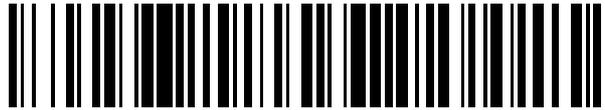


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 575**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2006 E 06778081 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1912647**

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

30 Prioridad:

03.08.2005 EP 05107159

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

13.01.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ANDRIES, KOENRAAD JOZEF LODEWIJK
MARCEL;
KOUL, ANIL;
GUILLEMONT, JÉRÔME EMILE GEORGES;
PASQUIER, ELISABETH THÉRÈSE JEANNE y
LANÇOIS, DAVID FRANCIS ALAIN**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 437 575 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como agentes antibacterianos

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

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

Las consecuencias de la resistencia a agentes antibióticos son graves. Las infecciones causadas por microbios resistentes no responden al tratamiento, dando como resultado una enfermedad prolongada y mayor riesgo de muerte. Los fracasos de tratamiento conducen también a periodos de infectividad más largos, que aumentan el número de personas infectadas en movimiento en la sociedad y por tanto exponen la población general al riesgo de contraer una infección de cepa resistente.

Los hospitales son un componente crítico del problema de resistencia antimicrobiana en el mundo. La combinación de pacientes altamente sensibles, uso antimicrobiano intenso y prolongado y la infección cruzada ha dado como resultado infecciones con patógenos bacterianos altamente resistentes.

La automedicación con antimicrobianos es otro factor importante que contribuye a la resistencia. Los antimicrobianos automedicados pueden ser innecesarios, a menudo se dosifican inadecuadamente y pueden no contener cantidades adecuadas de fármaco activo.

El cumplimiento del paciente con el tratamiento recomendado es otro problema importante. Los pacientes olvidan tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando empiezan a sentirse mejor o pueden ser incapaces de proporcionar una tanda completa, creando así un entorno ideal para que los microbios se adapten en lugar de destruirse.

Debido a la resistencia emergente a múltiples antibióticos, los facultativos se enfrentan a infecciones para las que no hay una terapia eficaz. La morbilidad, mortalidad y costes financieros de dichas infecciones imponen una carga creciente para los sistemas sanitarios en todo el mundo.

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

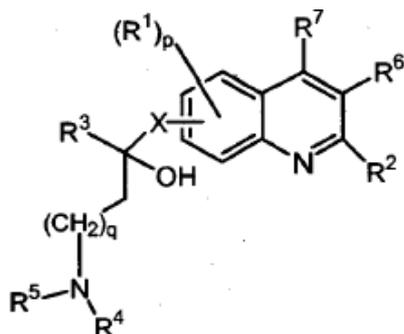
Las quinolinas sustituidas se han dado a conocer ya en el documento US 5.965.572 (Estados Unidos de América) para tratar infecciones resistentes a antibióticos y en el documento WO 00/34265 para inhibir el crecimiento de microorganismos bacterianos.

Los documentos WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 y WO 2005/075428 dan a conocer derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra micobacterias, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. Se describe un compuesto particular de estos derivados de quinolina sustituidos en Science (2005), 307, 223-227.

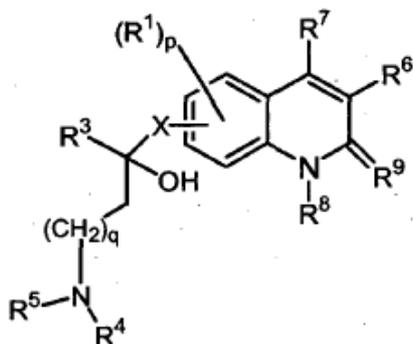
Ninguna de estas publicaciones da a conocer el uso de los presentes derivados de quinolina sustituidos según esta invención.

Sumario de la invención

50 La presente invención se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (Ia) y (Ib)



(Ia)



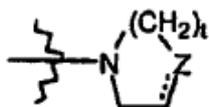
(Ib)

5 una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina cuaternaria del mismo, una forma esterequímicamente isomérica del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo, en la que:

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

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

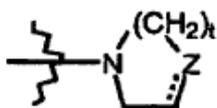
R^2 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, mercapto, alquiloxilo opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula



15

en la que Z es CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$ y t es un entero igual a 1 o 2 y las líneas de puntos representan un enlace opcional, alquiloxialquiloxilo, alquiltio, mono- o di(alquil)amino en los que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de alquiloxilo o Ar o Het o morfolinilo o 2-oxopirrolidinilo, Ar, Het o un radical de fórmula

20



25

en la que Z es CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$, t es un entero igual a 1 o 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional;

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

q es un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

30

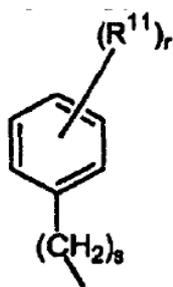
X es un enlace directo o CH_2 ;

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

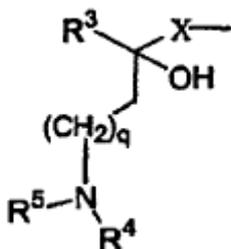
35

R^4 y R^5 juntos, e incluyendo el N al que están unidos, pueden formar un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo;

R^6 es hidrógeno o un radical de fórmula



- 5 en la que s es un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4; r es un entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5 y R^{11} es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;
- 10 o dos radicales R^{11} adyacentes pueden tomarse conjuntamente, formando junto con el anillo de fenilo al que están unidos un naftilo;
- R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;
- R^8 es hidrógeno o alquilo;
- R^9 es oxo; o
- 15 R^8 y R^9 forman conjuntamente el radical $-CH=CH-N=$;
- R^{10} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil)aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, Het-C(=O)-, Ar-C(=O)-;
- 20 alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en los que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxilo u oxo;
- 25 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo y tetrahidronaftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionado cada sustituyente independientemente del grupo de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, halogenoalquilo, alquiloxilo, halogenoalcoxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;
- 30 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3- dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; pudiendo estar sustituido cada
- 35 heterociclo monocíclico y bicíclico en un átomo de carbono con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada sustituyente del grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo o alquiloxilo;
- halógeno es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo y
- 40 halogenoalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en los que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, en los que el radical



puede estar dispuesto también en posición 4 del anillo de quinolina; y a condición de que la infección bacteriana sea distinta de una infección micobacteriana.

