se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 4 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se hidrolizó la mezcla con NH₄Cl al 10% y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se usó el residuo sin purificación adicional. Rendimiento: 19 g del producto intermedio 6 (99%).

40

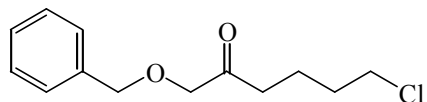
b-2. Preparación del producto intermedio 7



Se preparó el producto intermedio 7 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 6 en A2.b-1, partiendo del producto intermedio 5 y 1-bromo-4-clorobutano. Rendimiento: 98%.

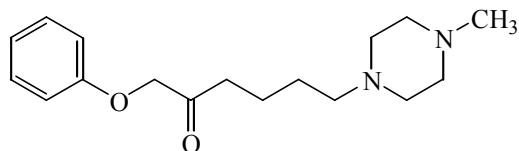
5

b-3. Preparación del producto intermedio 12



10 Se preparó el producto intermedio 12 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 6 en A2.b-1, partiendo del producto intermedio 11 y 1-bromo-4-clorobutano. Rendimiento: 90%.

c-1. Preparación del producto intermedio 8



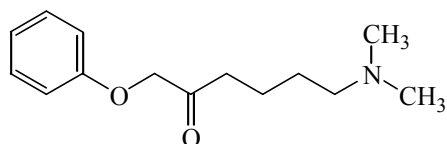
15

Se calentó una disolución del producto intermedio 6 (9,6 g, 0,0423 mol), 1-metilpiperazina (4,7 ml, 0,0423 mol) y carbonato de potasio (6,4 g, 0,0465 mol) en acetonitrilo (100 ml) durante 18 horas a 80°C y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua y se añadió dietil éter. Se acidificó la fase orgánica con HCl 1 N y se extrajo con dietil éter. Entonces se basificó la fase acuosa obtenida con NaOH 3 N y se extrajo con dietil éter. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se usó el residuo sin purificación adicional. Rendimiento: 3,82 g del producto intermedio 8 (31%).

20

c-2. Preparación del producto intermedio 9

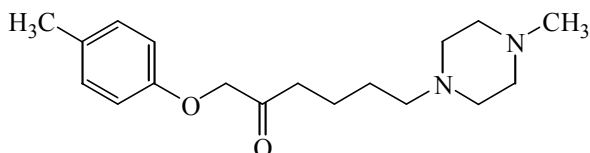
25



Se preparó el producto intermedio 9 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 8 en A2.c-1, también partiendo del producto intermedio 6. Rendimiento: 33%.

30

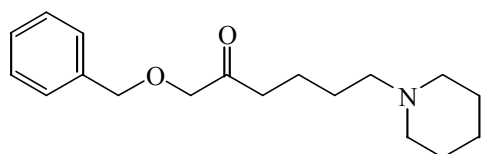
c-3. Preparación del producto intermedio 10



35

Se preparó el producto intermedio 10 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 8 en A2.c-1, partiendo del producto intermedio 7. Rendimiento: 33%.

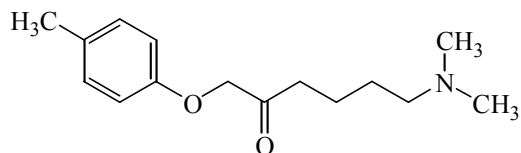
c-4. Preparación del producto intermedio 13



40

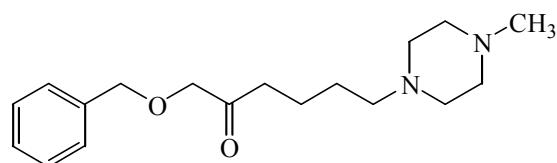
Se preparó el producto intermedio 13 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 8 en A2.c-1, partiendo del producto intermedio 12. Rendimiento: 27%.

5 *c-5. Preparación del producto intermedio 14*



10 Se preparó el producto intermedio 14 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 8 en A2.c-1, partiendo del producto intermedio 7. Rendimiento: 31%.

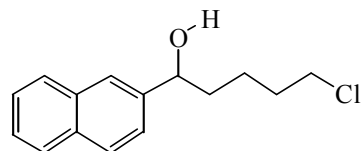
c-6. Preparación del producto intermedio 23



15 Se preparó el producto intermedio 23 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 8 en A2.c-1, partiendo del producto intermedio 12. Rendimiento: 31%.

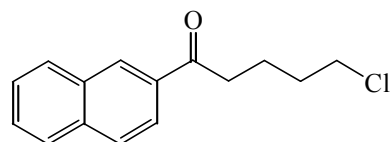
Ejemplo A3

20 *a. Preparación del producto intermedio 22*



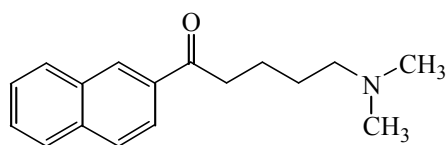
25 A una disolución agitada de reactivo de Grignard a 5°C, preparado a partir de virutas de Mg (0,14 mol) y 1-bromo-4-clorobutano (0,14 mol) en dietil éter (150 ml), se añadió gota a gota una disolución de 2-naftilcarboxaldehído (0,0935 mol) en THF (150 ml). Tras agitarse la mezcla durante 4 horas a 5°C se añadió lentamente una disolución de cloruro de amonio (acuosa al 10%). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc : 90/10; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 8,2 g del producto intermedio 22 (35%).

b. Preparación del producto intermedio 16



35 Se añadió gota a gota el reactivo de Jones (0,024 mol), preparado disolviendo 40 g de CrO₃ en 80 ml de agua y 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, a una disolución enfriada del producto intermedio 22 (0,061 mol) en acetona (120 ml). Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3,8 g del producto intermedio 16 (96%).

c. Preparación del producto intermedio 17

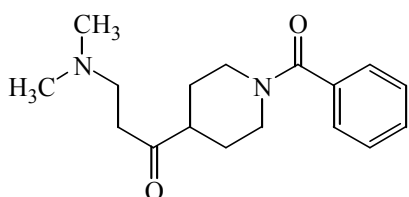


5 Se agitó a reflujo una mezcla del producto intermedio 16 (0,0308 mol), clorhidrato de dimetilamina (0,123 mol) y carbonato de potasio (0,154 mol) en acetonitrilo (150 ml) durante la noche. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con dietil éter. Se extrajo la fase orgánica con HCl 1 N, se basificó la fase acuosa resultante con NaOH 3 N y se extrajo con dietil éter, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4,2 g del producto intermedio 17 (53%).

Ejemplo A4

10

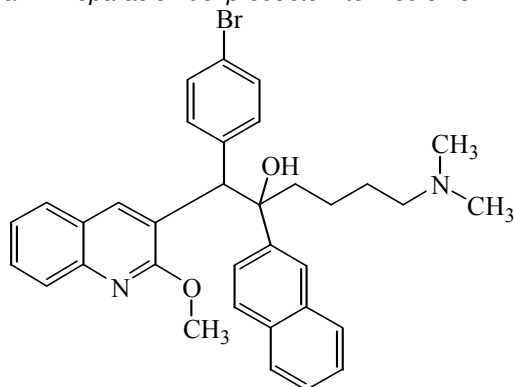
Preparación del producto intermedio 20



15 Se agitó una mezcla de 4-acetil-1-benzoilpiperidina (0,0086 mol; [33037-82-0]), formaldehído (0,0133 mol), clorhidrato de dimetilamina (0,026 mol) y HCl concentrado (1 gota) en EtOH (30 ml) y se sometió a reflujo durante 72 horas. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a CH₂Cl₂/H₂O/NaOH 3 N. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (11,7 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones puras y se
20 evaporó el disolvente. Rendimiento: 5,5 g del producto intermedio 20 (44%; aceite).

Ejemplo A5

a-1. Preparación del producto intermedio 18

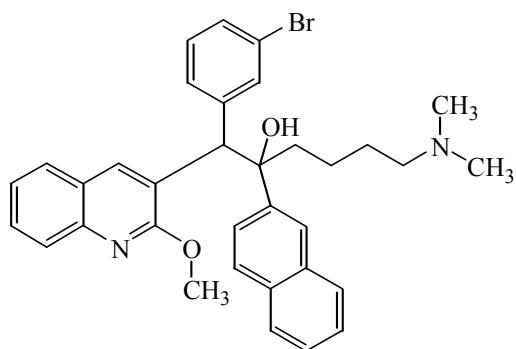


25

(mezcla de día A y día B)

Se añadió una disolución del producto intermedio 15 (0,00661 mol) en THF (20 ml) a una disolución de diisopropilamida de litio (disponible comercialmente, 2 M en THF/heptano, 0,00793 mol) en THF (27 ml) a -70°C. Se
30 agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas. Se añadió una disolución del producto intermedio 17 (0,00661 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 3 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 50/1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: producto intermedio 18 (una mezcla de día A y día B)
35 (30%).

a-2. Preparación del producto intermedio 19



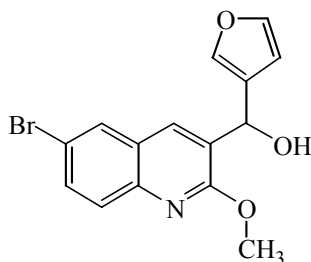
(mezcla de día A y día B)

- 5 Se preparó el producto intermedio 19 según el mismo protocolo que el producto intermedio 18 (descrito en A5.a-1).

Ejemplo A6

a. Preparación del producto intermedio 24

10



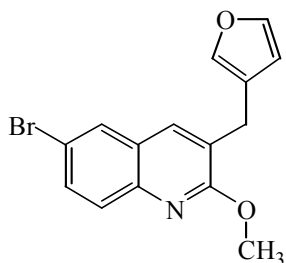
15

20

Se añadió lentamente *n*BuLi 1,6 M en hexano (7,8 ml, 0,0124 mol) a -20°C bajo flujo de N_2 a una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,1 ml, 0,0124 mol) en THF (32 ml). Se agitó la mezcla a -20°C durante 20 minutos, y entonces se enfrió a -70°C . Se añadió lentamente una disolución de 6-bromo-2-metoxiquinolona (CAS 99455-05-7) (2,5 g, 0,0104 mol) en THF (24 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 90 minutos. Se añadió lentamente una disolución de 3-furancarboxaldehído (1,2 g, 0,0124 mol) en THF (18 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se hidrolizó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc: 50/50; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,46 g del producto intermedio 24 (rendimiento: 39%) como un sólido blanco.

b. Preparación del producto intermedio 25

25



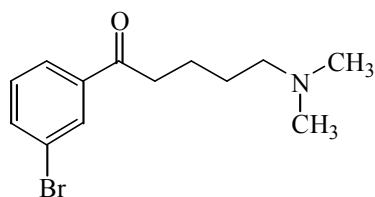
30

Se añadió ácido trifluoroacético (2,3 ml; 0,003 mol) a una disolución del producto intermedio 24 (0,5 g; 0,0015 mol) y triisopropilsilano (6,1 ml; 0,003 mol) en CH_2Cl_2 (15 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se hidrolizó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc desde 100/0 hasta 0/100; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. 0,30 g del producto intermedio 25 (rendimiento: 61%) como un sólido de color amarillo pálido.

35

Ejemplo A7

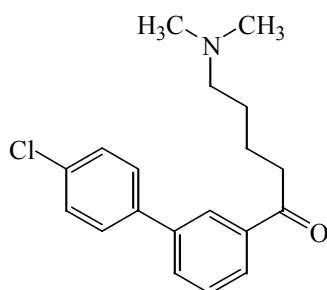
a. Preparación del producto intermedio 26



5 Se agitó a reflujo una mezcla de 1-(3-bromofenil)-5-cloro-1-pentanona (18,0 g; 0,07 mol), clorhidrato de dimetilamina (22,8 g; 0,28 mol), y carbonato de potasio (47,7 g, 0,35 mol) en acetonitrilo (25 ml) durante 48 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se llevó el producto bruto a DIPE y se separó el precipitado por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 16,8 g del producto intermedio 26 (90%).

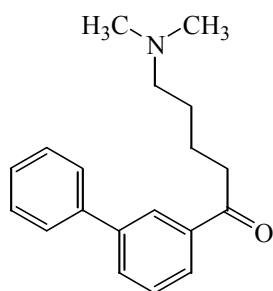
10

b-1. Preparación del producto intermedio 27



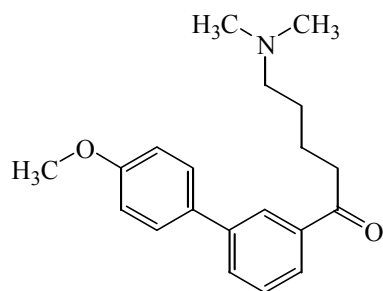
15 En un matraz de tres bocas bajo flujo de N₂ se introdujeron ácido 4-clorofenilborónico (2,49 g; 15,9 mmol), fosfato de potasio (4,5 g; 21,2 mmol), acetato de paladio (72 mg; 0,32 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (275 mg; 0,67 mmol). Entonces, se añadieron 21,2 ml de tolueno anhidro por medio de una jeringa. Tras 2 minutos, se añadió el producto intermedio 26 (3,0 g; 10,6 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas a 100°C. Se extinguió la
20 reacción con agua y se diluyó con diclorometano. Entonces se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH desde 97/3/0,3 hasta 90/10/1). Rendimiento: 2,27 g (68%) del producto intermedio 27.