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

10 Los compuestos según la fórmula (Ia) y (Ib) están interrelacionados en que, por ejemplo, un compuesto según la fórmula (Ib), con R^3 igual a oxo, es el equivalente tautomérico de un compuesto según la fórmula (Ia) con R^2 igual a hidroxilo (tautomería ceto-enol).

Descripción detallada

15 En el marco de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en los que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquioxilo u oxo.

20 Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo o ciclohexilmetilo.

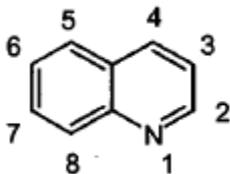
Es una realización interesante de alquilo en todas las definiciones usadas anteriormente en la presente memoria o a continuación en la presente memoria alquilo C_{1-6} , que representa un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-metiletilo, pentilo, hexilo y similares. Es un subgrupo preferido de alquilo C_{1-6} el alquilo C_{1-4} , que representa un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-metiletilo y similares.

30 En el marco de esta solicitud, Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo y tetrahidronaftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, halogenoalquilo, alquioxilo, halogenoalquioxilo, carboxilo, alquiloicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo. Preferiblemente, Ar es naftilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes halógeno.

35 En el marco de esta solicitud, Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada sustituyente del grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo o alquioxilo. Preferiblemente, Het es tienilo o furanilo o piridilo, lo más preferiblemente Het es furanilo.

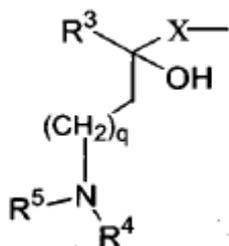
45 En el marco de esta solicitud, halógeno es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo y halogenoalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en los que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Preferiblemente, halógeno es bromo, fluoro o cloro, y preferiblemente halogenoalquilo es polihalogenoalquilo C_{1-6} , que se define como alquilo C_{1-6} mono- o polihalogenosustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos de fluoro, por ejemplo difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y similares. En caso de que esté unido más de un átomo de halógeno a un grupo alquilo en la definición de halogenoalquilo o polihalogenoalquilo C_{1-6} , pueden ser iguales o diferentes.

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



El radical

60



puede disponerse en cualquier posición disponible del resto de quinolina.

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

El Ar o Het enumerados en las definiciones de sustituyentes de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) (véase por ejemplo R³), como se mencionan anteriormente en la presente memoria o a continuación en la presente memoria, pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (Ia) o (Ib) a través de cualquier carbono de anillo o heteroátomo como sea apropiado, si no se especifica otra cosa. Por tanto, por ejemplo cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.

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

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se definen para comprender las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib). Dichas sales de adición de ácido pueden obtenerse tratando la forma de base de los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido halohídricos, 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.

Los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib) que contienen protones ácidos pueden convertirse también en sus formas de sal de adición de base no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de base apropiadas comprenden, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases inorgánicas, por ejemplo sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

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

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

40 El término "amina cuaternaria" como se usa anteriormente en la presente memoria define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (I) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilalquilo, haluro de alquilcarbonilo, haluro de Ar-carbonilo, haluro de Het-alquilo o haluro de Het-carbonilo 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 o 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada sustituyente del grupo de halógeno, alquilo y Ar. Preferiblemente, el agente cuaternizante es haluro de alquilo. Pueden usarse también otros reactantes con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato y sulfonato. Preferiblemente, el contraión es yodo. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

55 Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib) y algunos de los compuestos intermedios tienen invariablemente al menos un centro estereogénico en su estructura que puede conducir a al menos dos estructuras estereoquímicamente diferentes.

5 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usa en la presente memoria define todas las posibles formas isoméricas que pueden poseer los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib). A menos que se mencione o indique otra cosa, la indicación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas isoméricas estereoquímicamente posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales saturados (parcialmente) cíclicos divalentes pueden tener cualquiera de las configuraciones cis o trans. Se pretende obviamente que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib) estén englobadas dentro del alcance de esta invención.

10 Según las convenciones de nomenclatura CAS, cuando están presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basado en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de menor numeración, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando los descriptores relativos $[R^*, R^*]$ o $[R^*, S^*]$, en que R^* se especifica siempre como el centro de referencia, $[R^*, R^*]$ indica centros con la misma quiralidad y $[R^*, S^*]$ indica centros de quiralidad distinta. Por ejemplo, si el centro quiral de menor numeración de la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el estereodescriptor se especificaría como $S-[R^*, S^*]$. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente de máxima prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillo que tiene el número de anillo menor está arbitrariamente en posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillo. La posición del sustituyente de máxima prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillo respecto a la posición del sustituyente de máxima prioridad en el átomo de referencia se denomina "α" si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillo, o "β" si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillo.

20 Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente exenta, concretamente, está asociada a menos de un 50%, preferiblemente menos de un 20%, más preferiblemente menos de un 10%, aún más preferiblemente menos de un 5%, todavía más preferiblemente menos de un 2% y lo más preferiblemente menos de un 1% del otro isómero o isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) se especifica por ejemplo como (S), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento de isómero (R).

30 Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la materia. Los compuestos racémicos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) pueden convertirse en las correspondientes formas de sal diastereoisomérica mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoisomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y se liberan los enantiómeros de la misma con base. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) implica cromatografía líquida una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras pueden derivar también de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de materiales de partida apropiados, a condición de que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante procedimientos estereoespecíficos de separación. Estos procedimientos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

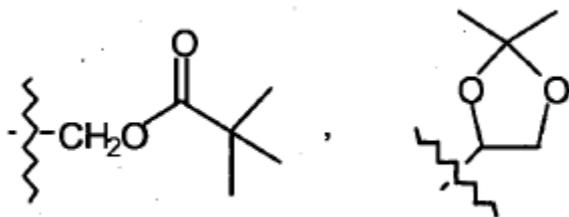
45 Se pretende que las formas tautoméricas de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib) comprendan aquellos compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib) en los que, por ejemplo, un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enol).