25 *b-2. Preparación del producto intermedio 28*



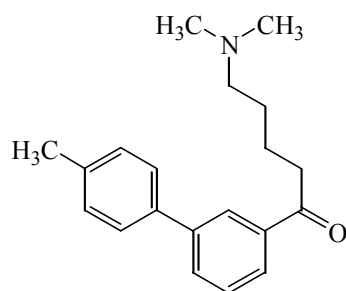
30 Se preparó el producto intermedio 28 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 27 (en A7.b-1), partiendo del producto intermedio 26 y ácido fenilborónico en lugar de ácido 4-clorofenilborónico. Rendimiento: 61%.

b-3. Preparación del producto intermedio 29



5 Se preparó el producto intermedio 29 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 27 (en A7.b-1), partiendo del producto intermedio 26 y ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 4-clorofenilborónico. Rendimiento: 85%.

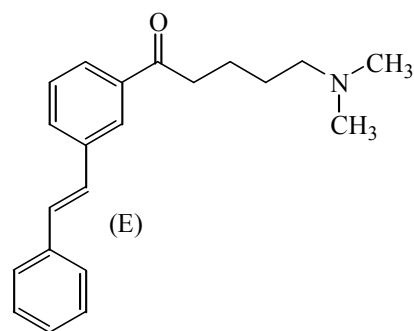
b-4. Preparación del producto intermedio 30



10 Se preparó el producto intermedio 30 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 27 (en A7.b-1), partiendo del producto intermedio 26 y ácido 4-metilfenilborónico en lugar de ácido 4-clorofenilborónico. Rendimiento: 79%.

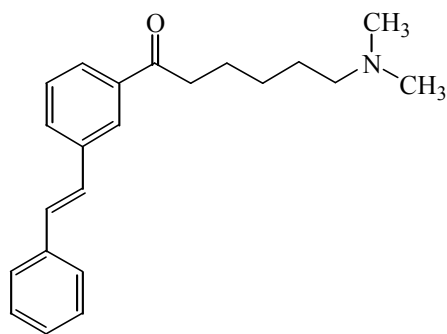
15 *Ejemplo A8*

a-1. Preparación del producto intermedio 31



20 En un matraz de fondo redondo se introdujeron acetato de paladio (71,8 mg; 0,32 mmol); tri-*o*-tolilfosfina (289 mg; 0,95 mmol) y 30 ml de DMF. Tras 2 minutos, se añadieron 3,0 g (10,6 mmol) del producto intermedio 26, 1,3 g (12,7 mmol) de estireno y 2,2 ml (15,9 mmol) de trietilamina a la disolución agitada. Entonces, se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante la noche. Se vertió la mezcla en agua helada y se diluyó con acetato de etilo. Entonces se lavó tres veces la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron las fracciones orgánicas reunidas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH desde 97/3/0,3 hasta 90/10/1). Rendimiento: 2,75 g del producto intermedio 31 (85%; isómero (E)).

30 *a-2. Preparación del producto intermedio 36*

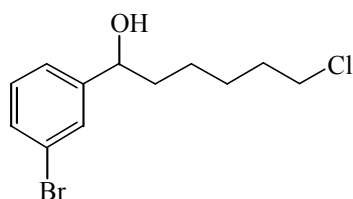


Se preparó el producto intermedio 36 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 31 (véase A8.a-1), partiendo del producto intermedio 34 (véase A9.c).

5

Ejemplo A9

a. Preparación del producto intermedio 32



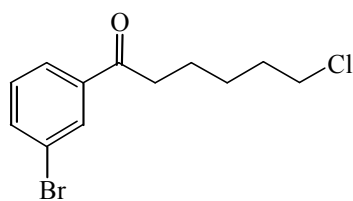
10

En un matraz de tres bocas bajo flujo de N_2 se introdujeron magnesio (4,8 g, 0,202 mol) en 15 ml de THF y una cantidad catalítica de I_2 . Se añadieron algunas gotas de 1-bromo-5-cloropentano para iniciar la reacción. Después de que la disolución hubiera perdido su color, se añadió gota a gota más 1-bromo-5-cloropentano (26,6 ml, 0,2 mol) en 75 ml de THF manteniendo la temperatura a aproximadamente $10^\circ C$. Se agitó la mezcla durante 1 hora a esta temperatura. Entonces se añadió gota a gota la disolución de 3-bromobenzaldehído (15,8 ml, 1,35 mol) en 75 ml de THF a $10^\circ C$ y se agitó la mezcla medio día a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio acuoso (disolución al 10%), se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre Celite. Entonces se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 80/20). Rendimiento: 15 g del producto intermedio 32 (38%).

15

20

b. Preparación del producto intermedio 33



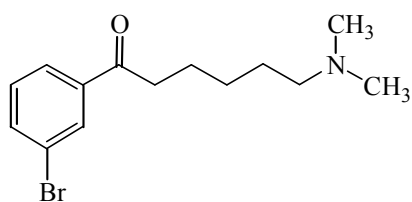
25

En un matraz de fondo redondo se agitaron producto intermedio 32 (15,0 g; 51,4 mmol) y TEMPO (80 mg; 0,51 mmol) en 30 ml de DCM. Entonces, se añadieron la disolución acuosa de peryodato de sodio (30 ml; 13,2 g; 61,7 mmol) y bromuro de sodio (0,52 g; 5,1 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó vigorosamente durante 24 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua y DCM. Entonces se lavó la fase orgánica con sulfato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Rendimiento: 14,83 g del producto intermedio 33 (100%).

30

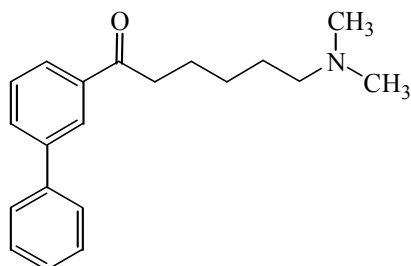
c. Preparación del producto intermedio 34

35



Se agitó a reflujo una mezcla del producto intermedio 33 (14,83 g; 51,2 mmol), clorhidrato de dimetilamina (16,7 g, 0,21 mol) y carbonato de potasio (36,2 g, 0,26 mol) en acetonitrilo (150 ml) durante 48 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se llevó el producto bruto a DIPE y se separó el precipitado por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 16,8 g del producto intermedio 34 (97%).

d. Preparación del producto intermedio 35

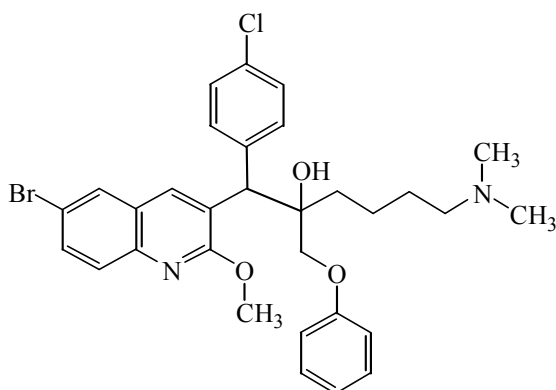


Se preparó el producto intermedio 35 según el mismo procedimiento que el descrito para el producto intermedio 27 (A7.b-1), partiendo del producto intermedio 34 y ácido fenilborónico. Rendimiento: 11%.

B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

Preparación de los compuestos 3 y 4



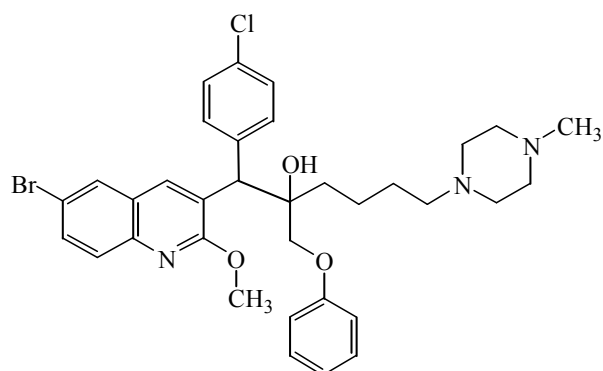
Compuesto 3 (día A)

Compuesto 4 (día B)

Se añadió lentamente *n*BuLi 1,6 M en hexano (4,3 ml, 0,0069 mol) a -20°C bajo flujo de N_2 a una disolución de diisopropilamina (0,97 ml, 0,0069 mol) en THF (12 ml). Se agitó la mezcla a -20°C durante 20 minutos, y entonces se enfrió a -70°C . Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio 3 (1,89 g, 0,00575 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 90 minutos. Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio 9 (1,625 g, 0,0069 mol) en THF (17 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 3 horas, se hidrolizó a -30°C con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. En primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm , 90 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95%/5%/0,5%) y entonces se llevó a cabo la purificación con SFC, en una columna de 2-etilpiridina (6 μm ; 20x150 mm). La fase móvil era CO_2 / metanol (isopropilamina +0,5% v/v) 93/7 v/v. Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizaron las fracciones por separado en diisopropil éter, dando 0,21 g del compuesto 3 (diastereoisómero A; rendimiento: 6,2%; espuma blanca) y 0,23 g del compuesto 4 (diastereoisómero B; rendimiento: 6,8%; pf: 118°C ; sólido blanco).

Ejemplo B2

Preparación de los compuestos 21 y 22



Compuesto 21 (dia A)

Compuesto 22 (dia B)

5

Se añadió lentamente *n*BuLi 1,6 M en hexano (4,1 ml, 0,00658 mol) a -20°C bajo flujo de N_2 a una disolución de diisopropilamina (0,92 ml, 0,00658 mol) en THF (11 ml). Se agitó la mezcla a -20°C durante 20 minutos, y entonces se enfrió a -70°C . Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio 3 (1,98 g, 0,00547 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 90 minutos. Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio 8 (1,91 g, 0,00658 mol) en THF (19 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 3 horas, se hidrolizó a -30°C con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. En primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice Kromasil (5 μm , 19 x 150 mm; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 v/v/v) y luego sobre una columna C18 Sunfire™ de Waters (5 μm , 19 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 20 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 100% de metanol; fase móvil B: el 100% de carbonato de amonio hidrogenado 63 mM pH=8 (en agua ultrapura) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 87% de A, el 13% de B hasta el 100% de A en 14 minutos, y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 6 minutos. Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizaron las dos fracciones por separado en diisopropil éter, dando 0,045 g del compuesto 21 (diastereoisómero A; rendimiento: 1,3%; espuma blanca) y 0,23 g del compuesto 22 (diastereoisómero B; rendimiento: 1,3%; pf: 158°C ; sólido blanco).

10

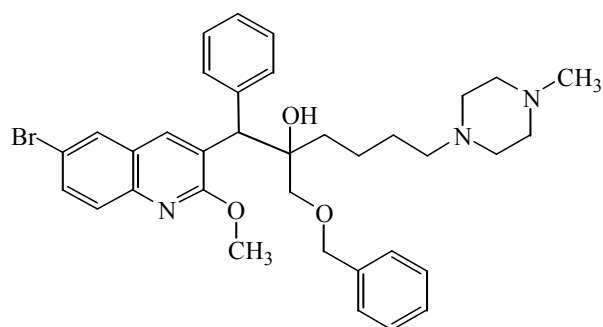
15

20

Ejemplo B3

Preparación de los compuestos 27 y 28

25



Compuesto 27 (dia A)

Compuesto 28 (dia B)

30

Se añadió lentamente *n*BuLi 1,6 M en hexano (5,3 ml, 0,0085 mol) a -20°C bajo flujo de N_2 a una disolución de diisopropilamina (1,2 ml, 0,0085 mol) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla a -20°C durante 20 minutos, y entonces se enfrió a -70°C . Se añadió lentamente una disolución de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina (compuesto intermedio 3 (Ej. A3) del documento WO 2004/011436) (2,32 g, 0,00708 mol) en THF (23 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 90 minutos. Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio 23 (2,6 g, 0,0085 mol) en THF (26 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 3 horas, se hidrolizó a -30°C con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó dos veces el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm , 300 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 93/7/0,1 v/v/v). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizaron las fracciones por separado en DIPE, dando 0,38 g del compuesto 27 (diastereoisómero A; rendimiento: 8,6%; espuma blanca) y 0,21 g del compuesto 28 (diastereoisómero B; rendimiento: 4,8%; pf: 122°C ; sólido blanco).

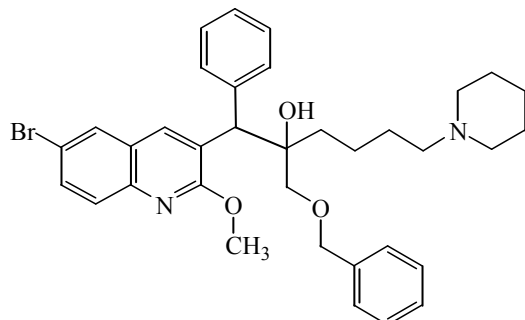
35

40

Ejemplo B4

a) Preparación de los compuestos 25 y 26

5



Compuesto 25 (día A)

Compuesto 26 (día B)

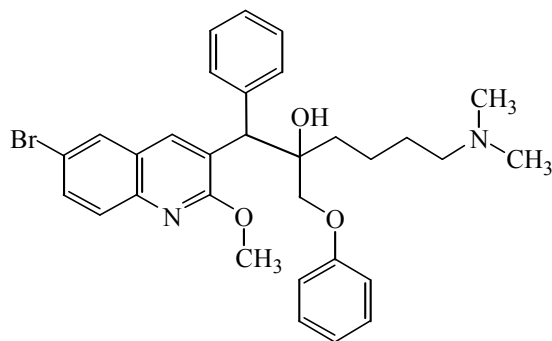
10

Se añadió gota a gota *n*BuLi 1,6 M en hexano (4,99 ml, 0,0079 mol) a -20°C a una disolución de diisopropilamina (0,0079 mol) en THF (13 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -20°C durante 20 minutos, entonces se enfrió a -70°C . Se añadió una disolución de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina (compuesto intermedio 3 (Ej. A3) del documento WO 2004/011436) (0,0065 mol) en THF (22 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 90 minutos. Se añadió una disolución del producto intermedio 13 (0,0079 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, entonces se vertió en hielo a -30°C y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó dos veces el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ de 95/5/0,1 a 93/7/0,1; 15-40 μm). Se recogieron tres fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,5 g de fracción 1, 0,41 g de fracción 2 y 0,37 g de fracción 3. Se cristalizaron la fracción 1 y la fracción 3 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,33 g del compuesto 25 (8,3%; día A) y 0,25 g del compuesto 26 (6,3%; día B).