Se pretende que las formas de N-óxido de los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib) comprendan aquellos compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al denominado N-óxido, particularmente aquellos N-óxidos en los que se oxida el nitrógeno del radical amina.

50 La invención comprende también compuestos derivados (habitualmente denominados "profármacos") de los compuestos farmacológicamente activos según la invención, que se degradan *in vivo* proporcionando los compuestos según la invención. Los profármacos son habitualmente (pero no siempre) de menor potencia en el receptor diana que los compuestos a los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen su administración difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser solo poco soluble, puede transportarse mal por el epitelio mucoso o puede tener una semivida plasmática indeseablemente corta. Puede encontrarse una discusión adicional sobre profármacos en Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pág. 112-176, y Drugs, 1985, 29, pág. 455-473.

60 Las formas de profármaco de los compuestos farmacológicamente activos según la invención serán generalmente compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de N-óxido de los mismos que tengan un grupo ácido que se esterifica o amida. Se incluyen en dichos grupos de ácido esterificado los grupos de fórmula COOR^x , en que R^x es un alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:

65



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

5

Los compuestos según la invención que tienen un grupo amino pueden derivatizarse con una cetona o un aldehído tal como formaldehído, formando una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con cinética de primer orden en solución acuosa.

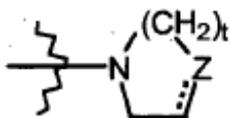
10 Siempre que se use de aquí en adelante, el término "compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)" pretende incluir también sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias, sus formas tautoméricas o sus formas estereoquímicamente isoméricas. Son de especial interés aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que son estereoquímicamente puros.

15 Una realización interesante de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos en los que:

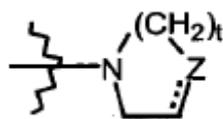
20 R^1 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquioxilo, alquiltio, alquioxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

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

25 R^2 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, mercapto, alquioxilo opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula



30 en la que Z es CH_2 , CH-R^{10} , O, S, N-R^{10} y t es un entero igual a 1 o 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional, alquioxialquioxilo, alquiltio, mono- o di(alquil)amino en los que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquioxilo o Ar o Het o morfolinilo o 2-oxopirrolidinilo, Het o un radical de fórmula



35 en la que Z es CH_2 , CH-R^{10} , O, S, N-R^{10} y t es un entero igual a 1 o 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional;

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

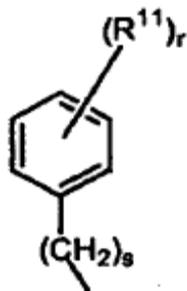
q es un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

X es un enlace directo;

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

R^4 y R^5 conjuntamente, e incluyendo el N al que están unidos, pueden formar un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo;

50 R^6 es un radical de fórmula



5 en la que s es un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4; r es un entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5 y R^{11} es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

o dos radicales R^{11} adyacentes pueden tomarse conjuntamente formando, junto con el anillo de fenilo al que están unidos, un naftilo;

10 R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

R^8 es hidrógeno o alquilo;

R^9 es oxo; o

15 R^8 y R^9 forman conjuntamente el radical $-CH=CH-N=$;

R^{10} es hidrógeno, alquilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil)aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, Het-C(=O)-;

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

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

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

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

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

45 Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R^{11} es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiloxiacilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo.

50 Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que cuando R^6 es distinto de hidrógeno entonces R^7 es hidrógeno y cuando R^7 es distinto de hidrógeno entonces R^6 es hidrógeno.

55 Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R^6 es distinto de

hidrógeno y R^7 es hidrógeno.

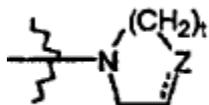
Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R^7 es distinto de hidrógeno y R^6 es hidrógeno.

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

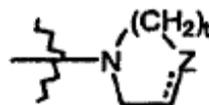
10 R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, Ar, Het, alquilo y alquioxilo;

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

15 R^2 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alquioxilo opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula



20 en la que Z es CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$ y t es un entero igual a 1 o 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional, alquiloalquioxilo, alquiltio, mono- o di(alquil)amino, Ar, Het o un radical de fórmula



25 en la que Z es CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$ y t es un entero igual a 1 o 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional;

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

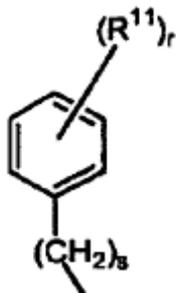
q es un entero igual a 0, 1, 2, o 3;

X es un enlace directo o CH_2 ;

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

35 R^4 y R^5 conjuntamente, e incluyendo el N al que están unidos, pueden formar un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo;

R^6 es hidrógeno o un radical de fórmula



40 en la que s es un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4; r es un entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5 y R^{11} es hidrógeno, halógeno o alquilo, o dos radicales R^{11} adyacentes pueden tomarse conjuntamente, formando junto con el anillo de fenilo al que están unidos un naftilo; preferiblemente R^{11} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

45 r es un entero igual a 1;

R^7 es hidrógeno o Ar;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

R⁹ es oxo; o

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

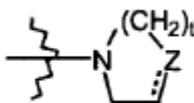
Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R¹ es hidrógeno, halógeno, Ar, Het, alquilo o alquioxilo. Más preferiblemente, R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo o Het. Aún más particularmente, R¹ es hidrógeno, halógeno o Het. Lo más preferiblemente, R¹ es halógeno, en particular bromo.

40

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que p es igual a 1.

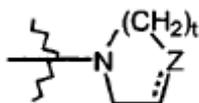
Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R² es hidrógeno, alquilo, alquioxilo opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula

45



50

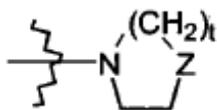
en la que Z es CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰ y t es un entero igual a 1 o 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional, mono- o di(alquil)amino en los que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de alquioxilo o Ar, Ar, Het o un radical de fórmula



en la que Z es CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰; t es un entero igual a 1 o 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional.