15

20

b) Preparación de los compuestos 1 y 2



25

Compuesto 1 (día A)

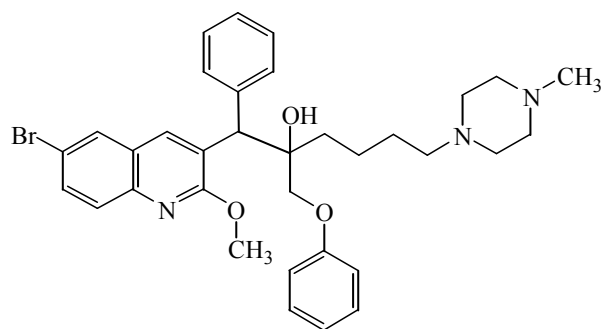
Compuesto 2 (día B)

30

Se prepararon los compuestos 1 y 2 según el procedimiento para los compuestos 25 y 26 descrito en B4.a, pero usando el producto intermedio 9 (en lugar del producto intermedio 13) y usando un procedimiento de tratamiento final diferente. Se lavó la fase orgánica separada con NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 μm), entonces sobre Kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4; 5 μm). Se recogieron tres fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó la primera fracción deseada en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 1 (8,5%; día A; pf: 148°C). Se cristalizó la segunda fracción deseada en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 2 (1,9%; día B; pf: 151°C).

35

40 c) Preparación de los compuestos 19 y 20



Compuesto 19 (día A)

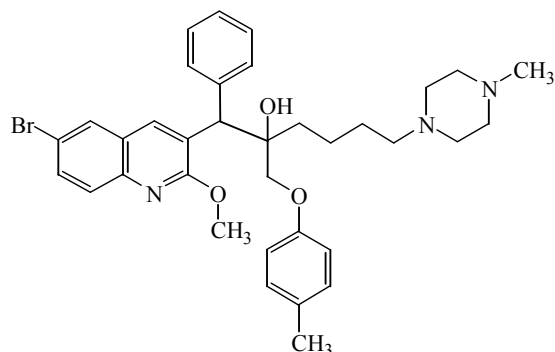
Compuesto 20 (día B)

5

Se prepararon los compuestos 19 y 20 según el procedimiento para los compuestos 25 y 26 descrito en B4.a, pero usando el producto intermedio 8 (en lugar del producto intermedio 13) y usando un procedimiento de tratamiento final diferente. Se lavó la fase orgánica separada con NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 μm), entonces sobre Kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ de 96/4/0,4 a 91/9/0,9; 5 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó la fracción 1 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 19 (7,3%; día A). Se cristalizó la fracción 2 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 20 (5,9%; día B; pf: 144°C).

10

15 *d) Preparación de los compuestos 23 y 24*



Compuesto 23 (día A)

Compuesto 24 (día B)

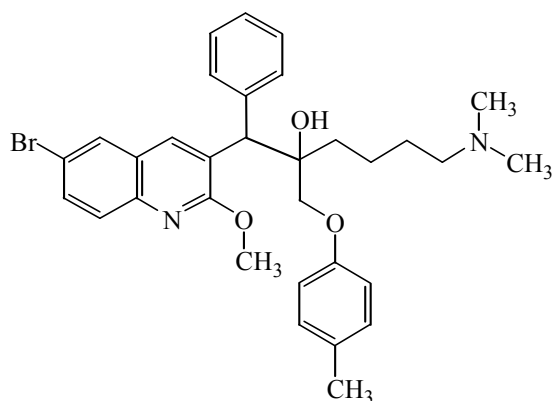
20

Se prepararon los compuestos 23 y 24 según el procedimiento para los compuestos 25 y 26 descrito en B4.a, pero usando el producto intermedio 10 (en lugar del producto intermedio 13) y usando un procedimiento de tratamiento final diferente. Tras la eliminación del disolvente de la fase orgánica separada, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4; 5 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizaron ambos residuos en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 23 (3,1%; día A) y compuesto 24 (2,1%; día B) (pf: 168°C).

25

30

e) Preparación de los compuestos 5 y 6



Compuesto 5 (día A)

Compuesto 6 (día B)

5

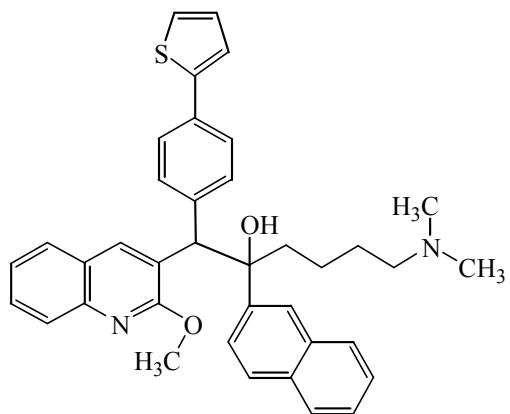
Se prepararon los compuestos 5 y 6 según el mismo procedimiento que para los compuestos 23 y 24, pero usando el producto intermedio 14 (en lugar del producto intermedio 10).

10 Procedimiento de tratamiento final: En primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 μm), y entonces sobre una columna de Kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4; 5 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó la fracción 1 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 5 (5,8%; pf: 146°C; día A). Se cristalizó la fracción 2 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó, dando el compuesto 6 (1,1%; pf: 130°C; día B).

15

Ejemplo B5

a. Preparación de los compuestos 14 y 15



20

Compuesto 14 (día A)

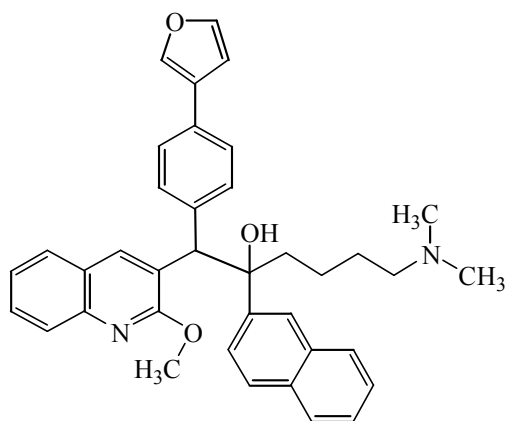
Compuesto 15 (día B)

25 Se disolvió el producto intermedio 18 (mezcla de día A y B) (0,00103 mol) en dimetoxietano (1,5 ml) y CH_3OH (1,5 ml). Se añadieron a esta disolución Na_2CO_3 (disolución 2,0 M en agua), ácido tiofeno-2-borónico (0,00154 mol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,00005 mol). Se agitó la mezcla de reacción en un horno microondas a 90°C durante 2 x 9 minutos (P = 300 W). Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O . Se añadió CH_2Cl_2 y se filtró la mezcla sobre un lecho corto de Celite. Se decantó el filtrado y se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. purificación en columna: se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 50/1). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,070 g del compuesto 14 (día A, 12%) y 0,135 g del compuesto 15 (día B, 22%).

30

b. Preparación de los compuestos 12 y 13

35



Compuesto 12 (día B)
Compuesto 13 (día A)

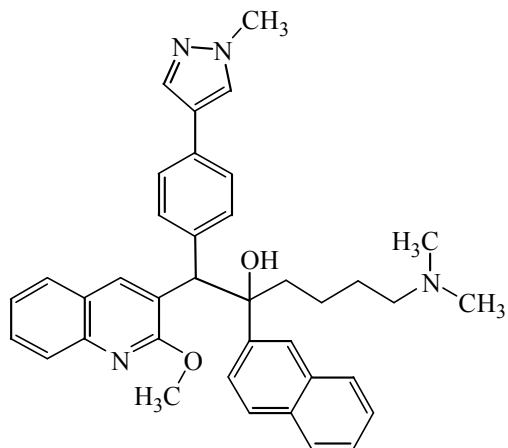
5

10

15

Se prepararon los compuestos 12 y 13 según el procedimiento para los compuestos 14 y 15 descrito en B5.a, partiendo del producto intermedio 18 y ácido furan-3-borónico. Purificación en columna: en primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 50/1), pero no se separaron los compuestos 12 y 13 el uno del otro. Por tanto, se purificó adicionalmente esta mezcla de diastereoisómeros con un tratamiento final adicional: se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ desde 96/4/0,4 hasta 91/9/0,9; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó la fracción 1 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 13 (37 mg; pf: 197°C; día A). Se cristalizó la fracción 2 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Compuesto 12 (29 mg; día B).

c. Preparación de los compuestos 10 y 11



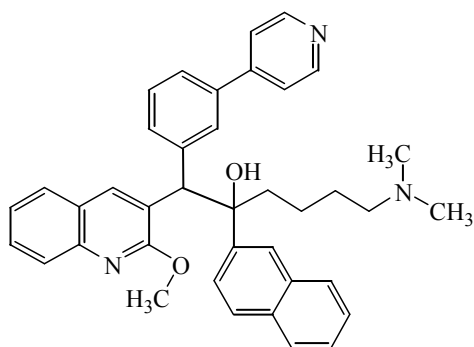
Compuesto 11 (día A)
Compuesto 10 (día B)

25

30

Se prepararon los compuestos 10 y 11 según el procedimiento para los compuestos 14 y 15 descrito en B5.a, partiendo del producto intermedio 18 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Purificación en columna: en primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 50/1), pero no se separaron los compuestos 11 y 10 el uno del otro. Por tanto, se purificó adicionalmente esta mezcla de diastereoisómeros con un tratamiento final adicional: se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ desde 96/4/0,4 hasta 91/9/0,9; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó la fracción 1 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 11 (15 mg; día A). Se cristalizó la fracción 2 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó, dando el compuesto 10 (12 mg; pf: 190°C; día B).

d. Preparación de los compuestos 8 y 9



Compuesto 8 (dia A)

Compuesto 9 (dia B)

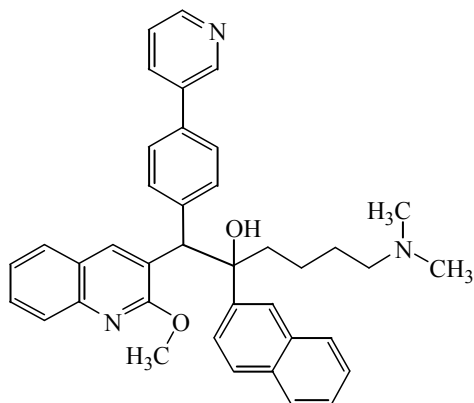
5

Se prepararon los compuestos 8 y 9 según el procedimiento para los compuestos 14 y 15 descrito en B5.a, partiendo del producto intermedio 19 (0,7 g, 0,00119 mol) y ácido 4-piridinborónico (0,221 g, 0,00180 mol). Purificación en columna: tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: de CH₂Cl₂/CH₃OH 50/1 + Et₃N al 1% a CH₂Cl₂/CH₃OH 48/1 + Et₃N al 1% a CH₂Cl₂/CH₃OH 46/1 + Et₃N al 1% a CH₂Cl₂/CH₃OH 45/1 + Et₃N al 1%). Se separaron ambos diastereoisómeros el uno del otro en estas condiciones. Se secaron los productos (vacío, temperatura ambiente) y se cristalizaron en éter, dando sólidos blancos. Rendimiento: compuesto 8 (58 mg; 8%; dia A) y compuesto 9 (169 mg; 24%; dia B).

10

e. Preparación del compuesto 7 y 7b

15



Compuesto 7 (dia A)

Compuesto 7b (dia B)

20

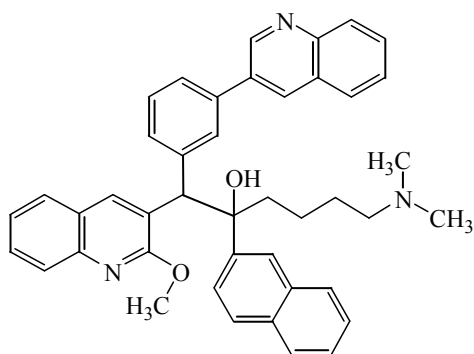
Se preparó el compuesto 7 según el procedimiento para el compuesto 14 descrito en B5.a, partiendo del producto intermedio 18 y ácido 3-piridinborónico. Purificación en columna: tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 50/1). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente, dando 0,045 g del compuesto 7 (dia A) y 0,030 g del compuesto 7b (dia B).

25

Procedimiento en columna alternativo: también puede separarse el residuo en diastereoisómeros mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4 a 91/9/0,9; 10 μm).

f. Preparación de compuesto 16

30

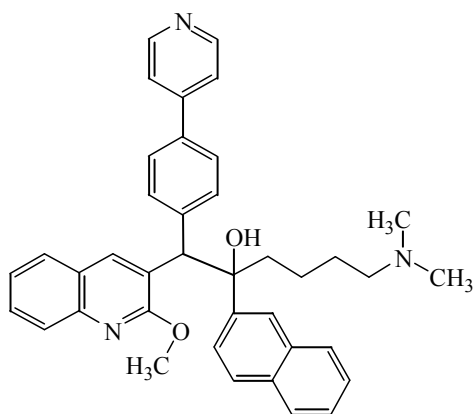


Compuesto 16 (día B)

- 5 Se preparó el compuesto 16 según el procedimiento para el compuesto 14 descrito en B5.a, partiendo del producto intermedio 19 y ácido 3-quinolinborónico. Purificación en columna: en primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 50/1) y entonces se purificó adicionalmente el residuo sobre Kromasil (eluyente: de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4 a 91/9/0,9; 10 μm). Se cristalizó la segunda fracción en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 16 (16 mg; pf: 141°C; día B).

10

g. Preparación de los compuestos 43 y 48

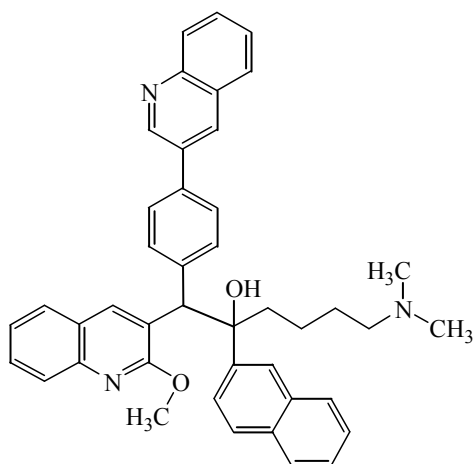


- 15 Compuesto 43 (día A)
Compuesto 48 (día B)

- 20 Se prepararon los compuestos 43 y 48 según el procedimiento para los compuestos 14 y 15 descrito en B5.a, partiendo del producto intermedio 18 y ácido 4-piridinborónico. Purificación en columna: en primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH desde 50/1 hasta 40/1), pero no se separaron los compuestos 43 y 48 el uno del otro. Por tanto, se purificó adicionalmente esta mezcla de diastereoisómeros con un tratamiento final adicional: se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH de 96/4/0,4 a 91/9/0,9; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: compuesto 43 (día A; rendimiento del 2,2%) y compuesto 48 (día B; rendimiento del 5,8%; p.f.: 210°C).

25

h. Preparación de los compuestos 49 y 50



Compuesto 49 (día B)

Compuesto 50 (día A)

5

Se prepararon los compuestos 49 y 50 según el procedimiento para los compuestos 14 y 15 descrito en B5.a, partiendo del producto intermedio 18 y ácido 3-quinolinborónico. Purificación en columna: en primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 50/1) para eliminar impurezas, pero no se separaron los compuestos 49 y 50 el uno del otro. Por tanto, se purificó adicionalmente esta mezcla de diastereoisómeros con cromatografía de fase inversa (columna C18 XBridge™ de Waters (5 μm; 30 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 40 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 100% de acetonitrilo; fase móvil B: el 100% de carbonato de amonio hidrogenado 63 mM pH=10,2 (en agua ultrapura) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 80% de A, el 20% de B hasta el 100% de A en 14 minutos, y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 6 minutos. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: compuesto 50 (9,6%, día A) y compuesto 49 (12%, día B).

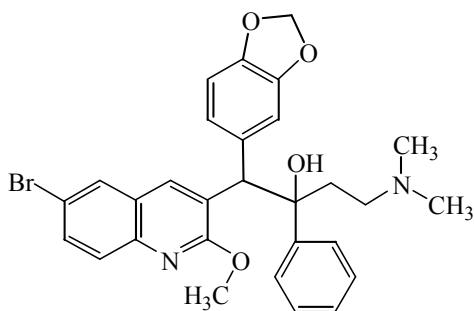
10

15

Ejemplo B7

Preparación de los compuestos 29 y 30

20



Compuesto 30 (día A)

Compuesto 29 (día B)

25

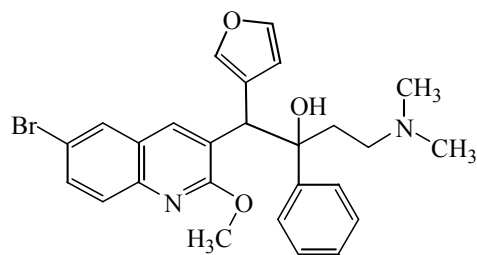
Se añadió lentamente *n*BuLi 1,6 M en hexano (2,24 ml, 0,0036 mol) a -20°C bajo flujo de N₂ a una disolución de diisopropilamina (0,503 ml, 0,0036 mol) en THF (8 ml). Se agitó la mezcla a -20°C durante 20 minutos, y entonces se enfrió a -70°C. Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio 21 (0,003 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 90 minutos. Se añadió lentamente una disolución de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,64 g, 0,0036 mol) en THF (7 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 3 horas, se hidrolizó a -30°C con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (1,5 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂ 15-40 μm, eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 99/1/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizaron los productos en MeOH para proporcionar 0,088 g del compuesto 30 (día A; rendimiento: 4%, pf: 159°C) y 0,110 g del compuesto 29 (día B; rendimiento: 5%, pf: 186°C).

30

35

Ejemplo B8

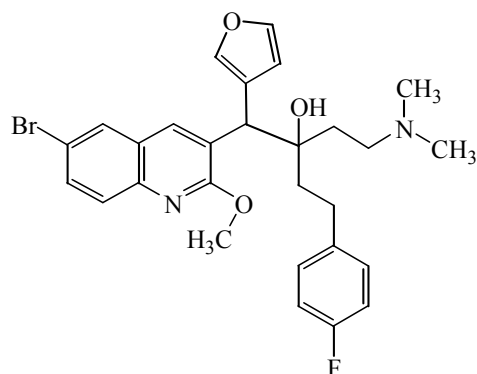
a. Preparación de los compuestos 51 y 52



5 Compuesto 51 (día B)
Compuesto 52 (día A)

Se disolvió diisopropilamina de litio (1,7 ml de una disolución 2,0 M en THF/heptano; 0,0034 mol) en THF (10 ml; seco) y se enfrió con un baño de hielo a -70°C . Se añadió gota a gota el producto intermedio 25 (0,836 g, 0,0026 mol) como una disolución en THF (8 ml; seco) y se agitó la mezcla durante 2 horas a -70°C . Entonces se añadió gota a gota 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,466 g, 0,0026 mol) como una disolución en THF (3,72 ml; seco) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a -70°C . Entonces se añadió H_2O (extinción) a -70°C , seguido por EtOAc. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Purificación en columna: se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/2-propanol/ NH_4OH 97/3/0,2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,081 g del compuesto 52 (día A; 3,6%) y compuesto 51 (día B; 6%).

b. Preparación de los compuestos 53 y 54



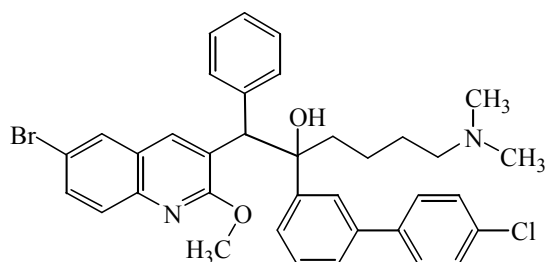
20
Compuesto 53 (día A)
Compuesto 54 (día B)

25 Se prepararon los compuestos 53 y 54 según el procedimiento para los compuestos 51 y 52 descrito en B8.a, partiendo de 1-(dimetilamino)-5-(4-fluorofenil)-3-pentanona (preparada de la misma manera que la descrita en J.Am.Chem.Soc., 1950, 72, 718-721). Purificación en columna: se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ de 96/4/0,4 a 91/9/0,9; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: compuesto 53 (12%; pf: 122°C ; día A) y compuesto 54 (12%; pf: 129°C ; día B).

Ejemplo B9

a. Preparación de los compuestos 34 y 33

35



Compuesto 33 (día A)

Compuesto 34 (día B)

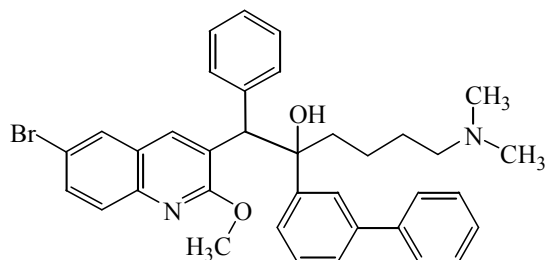
5

Se añadió lentamente *n*BuLi 1,6 M en hexano (8,6 ml, 0,014 mol) a -20°C bajo flujo de N_2 a una disolución de diisopropilamina (1,9 ml, 0,014 mol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a -20°C durante 20 minutos, entonces se enfrió a -70°C . Se añadió lentamente una disolución de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina (1,81 g, 0,0055 mol) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 90 minutos. Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio 27 (2,27 g, 0,0072 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora, se hidrolizó a -30°C con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (4,3 g) mediante cromatografía en columna (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizaron ambas fracciones por separado en diisopropil éter, dando 0,049 g del compuesto 33 (diastereoisómero A; rendimiento del 3%) como un sólido blanco y 0,32 g del compuesto 34 (diastereoisómero B; rendimiento del 2%) como un sólido blanco.

10

15

b. Preparación de los compuestos 31 y 32



20

Compuesto 31 (día A; sal de ácido fumárico)

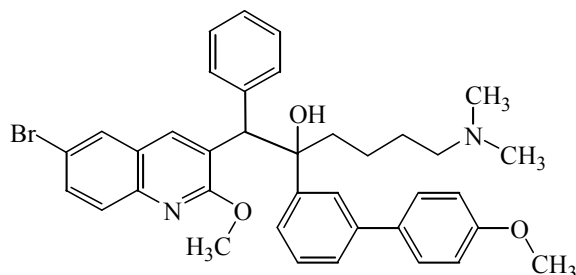
Compuesto 32 (día B; sal de ácido fumárico)

25

Se prepararon los compuestos 31 y 32 según el procedimiento para los compuestos 33 y 34 descrito en B9.a, pero usando el producto intermedio 28 (en lugar del producto intermedio 27) y usando un procedimiento en columna diferente: se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,5; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó la fracción 1 en 2-propanona/ácido 2-butenodioico (E), para obtener la sal de ácido fumárico. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 31 (86 mg; día A; sal de ácido fumárico). Se cristalizó la fracción 2 en 2-propanona/ácido 2-butenodioico (E), para obtener la sal de ácido fumárico. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 32 (72 mg; día B; sal de ácido fumárico).

30

35

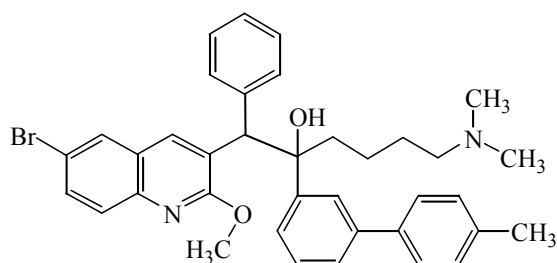


c. Preparación de los compuestos 38 y 39

Compuesto 38 (día A)
Compuesto 39 (día B)

Se prepararon los compuestos 38 y 39 según el procedimiento para los compuestos 33 y 34 descrito en B9.a, pero usando el producto intermedio 29 (en lugar del producto intermedio 27) y usando un procedimiento en columna diferente: se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH desde 97/3/0,3 hasta 95/5/0,5; 10 μm). Se recogieron dos fracciones impuras de día A y día B y se evaporó el disolvente. Se purificaron las fracciones de día A y día B por separado mediante cromatografía de fase inversa (columna C18 Xbridge™ de Waters (5 μm; 30 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 40 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 100% de metanol; fase móvil B: el 100% de hidrogenocarbonato de amonio 63 mM (5 g/l) pH=10,2 (en agua ultrapura) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 90% de A, el 10% de B hasta el 100% de A en 14 minutos, y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 6 minutos. Se cristalizó la fracción 1 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 38 (216 mg; 5%; día A). Se cristalizó la fracción 2 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 39 (281 mg; 6%; día B).

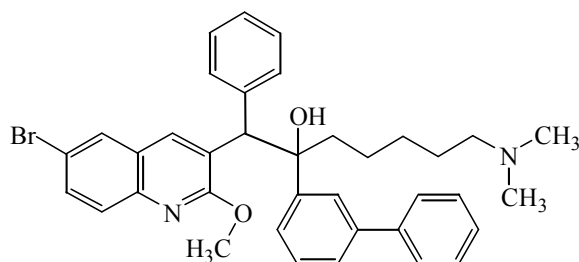
d. Preparación de los compuestos 40 y 42



Compuesto 40 (día B)
Compuesto 42 (día A; sal de ácido fumárico)

Se prepararon los compuestos 40 y 42 según el procedimiento para los compuestos 33 y 34 descrito en B9.a, pero usando el producto intermedio 30 (en lugar del producto intermedio 27) y usando un procedimiento en columna diferente: se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó la fracción 1 en 2-propanona/ácido 2-butenodioico (E), para obtener la sal de ácido fumárico. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 42 (485 mg; 10%; día A; sal de ácido fumárico). Se cristalizó la fracción 2 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto 40 (295 mg; 7%; día B).