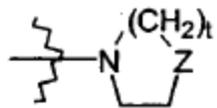
55

Más preferiblemente, R² es alquioxilo, Het, Ar, alquilo, mono- o di(alquil)amino en los que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquioxilo o Ar, un radical de fórmula



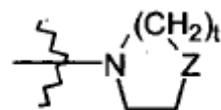
en la que Z es CH₂, CH-R¹⁰, O, N-R¹⁰ y t es un entero igual a 1 o 2, alquioxilo sustituido con amino o mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula

5



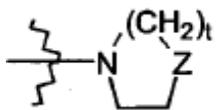
en la que Z es CH₂, CH-R¹⁰, O, N-R¹⁰ y t es un entero igual a 1 o 2. Aún más preferiblemente, R² es alquioxilo, Het, Ar, mono- o di(alquil)amino en los que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes Ar, un radical de fórmula

10



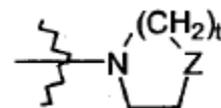
en la que Z es N-R¹⁰ y t es un entero igual a 2, alquioxilo sustituido con amino o mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula

15



en la que Z es CH₂ y t es un entero igual a 2. Lo más preferiblemente, R² es alquioxilo, por ejemplo metoxilo, Het o un radical de fórmula

20



en la que Z es CH₂, CH-R¹⁰, O, N-R¹⁰ y t es 1 o 2, en particular R² es alquioxilo.

25

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R³ es naftilo, fenilo o Het, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo ese sustituyente preferiblemente un halógeno o halogenoalquilo, siendo lo más preferiblemente un halógeno. Más preferiblemente, R³ es naftilo, fenilo, 3,5-dihalogenofenilo, 1,6-dihalogenofenilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo o piridilo. Aún más preferiblemente, R³ es naftilo, fenilo, 3,5-dihalogenofenilo, tienilo, furanilo o benzofuranilo. Lo más preferiblemente, R³ es fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo 3,5-dihalofenilo o naftilo.

30

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que q es igual a 0, 1 o 2. Más preferiblemente, q es igual a 1.

35

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo del mismo como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, lo más preferiblemente metilo.

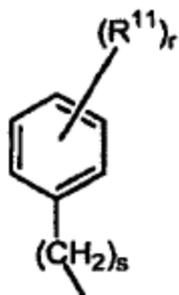
40

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R⁴ y R⁵, conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos, forman un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo.

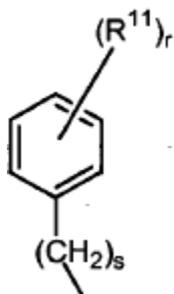
45

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R⁶ es hidrógeno o un

radical de fórmula



- 5 en la que s es un entero igual a 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1, r es un entero igual a 1 o 2, preferiblemente 1; y R^{11} es hidrógeno, halógeno o alquilo, preferiblemente hidrógeno o alquilo. Más preferiblemente, R^6 es un radical de fórmula



- 10 Lo más preferiblemente, R^6 es bencilo o fenilo. Preferiblemente, r es 1 y R^{11} es hidrógeno.

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R^7 es hidrógeno, alquilo o Ar. Más preferiblemente, hidrógeno o Ar, en particular hidrógeno o fenilo. Lo más preferiblemente, R^7 es hidrógeno.

Para los compuestos según la fórmula (Ib) solo, preferiblemente la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) o a cualquier subgrupo del mismo como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R^8 es alquilo o hidrógeno, preferiblemente hidrógeno, y R^9 es oxígeno.

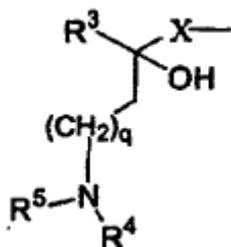
Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo del mismo como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R^{10} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, o Het-C(=O)-. Más preferiblemente, R^{10} es alquilo o Ar. Lo más preferiblemente, R^{10} es hidroxilo, Het, alquilo sustituido con un Het o alquilo sustituido con un Ar.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante son compuestos según la fórmula (Ia), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoisoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos o las formas de *N*-óxido de los mismos.

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que X es un enlace directo.

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que R^3 es distinto de fenilo no sustituido cuando R^2 es Het.

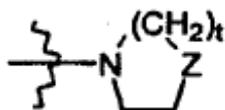
Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria como realización interesante, en el que el radical



está dispuesto en posición 4, 5 u 8, en particular 8.

- 5 Son un grupo interesante de compuestos aquellos compuestos según la fórmula (Ia) o (Ib), preferiblemente (Ia), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, en que R¹ es hidrógeno, halógeno, Ar, alquilo o alquiloxilo, p= 1, R² es hidrógeno, alquiloxilo, o alquiltio, R³ es naftilo, fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno y halogenoalquilo, q = 0, 1, 2 o 3; R⁴ y R⁵ con cada uno independientemente hidrógeno o alquilo o R⁴ y R⁵, conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos, forman un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, R⁶ es hidrógeno, alquilo o halógeno, r es igual a 1 y R⁷ es hidrógeno.

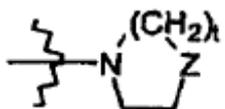
- 15 Son también un grupo interesante de compuestos aquellos compuestos según la fórmula (Ia) o (Ib), preferiblemente (Ia), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, en el que R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo o Het, en el que Het es preferiblemente piridilo, R² es alquilo, alquiloxilo opcionalmente sustituido con mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula



20

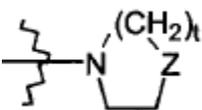
en la que Z es CH₂, CH-R¹⁰, O, N-R¹⁰, preferiblemente Z es CH₂, t es un entero igual a 1 o 2 y R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, o Het-C(=O)-, preferiblemente R¹⁰ es hidrógeno, Ar, Het, un radical de fórmula

25



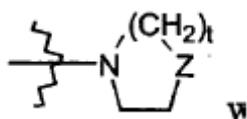
- 30 en la que Z es CH₂, CH-R¹⁰, O, N-R¹⁰ y t es un entero igual a 1 o 2, en el que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, o Het-C(=O)-; R³ es Ar, preferiblemente fenilo o naftilo, o Het, preferiblemente tienilo, furanilo, piridilo o benzofuranilo, estando cada uno de dichos Ar o Het opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo preferiblemente el sustituyente un halógeno; R⁴ y R⁵ son cada uno alquilo, preferiblemente metilo; R⁶ es hidrógeno, fenilo, bencilo o 4-metilbencilo; R⁷ es hidrógeno o fenilo; R⁸ es hidrógeno y R⁹ es oxo. En particular, los compuestos según la fórmula (Ia) o (Ib), preferiblemente (Ia), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, en los que R¹ es hidrógeno, halógeno o Het, en el que Het es preferiblemente piridilo, R² es alquiloxilo opcionalmente sustituido con mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula

35



40

en la que Z es CH₂ y t es un entero igual a 2, mono- o di(alquil)amino en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos Ar, un radical de fórmula



5 en la que Z es N-R¹⁰ y t es un entero igual a 2, o Het; R³ es Ar, preferiblemente fenilo o naftilo, o Het, preferiblemente tienilo, furanilo o benzofuranilo, estando cada uno de dichos Ar o Het opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo preferiblemente el sustituyente un halógeno; R⁴ y R⁵ son cada uno alquilo, preferiblemente metilo; R⁶ es hidrógeno, fenilo o bencilo, en particular fenilo o bencilo; R⁷ es hidrógeno.