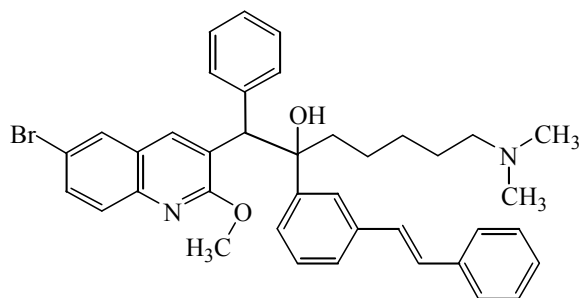
e. Preparación de los compuestos 35 y 36



Compuesto 35 (día A)
Compuesto 36 (día B)

Se prepararon los compuestos 35 y 36 según el procedimiento para los compuestos 33 y 34 descrito en B9.a, pero usando el producto intermedio 35 (en lugar del producto intermedio 27) y usando un procedimiento en columna diferente: se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,5; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se purificaron tanto la fracción 1 como la fracción 2 mediante cromatografía quiral SFC (2-etilpiridina 150x21 mm, eluyente: CO₂/MeOH/2-propilamina 85/15/0,3). Rendimiento: compuesto 35 (15 mg; día A) y compuesto 36 (21 mg; día B).

f. Preparación de los compuestos 37 y 56



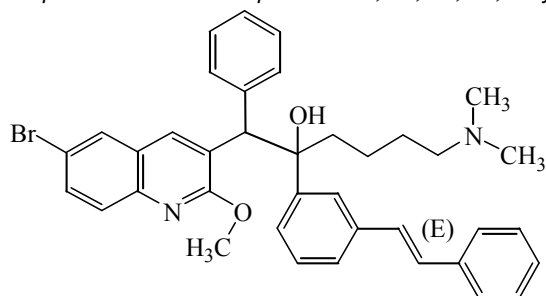
Compuesto 37 (día A; sal de ácido fumárico; E)

5 Compuesto 56 (día B; mezcla de E+Z)

Se preparó el compuesto 37 según el procedimiento para los compuestos 33 y 34 descrito en B9.a, pero usando el producto intermedio 36 (en lugar del producto intermedio 27) y usando un procedimiento en columna diferente: se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5; 10 μm). Se recogió la primera fracción y se evaporó el disolvente. Se cristalizó la fracción 1 en 2-propanona/ácido 2-butenodioico (E), para obtener la sal de ácido fumárico. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 230 mg del compuesto 37 (día A; sal de ácido fumárico; (E)). Se cristalizó la fracción 2 en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 16 mg del compuesto 56 (día B; (E) + 6% (Z)).

15 *Ejemplo B10*

Preparación de los compuestos 41, 45, 46, 47, 44 y 55



20 Compuesto 55 (Día A)

Compuesto 41 (Día B)

Compuesto 45 (A1)

Compuesto 46 (A2)

Compuesto 47 (B1; sal de ácido fumárico)

25 Compuesto 44 (B2; sal de ácido fumárico)

Se prepararon los compuestos 45, 46, 47 y 44 según el procedimiento para los compuestos 33 y 34 descrito en B9.a, pero usando el producto intermedio 31 (en lugar del producto intermedio 27) y usando un procedimiento en columna diferente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,3; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, dando 2,6 g del compuesto 55 (22%; día A (E) (fracción 1)) y 3,0 g del compuesto 41 (25%; día B (E) (fracción 2)).

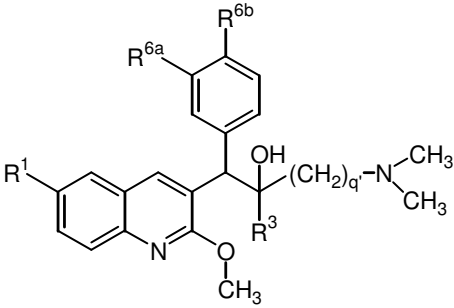
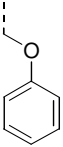
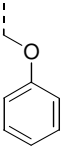
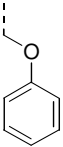
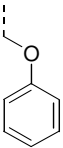
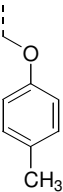
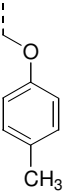
Para obtener los enantiómeros correspondientes, se purificó el compuesto 55 mediante cromatografía quiral SFC (cromatografía de fluidos supercríticos) (QuiralPak AD-H, 250x21 mm, eluyente: CO₂/2-propanol/2-propilamina 60/40/0,3). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, dando 0,673 g del compuesto 45 (enantiómero A1; rendimiento del 6%) y 0,712 g del compuesto 46 (enantiómero A2; rendimiento del 6%). Para obtener los enantiómeros correspondientes, se purificó el compuesto 41 mediante cromatografía quiral SFC (QuiralPak AD-H 250x21 mm, eluyente: CO₂/2-propanol/2-propilamina 70/30/0,3). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el enantiómero B1 de la primera fracción en 2-propanona/ácido 2-butenodioico (E), para obtener la sal de ácido fumárico. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,690 g del compuesto 47 (enantiómero B1; rendimiento del 4%; sal de ácido fumárico). Se cristalizó el enantiómero B2 de la segunda fracción en 2-propanona/ácido 2-butenodioico (E), para obtener la sal de ácido fumárico. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 1,489 g del compuesto 44 (Rendimiento: 10%; sal de ácido fumárico; B2).

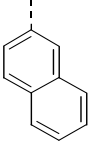

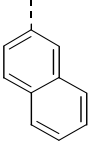

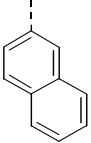

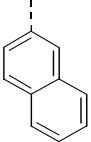

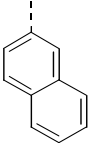
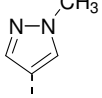
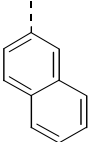
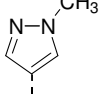
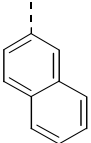

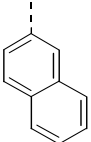

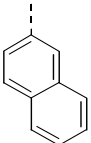

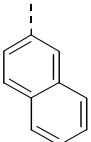

45

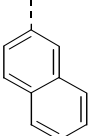
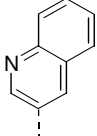
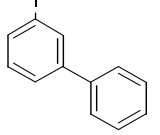
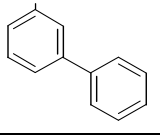
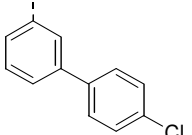
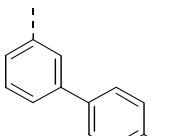
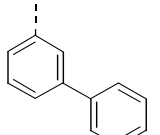
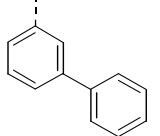
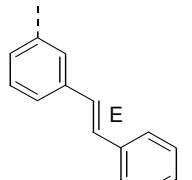
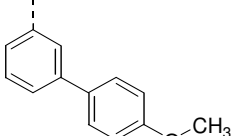
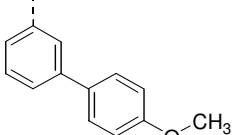
Las tablas 1 a 4 enumeran compuestos de fórmula (Ia) según la presente invención y que se prepararon según uno de los procedimientos anteriores (Ej. n.º).

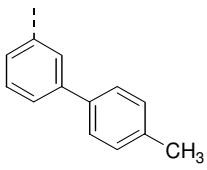
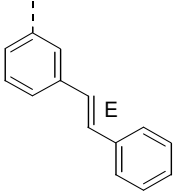
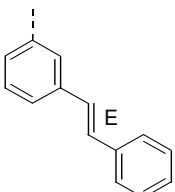
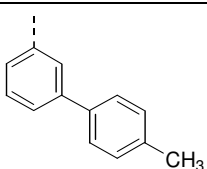
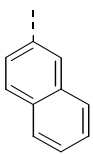
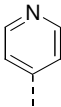
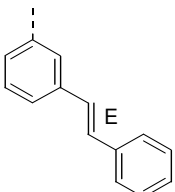
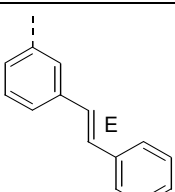
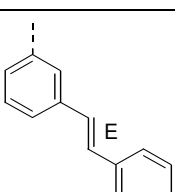
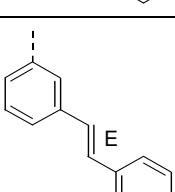
5 Para varios compuestos se obtuvieron los puntos de fusión con un banco de calor de Kofler, que consiste en una placa calentada con un gradiente de temperatura lineal, un cursor deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

Tabla 1:

							
Comp. n.º	Ej. n.º	R ¹	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	q'	Estereoquímica, puntos de fusión y formas de sal
1	B4.b	--Br		--H	--H	4	dia A; 148°C
2	B4.b	--Br		--H	--H	4	dia B; 151°C
3	B1	--Br		--H	--Cl	4	dia A
4	B1	--Br		--H	--Cl	4	dia B; 118°C
5	B4.e	--Br		--H	--H	4	dia A; 146°C
6	B4.e	--Br		--H	--H	4	dia B; 130°C

7	B5.e	--H		--H		4	dia A
7b	B5.e	--H		--H		4	dia B; 192°C
8	B5.d	--H			--H	4	dia A
9	B5.d	--H			--H	4	dia B
10	B5.c	--H		--H		4	dia B; 190°C
11	B5.c	--H		--H		4	dia A
12	B5.b	--H		--H		4	dia B
13	B5.b	--H		--H		4	dia A; p.f. 197°C
14	B5.a	--H		--H		4	dia A
15	B5.a	--H		--H		4	dia B

16	B5.f	--H			--H	4	día B; 141°C
31	B9.b	--Br		--H	--H	4	día A; 119°C sal de ácido fumárico
32	B9.b	--Br		--H	--H	4	día B; 139°C sal de ácido fumárico
33	B9.a	--Br		--H	--H	4	día A; 159°C
34	B9.a	--Br		--H	--H	4	día B; 147°C
35	B9.e	--Br		--H	--H	5	día A
36	B9.e	--Br		--H	--H	5	día B
37	B9.f	--Br		--H	--H	5	día A; (E); 155°C sal de ácido fumárico
38	B9.c	--Br		--H	--H	4	día A; 146°C
39	B9.c	--Br		--H	--H	4	día B; 139°C

40	B9.d	--Br		--H	--H	4	dia B; 157°C
41	B10	--Br		--H	--H	4	dia B; (E); 153°C
55	B10	--Br		--H	--H	4	dia A; (E); 159°C
42	B9.d	--Br		--H	--H	4	dia A; 121°C sal de ácido fumárico
43	B5.g	--H		--H		4	dia A
44	B10	--Br		--H	--H	4	B2; (E), 140°C sal de ácido fumárico
45	B10	--Br		--H	--H	4	A1; (E); 107°C
46	B10	--Br		--H	--H	4	A2; (E); 109°C
47	B10	--Br		--H	--H	4	B1; (E); 142°C sal de ácido fumárico

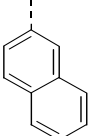
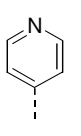
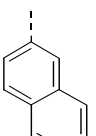
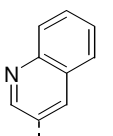
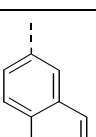
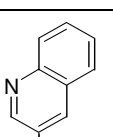
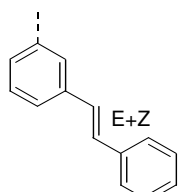
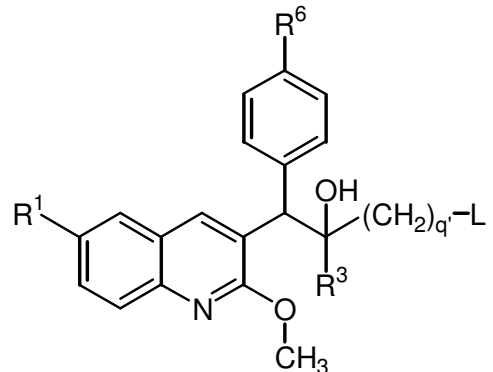
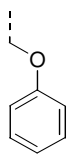
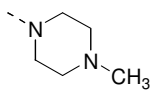
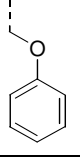
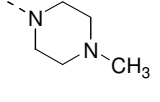
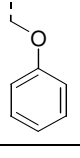
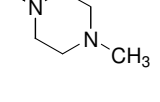
48	B5.g	--H		--H		4	dia B; 210°C
49	B5.h	--H		--H		4	dia B
50	B5.h	--H		--H		4	dia A
56	B9.f	--Br		--H	--H	5	dia B; (E) + 6% (Z)

Tabla 2:

							
Comp. n.º	Ej. n.º	R ¹	R ³	R ⁶	q'	L	Estereoquímica y puntos de fusión
19	B4.c	--Br		--H	4		dia A
20	B4.c	--Br		--H	4		dia B; 144°C
21	B2	--Br		--Cl	4		dia A

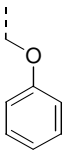
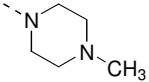
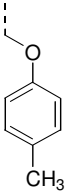
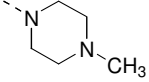
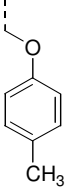
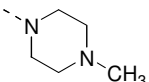
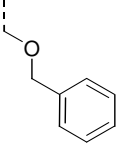