10 Es una realización interesante el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por una bacteria grampositiva y/o gramnegativa.

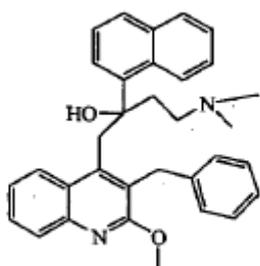
15 Es una realización interesante el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por una bacteria grampositiva.

Es una realización interesante el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por una bacteria gramnegativa.

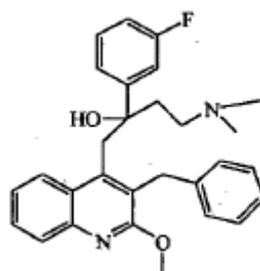
20 Es una realización interesante el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, en el que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene una CI₉₀ < 15 µl/ml contra al menos una bacteria, en particular una bacteria grampositiva, preferiblemente una CI₉₀ < 10 µl/ml, más preferiblemente una CI₉₀ < 5 µl/ml, estando el valor de CI₉₀ determinado como se describe a continuación en la presente memoria.

25 Los compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos 64, 8, 46, 12, 10, 24, 9, 13, 22, 33, 20, 65, 19, 59, 54, 26, 66, 67, 49, 48, 70, 71, 21, 6, 45, 2, 5, 4, 1, 3 como se describen a continuación en la presente memoria en la parte experimental, una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una amina cuaternaria de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, una forma tautomérica de los mismos o una forma de N-óxido de los mismos.

30 La presente invención se refiere también a los siguientes compuestos:



35



40 a una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, a una amina cuaternaria de los mismos, a una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, a una forma tautomérica de los mismos o a una forma de N-óxido de los mismos.

En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse como patógenos grampositivos o gramnegativos. Los compuestos antibióticos con actividad contra patógenos tanto grampositivos como gramnegativos se considera

5 generalmente que tienen un amplio espectro de actividad. Los compuestos de la presente invención se consideran como activos contra patógenos bacterianos grampositivos y/o gramnegativos. En particular, los presentes compuestos son activos contra al menos una bacteria grampositiva, preferiblemente contra varias bacterias grampositivas, más preferiblemente contra una o más bacterias grampositivas y/o una o más bacterias gramnegativas. También los intermedios de fórmula (II), en la que W_1 representa halógeno, muestran actividad antibacteriana.

Los presentes compuestos tienen actividad bactericida o bacteriostática.

10 Los ejemplos de bacterias aeróbicas y anaeróbicas grampositivas y gramnegativas 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*; *Haemophilus*, por ejemplo, *H. influenzae*; *Moraxella*, por ejemplo *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia*, por ejemplo *E. coli*. Los patógenos grampositivos, 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, por ejemplo de un entorno hospitalario, una vez establecidas. Son ejemplos de dichas cepas *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), estafilococos negativos de coagulasa resistentes a metilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistente.

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

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

25 En particular, los compuestos de la presente invención son activos en aquellas bacterias cuya viabilidad depende del funcionamiento apropiado de la F1F0 ATP sintasa. Sin ligarse a teoría alguna, se enseña que la actividad de los presentes compuestos se basa 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 agotamiento de los niveles de ATP celular de las bacterias.

30 Siempre que se use anteriormente en la presente memoria o a continuación en la presente memoria que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana, se pretende que los compuestos puedan tratar una infección por una o más cepas bacterianas.

35 Siempre que se use anteriormente en la presente memoria o a continuación en la presente memoria que la infección bacteriana es distinta de una infección por micobacterias, se pretende que la infección bacteriana sea distinta de la infección por una o más cepas de *Mycobacteria*.

40 La dosificación y frecuencia de administración exactas de los presentes compuestos dependen del compuesto particular de fórmula (Ia) o (Ib) usado, de la afección particular que se esté tratando, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, peso, género, dieta, momento de administración y estado físico general del paciente particular, del modo de administración así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los especialistas en la materia. Además, resulta evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del facultativo que prescriba los compuestos de la presente invención.

45 El compuesto de la presente invención puede administrarse en una forma farmacéuticamente aceptable opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos y composiciones que comprenden los compuestos pueden administrarse por vías tales como tópica, local o sistémica. La aplicación sistémica incluye cualquier procedimiento de introducción del compuesto en los tejidos del cuerpo, por ejemplo, administración intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, rectal y oral. La dosificación específica de antibacteriano para administrar, así como la duración del tratamiento, puede ajustarse como sea necesario.

50 Las infecciones bacterianas que pueden tratarse por los presentes compuestos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral tales como infecciones de dientes, encías y mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones óseas y articulares, infecciones cutáneas y de estructuras cutáneas, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis quirúrgica antibacteriana y profilaxis antibacteriana de pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia por cáncer o pacientes de transplante de órgano.

55 Dado que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son activos contra infecciones bacterianas, los presentes compuestos pueden combinarse con otros agentes antibacterianos para combatir eficazmente infecciones bacterianas.

60 Por lo tanto, la presente invención se refiere también a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b)

uno o más agentes antibacterianos, a condición de que el uno o más agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos.

5 La presente invención se refiere también a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, a condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sea distinto de agentes antimicobacterianos, para uso como medicamento.

10 Está también incluida en la presente invención una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, a condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sea distinto de agentes antimicobacterianos.