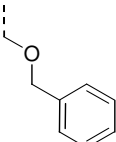

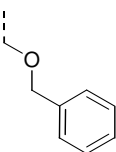
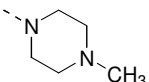
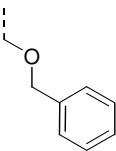
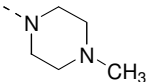
22	B2	--Br		--Cl	4		dia B
23	B4.d	--Br		--H	4		dia A
24	B4.d	--Br		--H	4		dia B; 168°C
25	B4.a	--Br		--H	4		dia A
26	B4.a	--Br		--H	4		dia B
27	B3	--Br		--H	4		dia A
28	B3	--Br		--H	4		dia B; 122°C

Tabla 3:

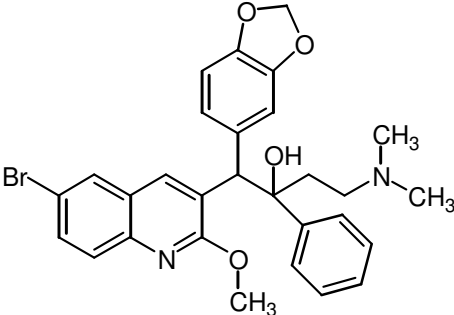
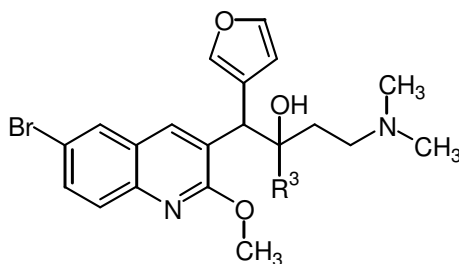
		
Comp. n.º	Ej. n.º	Estereoquímica y puntos de fusión
29	B7	dia B; 185-186°C
30	B7	dia A; 158-159°C

Tabla 4:



Comp. n.º	Ej. n.º	R ³	Estereoquímica y puntos de fusión
51	B8.a		dia B
52	B8.a		dia A
53	B8.b		dia A; 122°C
54	B8.b		dia B; 129°C

Métodos analíticos

5 CL-EM

Se registró la masa de algunos compuestos con CL-EM (cromatografía líquida-espectrometría de masas). Los métodos usados se describen a continuación.

10 Procedimiento general A

Se realizó la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un detector de red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 30°C. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. La tensión de la aguja capilar era de 3,15 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 110°C en el instrumento ZQ™ (espectrómetro de masas Zspray™ de cuadrupolo simple de Waters). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

20

Procedimiento general B

Se realizó la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un equipo de calentamiento de columna (ajustado a 55°C), un detector de red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. La tensión de la aguja capilar era de 3,5 kV y la temperatura de fuente se mantuvo a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

30

Procedimiento general C

5 Se realizó la medición de HPLC usando un sistema de cromatografía líquida serie 1100 de Agilent que comprende una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un detector UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. La tensión capilar era de 3 kV, la temperatura de cuadrupolo se mantuvo a 100°C y la temperatura de desolvatación era de 300°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos
10 Chemstation de Agilent.

Procedimiento general D

15 Se realizó la medición de CL usando un sistema Acquity (Waters) UPLC (cromatografía líquida de resolución ultraalta, por las siglas en inglés de *Ultra Performance Liquid Chromatography*) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, un detector de red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. Se llevó el flujo de la columna a un detector de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. La tensión de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de fuente se mantuvo a 130°C en el instrumento Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se usó nitrógeno como gas
20 nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

Método 1

25 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo inicial de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% de acetato de amonio 6,5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 100% de A (se mantuvo durante 1 minuto) hasta el 100% de B en 4 minutos, se mantuvo el 100% de B a una velocidad de flujo de 1,2 ml/min durante 4 minutos y se
30 reequilibró con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,4 segundos usando un retardo entre barridos de 0,3 segundos.

Método 2

35 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo inicial de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 25% de acetato de amonio 7 mM + 50% de acetonitrilo + 25% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 100% de A (se mantuvo durante 1 minuto) hasta el 100% de B en 4 minutos, se mantuvo el 100% de B a una velocidad de flujo de 1,2 ml/min. durante 4 minutos y se
40 reequilibró con las condiciones iniciales durante 3 minutos). Se usó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,4 segundos usando un retardo entre barridos de 0,3 segundos.

Método 3

45 Además del procedimiento general B: se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna C18 híbrida con puentes de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Acquity de Waters) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 4

55 Además del procedimiento general C: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente desde el 95% de agua y el 5% de acetonitrilo hasta el 95% de acetonitrilo en 7,30 minutos y se mantuvo durante 1,20 minutos. Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000. El volumen de inyección era de 10 µl. La
60 temperatura de columna era de 35°C.

Método 5

65 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo inicial de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35%

de acetato de amonio 6,5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 100% de A (se mantuvo durante 1 minuto) hasta el 100% de B en 4 minutos, se mantuvo el 100% de B a una velocidad de flujo de 1,2 ml/min durante 4 minutos y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. Se usó el modo de ionización positiva con cuatro tensiones de cono diferentes (20, 40, 50, 55 V). Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,4 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

Método 6

Además del procedimiento general D: se llevó a cabo UPLC de fase inversa en columna C18 BEH (híbrida con puentes de etilsiloxano/sílice) Acquity de Waters (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0,35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM / 5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 90% de A y el 10% de B (se mantuvo durante 0,5 minutos) hasta el 8% de A y el 92% de B en 3,5 minutos, se mantuvo durante 2 min. y se devolvió a las condiciones iniciales en 0,5 min., se mantuvo durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. Las tensiones de cono eran de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positiva. Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

Método 7

Además del procedimiento general D: se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 µm, 2,1 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0,40 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM / 5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 72% de A y el 28% de B (se mantuvo durante 0,5 minutos) hasta el 8% de A y el 92% de B en 3,5 minutos, se mantuvo durante 2 min. y se devolvió a las condiciones iniciales en 0,5 min., se mantuvo durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. Las tensiones de cono eran de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positiva. Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

Método 8

Además del procedimiento general D: se llevó a cabo UPLC de fase inversa en columna C18 BEH (híbrida con puentes de etilsiloxano/sílice) Acquity de Waters (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0,35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 75% de A y el 25% de B (se mantuvo durante 0,5 minutos) hasta el 8% de A y el 92% de B en 3,5 minutos, se mantuvo durante 2 minutos y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. Las tensiones de cono eran de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positiva. Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

Método 9

Además del procedimiento general D: se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 µm, 2,1 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0,50 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM / 5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 40% de A y el 60% de B (se mantuvo durante 0,5 minutos) hasta el 5% de A y el 95% de B en 3,5 minutos, se mantuvo durante 2 min. y se devolvió a las condiciones iniciales en 0,5 min., se mantuvo durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. Las tensiones de cono eran de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positiva. Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

Método 10

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Pursuit Diphenyl de Varian (5 µm, 4 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 80% de A, el 20% de B (se mantuvo durante 0,5 minutos) hasta el 90% de B en 4,5 minutos, el 90% de B durante 4 minutos y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. Las tensiones de cono eran de 20, 40, 50, 55 V para el modo de ionización positiva. Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,3 segundos usando un retardo entre barridos de 0,05 segundos.

Cuando un compuesto es una mezcla de isómeros que proporcionan diferentes picos en el método de CL-EM, sólo se proporciona en la tabla de CL-EM el tiempo de retención del componente principal.

Tabla 5: CL-EM: (MH⁺), ion molecular protonado (de la base libre), y tiempo de retención (R_t, en minutos)

Compuesto n.º	Método de CL-EM	(MH ⁺)	R _t (min.)
1	2	563	3,79
2	2	563	3,82
3	1	597	5,35
4	1	597	5,43
5	1	577	5,26
6	1	577	5,31
7	3	582	1,11
7b	4	582	3,28
8	4	582	2,81
9	4	582	2,98
10	5	585	4,67
11	5	585	4,45
12	5	571	5,02
13	5	571	5,10
14	4	587	4,37
15	4	587	4,36
16	5	632	5,12
19	2	618	3,39
20	2	618	3,45
21	1	652	5,40
22	1	652	5,38
23	1	632	5,18
24	1	632	5,21
25	1	617	5,20
26	1	617	5,21
27	1	632	4,96
28	1	632	4,95
29	3	549	1,21
30	3	549	1,19
31	5	609	5,45
32	5	609	5,45
33	6	643	5,85
34	6	643	5,96
35	7	623	5,79
36	7	623	5,76
37	7	649	5,46
38	8	639	4,84
39	8	639	4,80
40	8	623	5,44

41	8	635	5,39
42	6	623	5,34
43	7	582	3,75
44	9	635	3,57
45	9	635	3,62
46	9	635	3,63
47	9	635	3,84
48	7	582	3,72
49	10	632	10,25
50	10	632	11,12
51	6	495	5,25
52	6	495	5,34
53	7	541	4,04
54	7	541	4,02
55	6	635	5,50
56	9	649	4,18

Rotación óptica

5 Se midió la rotación óptica usando un polarímetro. $[\alpha]_D^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda de la línea D de sodio (589 nm) a una temperatura de 20°C. El camino óptico de la celda es de 1 dm. Detrás del valor real, se mencionan la concentración y el disolvente de la disolución que se usó para medir la rotación óptica (véase la tabla 6).

Tabla 6: Datos de rotación óptica

N.º de comp.	$[\alpha]_D^{20}$	Concentración	Disolvente
44	-67,26	0,452% p/v	DMF
45	+64,06	0,409% p/v	DMF
46	-65,06	0,395% p/v	DMF
47	+78,46	0,494% p/v	DMF

10

D. Ejemplos farmacológicos

D.1. Método *in vitro* para someter a prueba compuestos contra *M. tuberculosis*.

15 Se llenaron placas de microtitulación estériles de plástico de 96 pocillos, de fondo plano, con 100 µl de medio de caldo de Middlebrook (1x). Posteriormente, se añadieron disoluciones madre (10 x concentración final de prueba) de compuestos en volúmenes de 25 µl a una serie de pocillos duplicados en la columna 2 con el fin de permitir la evaluación de sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Se realizaron diluciones en serie de cinco veces directamente en las placas de microtitulación desde la columna 2 hasta la 11 usando un sistema robótico a medida (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Se cambiaron las puntas de pipeta después de cada 3 diluciones para minimizar los errores de pipeteado con compuestos altamente hidrófobos. Se incluyeron muestras de control sin tratar con inóculo (columna 1) y sin él (columna 12) en cada placa de microtitulación. Se añadieron aproximadamente 5000 UFC por pocillo de *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV), en un volumen de 100 µl en medio de caldo de Middlebrook (1x), a las filas A a H, excepto en la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Se incubaron los cultivos 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, 6 días tras la inoculación, se añadió resazurina (1:5) a todos los pocillos en un volumen de 20 µl y se incubaron las placas durante otras 24 horas a 37°C. En el día 7, se cuantificó el crecimiento bacteriano de manera fluorométrica.

20

25

30 Se leyó la fluorescencia 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. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento logrado por los compuestos según métodos convencionales y se expresó

como Cl_{90} ($\mu\text{g/ml}$) que define la concentración inhibitoria del 90% para el crecimiento bacteriano. Se muestran los resultados en la tabla 7.

5 D.2. Método *in vitro* para someter a prueba compuestos para determinar la actividad antibacteriana contra *M. Smegmatis* ATCC607.

10 Se llenaron placas de microtitulación estériles de plástico de 96 pocillos, de fondo plano, con 180 μl de agua desionizada estéril, complementada con BSA al 0,25%. Posteriormente, se añadieron disoluciones madre (7,8 x concentración final de la prueba) de compuestos en volúmenes de 45 μl a una serie de pocillos duplicados en la columna 2 con el fin de permitir la evaluación de sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Se realizaron diluciones en serie de cinco veces (45 μl en 180 μl) directamente en las placas de microtitulación desde la columna 2 hasta la 11 usando un sistema robótico a medida (ZyMark Corp., Hopkinton, MA). Se cambiaron las puntas de pipeta después de cada 3 diluciones para minimizar los errores de pipeteado con compuestos altamente hidrófobos. Se incluyeron muestras de control sin tratar con inóculo (columna 1) y sin él (columna 12) en cada placa de microtitulación. Se añadieron aproximadamente 250 UFC por pocillo del inóculo bacteriano, en un volumen de 100 μl en medio de caldo Mueller-Hinton 2,8x, a las filas A a H, excepto en la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Se incubaron los cultivos a 37°C durante 48 horas en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5% (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, dos días tras la inoculación, se cuantificó el crecimiento bacteriano de manera fluorométrica. Por tanto se añadió azul de alamar (10x) a todos los pocillos en un volumen de 20 μl y se incubaron las placas durante otras 2 horas a 50°C.

25 Se leyó la fluorescencia 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 de 30). Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento logrado por los compuestos según métodos convencionales y se expresó como Cl_{90} ($\mu\text{g/ml}$) que define la concentración inhibitoria del 90% para el crecimiento bacteriano. Se muestran los resultados en la tabla 7.

30 D.3. Método *in vitro* para someter a prueba compuestos para determinar la actividad antibacteriana contra diversas cepas no micobacterianas

Preparación de suspensiones bacterianas para las pruebas de susceptibilidad:

35 Se hicieron crecer durante la noche las bacterias usadas en este estudio en matraces que contenían 100 ml de caldo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson – n.º de cat. 275730) en agua desionizada estéril, con agitación, a 37°C. Se almacenaron disoluciones madre (0,5 ml/tubo) a -70°C hasta su uso. Se realizaron las titulaciones de bacterias en placas de microtitulación para detectar la $DICT_{50}$, representando la $DICT_{50}$ la dilución que da lugar al crecimiento bacteriano en el 50% de los cultivos inoculados. En general, se usó un nivel de inóculo de aproximadamente 100 $DICT_{50}$ para las pruebas de susceptibilidad.

40 *Pruebas de susceptibilidad antibacteriana: determinación de Cl_{90}*

ENSAYO EN PLACA DE MICROTITULACIÓN

45 Se llenaron placas de microtitulación estériles de plástico de 96 pocillos, de fondo plano, con 180 μl de agua desionizada estéril, complementada con BSA al 0,25%. Posteriormente, se añadieron disoluciones madre (7,8 x concentración final de la prueba) de compuestos en volúmenes de 45 μl en la columna 2. Se realizaron diluciones en serie de cinco veces (45 μl en 180 μl) directamente en las placas de microtitulación desde la columna 2 hasta alcanzar la columna 11. Se incluyeron muestras de control sin tratar con inóculo (columna 1) y sin él (columna 12) en cada placa de microtitulación. Dependiendo del tipo de bacteria, se añadieron aproximadamente de 10 a 60 UFC por pocillo de inóculo bacteriano (100 $DICT_{50}$), en un volumen de 100 μl en medio de caldo Mueller-Hinton 2,8x, a las filas A a H, excepto en la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Se incubaron los cultivos a 37°C durante 24 horas bajo una atmósfera normal (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, un día tras la inoculación, se cuantificó el crecimiento bacteriano de manera fluorométrica. Por tanto, se añadió resazurina (0,6 mg/ml) en un volumen de 20 μl a todos los pocillos 3 horas tras la inoculación, y se incubaron de nuevo las placas durante la noche. Un cambio de color de azul a rosa indicó el crecimiento de bacterias. Se leyó la fluorescencia 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. Se calculó el % de inhibición del crecimiento logrado por los compuestos según métodos convencionales. Se definió la Cl_{90} (expresada en $\mu\text{g/ml}$) como la concentración inhibitoria del 90% para el crecimiento bacteriano. Se muestran los resultados en la tabla 7.

MÉTODO DE DILUCIÓN EN AGAR

65 Pueden determinarse los valores de CIM_{99} (la concentración mínima para obtener una inhibición del 99% del

crecimiento bacteriano) realizando el método de dilución en agar convencional según las normas NCCLS* en el que los medios usados incluyen agar de Mueller-Hinton.

5 * Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard - sexta edición

Ensayos de destrucción en el tiempo

10 Puede determinarse la actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos en un ensayo de destrucción en el tiempo usando el método de microdilución en caldo*. En un ensayo de destrucción en el tiempo con *Staphylococcus aureus* y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), el inóculo de partida de *S. aureus* y SARM es 10^6 UFC / ml en caldo de Muller Hinton. Se usan los compuestos antibacterianos a la concentración de 0,1 a 10 veces la CIM (es decir, la CI_{90} tal como se determina en el ensayo en placa de microtitulación). Los pocillos que no reciben agente antibacteriano constituyen el control de crecimiento de cultivo. Las placas que contienen el microorganismo y los
15 compuestos de prueba se incuban a 37°C. Tras 0, 4, 24, y 48 h de incubación, se retiran las muestras para la determinación de recuentos de viables mediante dilución en serie (de 10^{-1} a 10^{-6}) en PBS estéril y siembra en placas (200 µl) sobre agar de Mueller Hinton. Se incubaron las placas a 37°C durante 24 h y se determina el número de colonias. pueden construirse curvas de destrucción representando gráficamente el \log_{10} UFC por ml frente al tiempo. Un efecto bactericida se define comúnmente como una disminución de 3-log_{10} en el número de UFC por ml en comparación con el inóculo no tratado. Se elimina el efecto de arrastre potencial del fármaco mediante diluciones en serie y contando las colonias a la mayor dilución usada para la siembra en placas.

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

25

Determinación del nivel de ATP celular

30 Con el fin de analizar el cambio en la concentración de ATP celular total (usando el kit de bioluminiscencia de ATP, Roche), se llevaron a cabo ensayos haciendo crecer un cultivo de disolución madre de *S. aureus* (ATCC29213) en matraces de Mueller Hinton de 100 ml e incubando en una incubadora con agitador durante 24 h a 37°C (300 rpm). Se mide la DO_{405} nm y se calculan las UFC/ml. Se diluyen los cultivos hasta 1×10^6 UFC/ml (concentración final para la medición de ATP: 1×10^5 UFC/100 µl por pocillo) y se añade el compuesto de prueba a de 0,1 a 10 veces la CIM (es decir, la CI_{90} tal como se determina en el ensayo en placa de microtitulación). Se incuban estos tubos durante 0, 30 y 60 minutos a 300 rpm y 37°C. Se usan 0,6 ml de suspensión bacteriana de los tubos con tapón a presión y se
35 añaden a nuevos tubos Eppendorf de 2 ml. Se añaden 0,6 ml de reactivo de lisis celular (kit de Roche), se agita en vórtex a velocidad máxima e se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se enfría en hielo. Se permite que el luminómetro se caliente hasta 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems with injector). Se llena una columna (= 6 pocillos) con 100 µl de la misma muestra. Se añaden 100 µl del reactivo de luciferasa a cada pocillo usando el sistema de inyector. Se mide la luminiscencia durante 1 segundo.

40

Tabla 7: Valores de CI_{90} (µg/ml).

N.º de comp.	STA 1	SPN 1	EMM 1
	B29213	6305	ATCC607
3	9,5	11,9	1,7
22	32,7	11,6	8,2
21	2,1	2,6	2,1
4	1,9	2,4	1,9
27	4,5	2,2	2,0
26	2,0	2,0	2,0
28	10,0	12,6	4,5
1	8,9	8,9	2,2
2	4,5	2,2	1,8
19	4,4	2,5	2,0
20	49,1	9,8	9,8
23	2,0	2,0	2,0
24	39,9	10,0	10,0

ES 2 407 824 T3

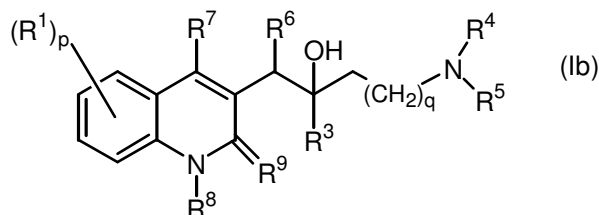
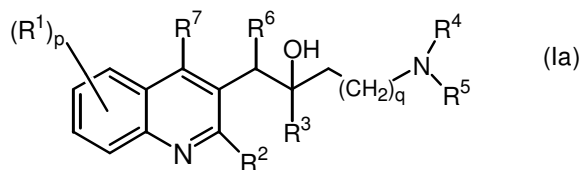
5	4,1	4,1	1,8
6	9,2	5,2	1,8
25	2,5	2,0	2,0
7	1,8	1,8	1,8
7b	1,8	1,85	1,5
8	9,2	1,8	1,8
14	1,9	2,3	1,9
9	1,8	1,8	1,5
15	1,9	2,3	1,9
12	1,8	2,0	1,8
16	2,0	2,0	2,0
13	1,8	2,0	1,3
10	1,9	1,9	0,4
11	1,9	1,9	1,9
29	3,1	0,4	1,7
30	55,0	1,7	0,4
31	1,93	0,86	1,93
32	1,93	1,93	0,97
33	2,04	1,82	2,04
34	0,91	0,72	1,29
35	1,97		1,76
36	1,97		1,76
37	2,05		1,63
38	2,02	2,02	10,14
39	2,02	2,02	2,02
40	1,97	1,97	7,85
41	2,01	2,01	0,40
42	2,21		0,79
43	4,60		0,37
44	1,79		0,90
45	2,01		2,01
46	2,01		2,01
47	2,01		2,01
48	1,84		1,04
49	2,00		2,00
50	25,15		22,42
51	39,35		1,57
52	49,54		0,06
53	8,58		1,71
54	8,58		1,92
55	2,01	0,898	1,792

ES 2 407 824 T3

STA 29213 significa *Staphilococcus aureus* (ATCC29213); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); EMM 607 significa *M. Smegmatis* (ATCC607); ATCC significa *American type tissue culture* (cultivo tisular tipo americano).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que:

10

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

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

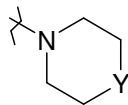
15

R¹ es hidrógeno, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alquioxilo, alquiltio, alquiltioalquilo, arilalquilo, di(aril)alquilo, arilo o Het;

R² es hidrógeno, alquioxilo, arilo, ariloxilo, hidroxilo, mercapto, alquioxialquioxilo, alquiltio, mono o di(alquil)amino,

20

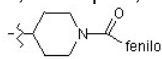
pirrolidino o un radical de fórmula



en la que Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo;

R³ es alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, aril-arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, Het-alquil-

O-alquilo o



25

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

30

R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, estando cada radical opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquioxilo, amino, mono o dialquilamino, alquiltio, alquioxialquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

R⁶ es arilo¹ o Het;

35

R⁷ es hidrógeno, halo, alquilo, arilo o Het;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

R⁹ es oxo; o

40

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

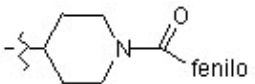
arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo, haloalquilo, alquioxilo, haloalquioxilo, carboxilo, alquioxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono o dialquilaminocarbonilo;

45

arilo¹ es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquioxilo, alquiltio, haloalquioxilo, carboxilo,

alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono o dialquilaminocarbonilo;

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

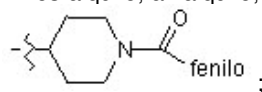
10 siempre que si R^3 es alquilo, arilalquilo, arilo, Het, Het-alquilo o , entonces R^6 es Het; fenilo sustituido con Het; naftilo sustituido con Het; o acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxilo, alquiltio, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono o dialquilaminocarbonilo;

15 un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y

20 en el que alquilo cuando se usa en el presente documento representa 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; y pudiendo estar cada átomo de carbono opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alquiloxilo C_{1-6} u oxo.

25 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^3 es alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, Het-alquil-O-alquilo o



30 arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxilo, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono o dialquilaminocarbonilo.

35 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que alquilo representa alquilo C_{1-6} .

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es halo.

40 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que p es igual a 1.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es alquiloxilo C_{1-6} .

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R^2 es metiloxilo.

45 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es aril-O-alquilo C_{1-6} , arilalquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , aril-arilo, Het-O-alquilo C_{1-6} o Het-alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} .

50 9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 es aril-O-alquilo C_{1-6} , arilalquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , Het-O-alquilo C_{1-6} o Het-alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} .

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R^3 es aril-O-alquilo C_{1-6} o arilalquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} .

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 es arilo.

55 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que q es igual a 1, 3 ó 4.

60 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 y R^5 representan alquilo C_{1-6} o en el que R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y forman un radical seleccionado del grupo que consiste en piperidino o piperazino, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} .

14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁶ es Het o fenilo opcionalmente sustituido.

15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁷ es hidrógeno.

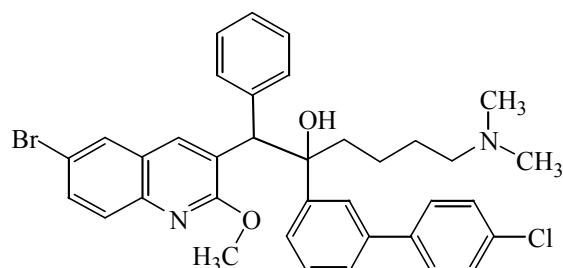
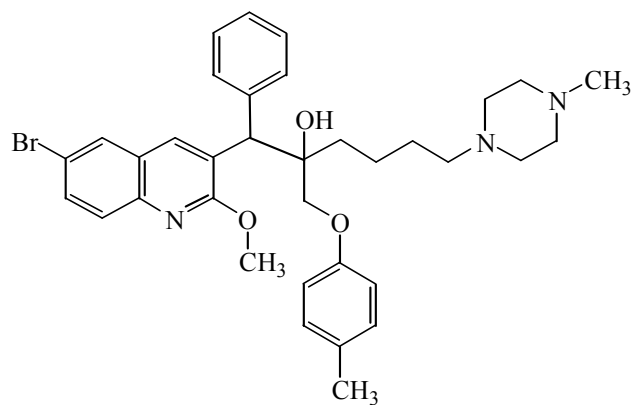
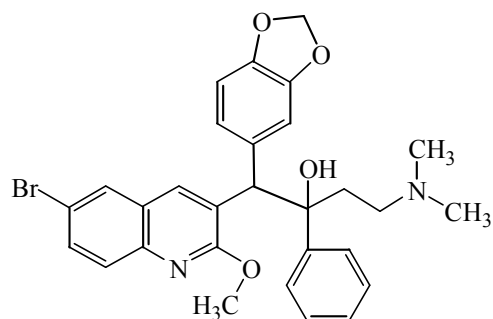
5

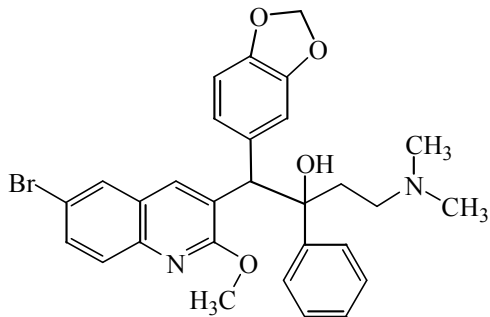
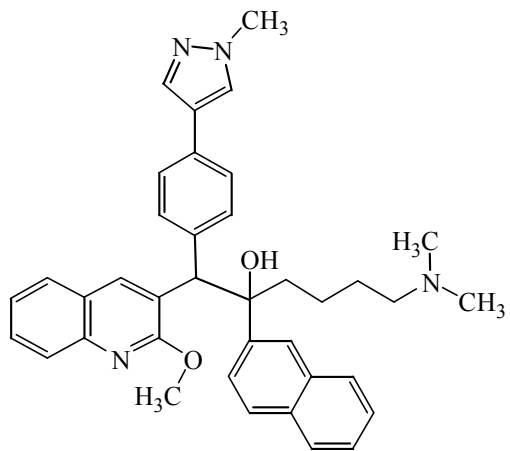
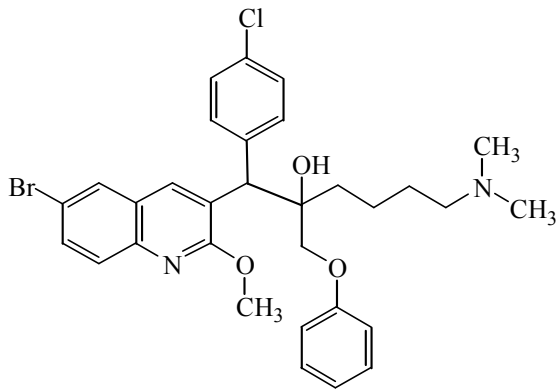
16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo el compuesto un compuesto de fórmula (Ia).