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

20 La presente composición farmacéutica puede tener diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar sistémicamente fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina como ingrediente activo una cantidad eficaz de los compuestos particulares, opcionalmente en forma de sal de adición, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo tomar dicho portador una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración oral o inyección parenteral. Por ejemplo, para preparar las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores 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 cápsulas representan las formas de dosificación unitaria oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, soluciones inyectables en que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Se incluyen también preparaciones de forma sólida que se pretende convertir, justo antes del uso, en preparaciones de forma líquida.

35 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, de ingredientes activos, y de 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, de un portador farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en la composición total.

40 La relación en peso del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) el otro u otros agentes antibacterianos, cuando se administran en combinación, puede determinarse por el especialista en la materia. Dicha relación y la dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular de fórmula (Ia) o (Ib) y del otro agente o agentes antibacterianos usados, de la afección particular que se esté tratando, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, peso, género, dieta, momento de administración y estado físico general del paciente particular, del modo de administración, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los especialistas en la materia. Además, resulta evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del facultativo que prescriba los compuestos de la presente invención.

50 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) y el uno o más de otros agentes antibacterianos pueden combinarse en una sola preparación o pueden formularse en preparaciones separadas de modo que puedan administrarse simultánea, separada o secuencialmente. Por tanto, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, a condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

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

65 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosificación unitaria por la facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en la presente memoria hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Son ejemplos de dichas formas de

dosificación unitarias comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.

5 La dosificación diaria del compuesto según la invención variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad bacteriana indicada.

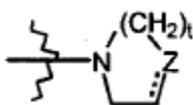
Los otros agentes antibacterianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (I) son agentes antibacterianos conocidos en la materia. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo β -lactama tales como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemos, ácidos clavulánicos, penemos, carbapenemos, nocardinas, monobactamas; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antracilinas; 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 anillo grande que contienen ligamientos de lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, 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; enediinas.

20 Son antibióticos específicos que pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), por ejemplo, bencilpenicilina (de potasio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (de potasio), feneticilina de potasio, propicilina, carbenicilina (de disodio, fenilsodio, indanilsodio), sulbenicilina, ticarcilina de disodio, meticilina de sodio, oxacilina de sodio, cloxacilina de sodio, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina de sodio, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactam de sodio, clorhidrato de talampicilina, clorhidrato de bacampicilina, pivmecilinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxilo, cefradina, cefroxadina, cefapirina de sodio, cefalotina de sodio, cefacetilo de sodio, cefsulodina de sodio, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona de sodio, cefamandol, clorhidrato de vefotiam, cefazolina de sodio, ceftizoxima de sodio, cefotaxima de sodio, clorhidrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona de sodio, ceftazidima, ceftoxitina, cefmetazol, cefotetano, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, clorhidrato de clortetraciclina, desmetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, clorhidrato de daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, dihidroestreptomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, clorhidrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, kasugamicina, polioxina, blastidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, quitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, metanosulfonato de colistina de sodio, 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, clorhidrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

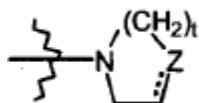
PREPARACIÓN GENERAL

45 Los compuestos según la invención pueden prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por el especialista en la materia.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ia) en la que R^2 representa alcoxilo, un radical de fórmula



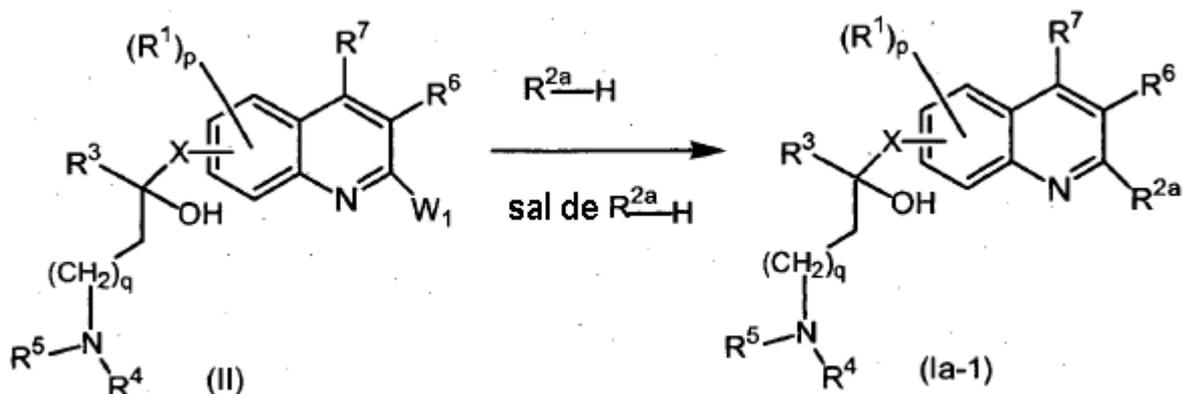
50 en la que t y Z se definen como anteriormente en la presente memoria, alquioxilo sustituido con un radical de fórmula



55 en la que t y Z se definen como anteriormente en la presente memoria, mono- o di(alquil)amino en los que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de alquioxilo o Ar o Het o morfolinilo o 2-oxipirrolidinilo, estando representado dicho R^2 por R^{2a} , y estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-1), haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II), en la que W_1 representa un

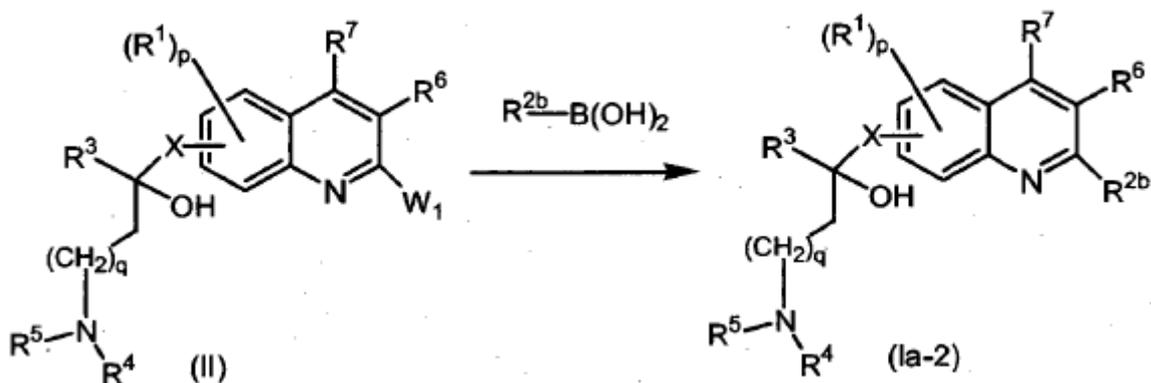
grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, por ejemplo cloro y similares, con H-R^{2a} o con una forma de sal adecuada de R^{2a}-H opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo metanol y similares, acetonitrilo, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, KOH o carbonato de dipotasio.

5



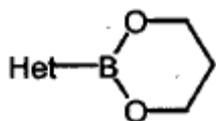
Los compuestos de fórmula (Ia) en la que R² representa Het o alquilo, estando representado dicho R² por la fórmula R^{2b} y estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-2), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con R^{2b}-B(OH)₂ en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd (PPh₃)₄, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetiléter o un alcohol, por ejemplo metanol y similares, y una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de disodio o carbonato de dipotasio.

10



15

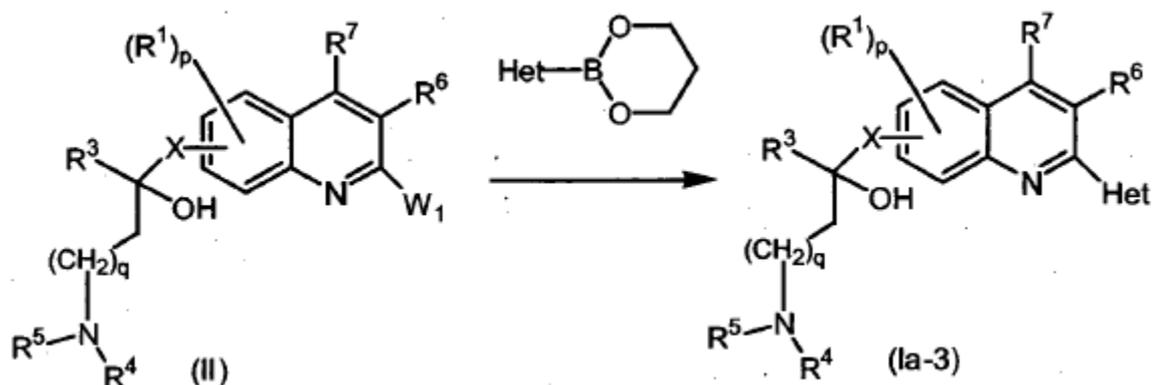
Los compuestos de fórmula (Ia) en la que R² representa Het, por ejemplo piridilo, estando representado dicho R² por Het y estando representados dichos intermedios por la fórmula (Ia-3), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con



20

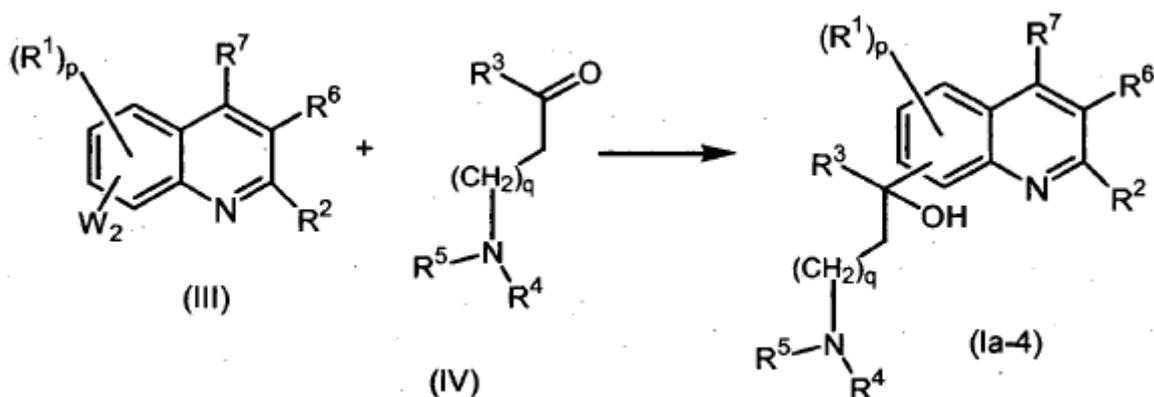
en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetiléter o un alcohol, por ejemplo metanol y similares, y una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de disodio o carbonato de dipotasio.

25



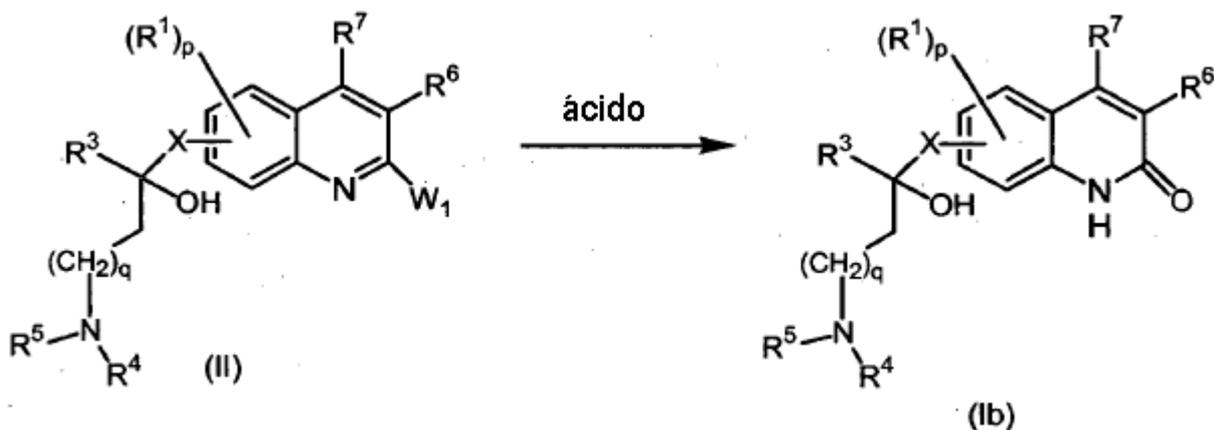
Los compuestos de fórmula (Ia) en la que X es un enlace directo, estando representados dichos intermedios por la fórmula (Ia-4), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (III) en la que W₂ representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo bromo, cloro y similares, con un intermedio de fórmula (IV) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, *n*-butil-litio, *sec*-BuLi, y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, NH(CH₂CH₂CH₃)₂, *N,N*-diisopropilamina o trimetiletiendiamina.