17. Compuesto según la reivindicación 1, siendo el compuesto un compuesto de fórmula (Ia) en la que R¹ es hidrógeno o halo; R² es alquilo C₁₋₆; R³ es aril-O-alquilo C₁₋₆, arilalquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, arilo o aril-arilo; R⁴ y R⁵ son alquilo C₁₋₆; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo que consiste en piperidino o piperazino, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; R⁶ es Het o fenilo opcionalmente sustituido; R⁷ es hidrógeno; q es 1, 3 ó 4; p es 1.

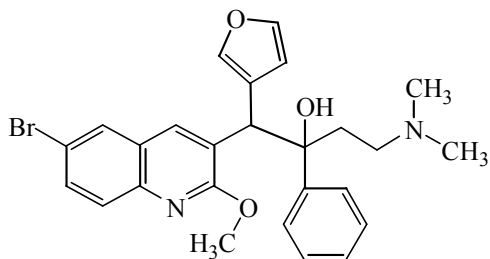
18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ está ubicado en la posición 6 del anillo de quinolina.

19. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de





5



10 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso como medicamento.

15 21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso como medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana.

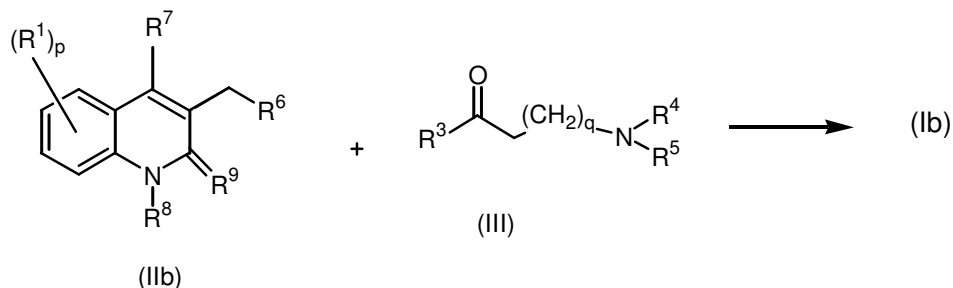
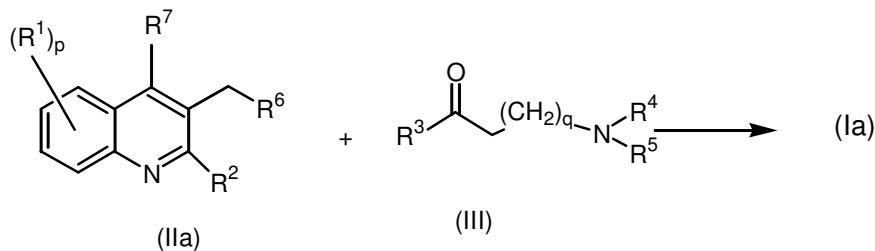
22. Composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

23. Compuesto según la reivindicación 21, en el que la infección bacteriana es una infección con un bacteria gram-positiva.

5 24. Compuesto según la reivindicación 23, en el que la bacteria gram-positiva es *Streptococcus pneumonia* o *Staphilococcus aureus*.

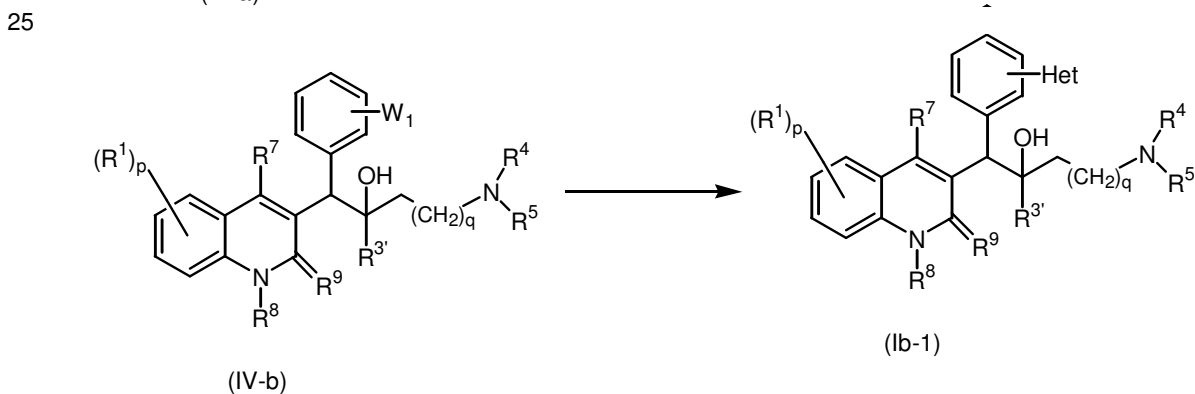
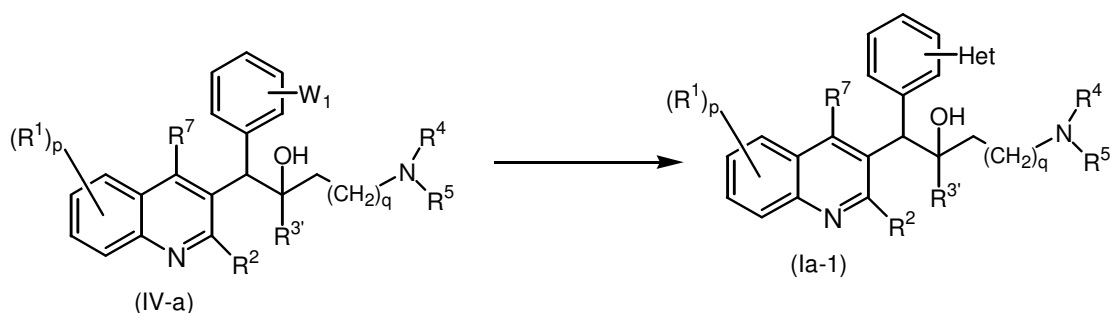
25. Proceso para preparar un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por:

10 a) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (IIa) o (IIb) con un producto intermedio de fórmula (III) según el siguiente esquema de reacción



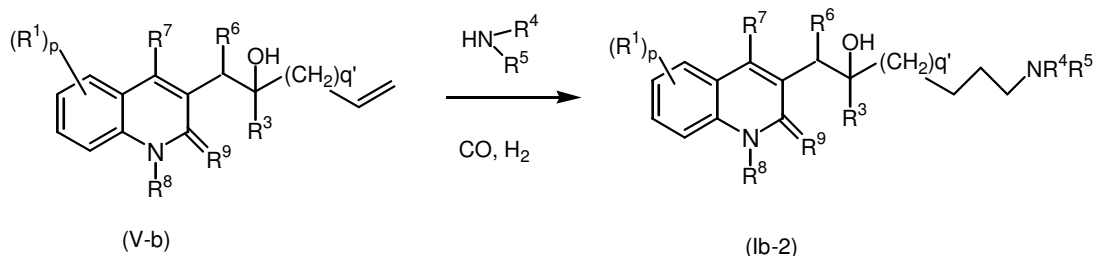
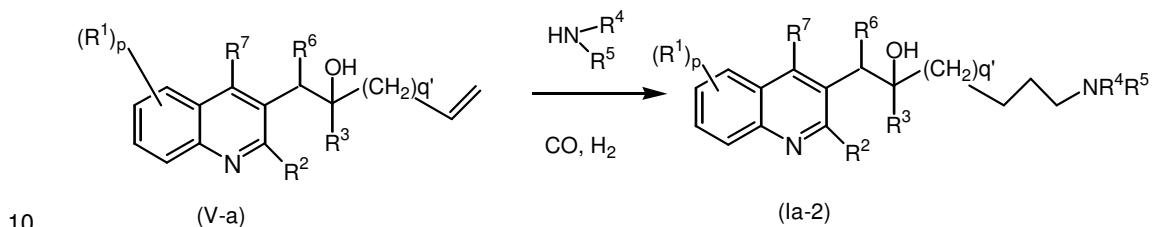
15 usando nBuLi en una mezcla de una base adecuada y un disolvente adecuado, siendo todas las variables tal como se definen en la reivindicación 1;

20 b) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV-a) o (IV-b) en las que W¹ representa un grupo saliente adecuado, con Het-B(OH)₂ en presencia de un catalizador adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado, según el siguiente esquema de reacción



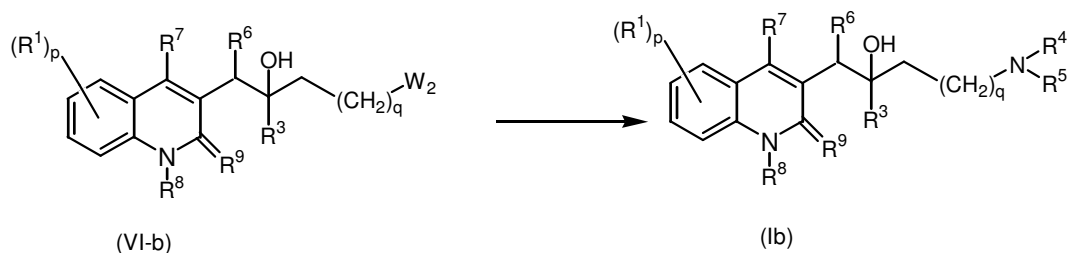
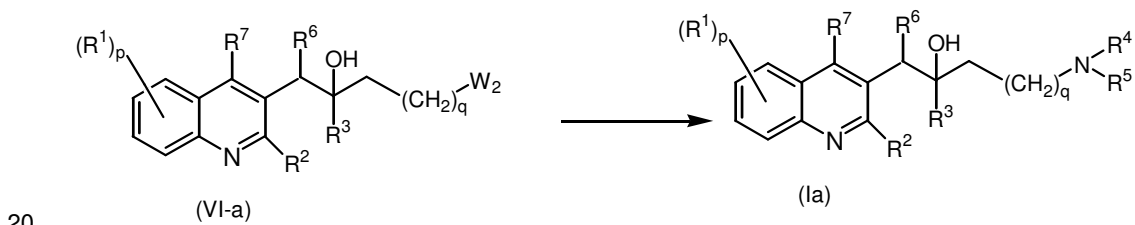
siendo todas las variables tal como se definen en la reivindicación 1 y en las que R³ representa alquilo, arilalquilo, arilo, Het, Het-alquilo;

- 5 c) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (V-a) o (V-b) en las que q' es 0, 1 ó 2, con una amina primaria o secundaria HNR⁴R⁵ en presencia de un catalizador adecuado, opcionalmente en presencia de un segundo catalizador (para la reducción), en presencia de un ligando adecuado, en un disolvente adecuado, en presencia de CO y H₂ (a presión),



siendo todas las variables tal como se definen en la reivindicación 1;

- 15 d) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI-a) o (VI-b) en las que W₂ representa un grupo saliente adecuado, con una amina primaria o secundaria adecuada HNR⁴R⁵, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado



siendo todas las variables tal como se definen en la reivindicación 1;

- 25 o, si se desea, convertir compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) unos en otros siguiendo transformaciones conocidas en la técnica, y además, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en una sal de adición de ácido no tóxica terapéuticamente activa mediante tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base no tóxica terapéuticamente activa mediante tratamiento con una base, o a la inversa, convertir la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali, o convertir la sal de adición de base en el ácido libre mediante tratamiento con ácido; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas, aminas cuaternarias o formas de N-óxido de los mismos.
- 30

26. Combinación de (a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y (b) uno o más de otros

agentes antibacterianos.

27. Producto que contiene (a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, como preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.
- 5
28. Compuesto según la reivindicación 24, en el que la bacteria gram-positiva es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
- 10
29. Compuesto según la reivindicación 21, en el que la infección bacteriana es una infección con *Mycobacterium tuberculosis*.