10



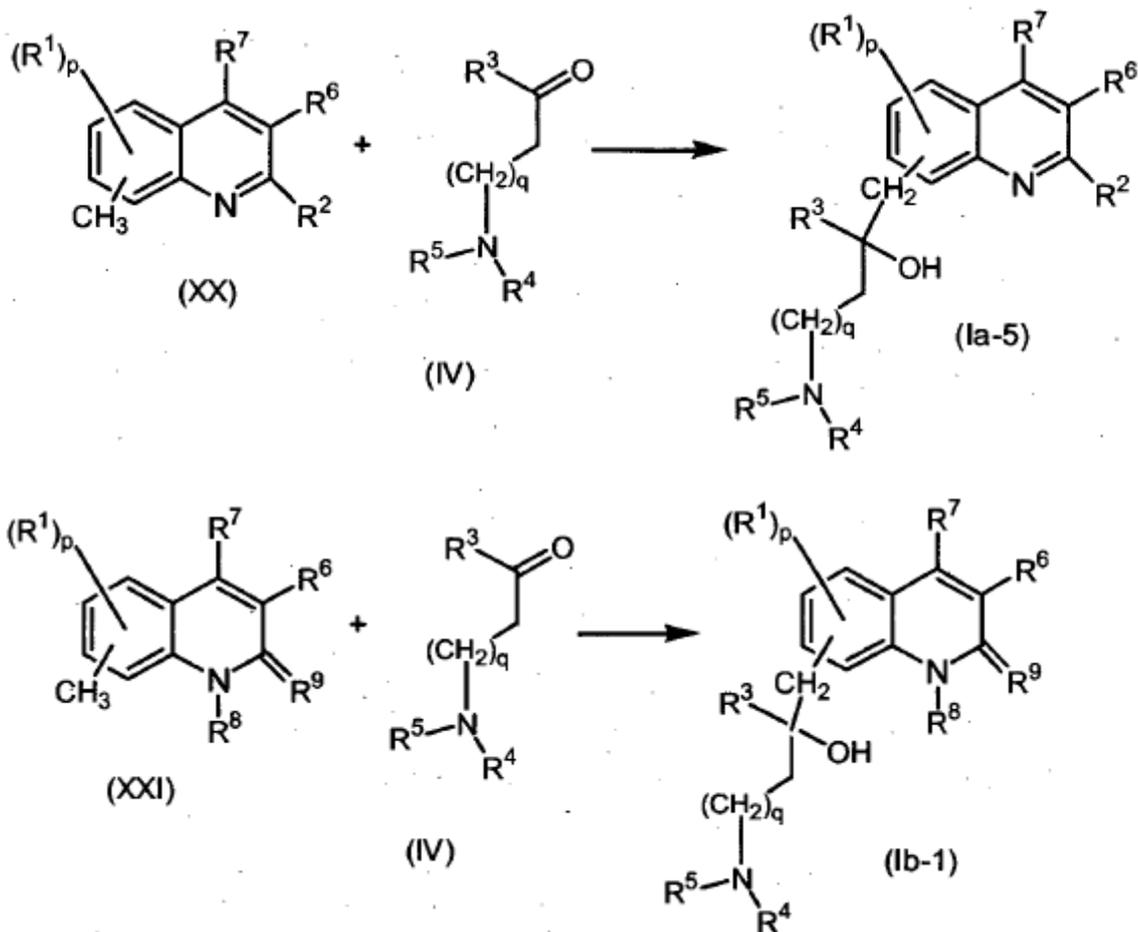
Los compuestos de fórmula (Ib) en la que R⁹ representa oxo pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un ácido adecuado tal como, por ejemplo, HCl en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

15



Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en la que X representa CH₂, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-5) o (Ib-1), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XX) o (XXI) con un intermedio de fórmula (IV) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como *n*-BuLi, *sec*-BuLi, y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y opcionalmente una base adecuada tal como, por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, NH(CH₂CH₂CH₃)₂, *N,N*-diisopropilamina o trimetiletiendiamina.

20



5

En las reacciones anteriores, el compuesto obtenido de fórmula (Ia) o (Ib) puede aislarse y, si es necesario, purificarse según metodologías generalmente conocidas en la materia tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía. En caso de que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) cristalice, puede aislarse mediante filtración. De otro modo, puede causarse la cristalización mediante la adición de un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, agua, acetonitrilo, un alcohol tal como, por ejemplo, metanol o etanol y combinaciones de dichos disolventes. Como alternativa, la mezcla de reacción puede evaporarse también hasta sequedad, seguido de purificación del residuo mediante cromatografía (por ejemplo, HPLC en fase inversa, cromatografía ultrarrápida y similares). La mezcla de reacción puede purificarse también mediante cromatografía sin evaporar previamente el disolvente. El compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) puede aislarse también mediante evaporación del disolvente seguido de recristalización en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, agua, acetonitrilo, un alcohol tal como, por ejemplo, metanol y combinaciones de dichos disolventes.

20

El especialista en la materia reconocerá cuál procedimiento debería usarse, cuál disolvente es el más apropiado para usar o pertenece a la experimentación rutinaria para encontrar el procedimiento de aislamiento más adecuado.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden prepararse adicionalmente convirtiendo los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) entre sí según reacciones de transformación de grupo conocidas en la materia.

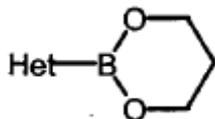
25

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden convertirse en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la materia para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación 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 bencenocarboperoxiico o ácido bencenocarboperoxiico halogenosustituido, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboperoxiico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, e hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de *tert*-butilo. Son disolventes adecuados, 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 dichos disolventes.

30

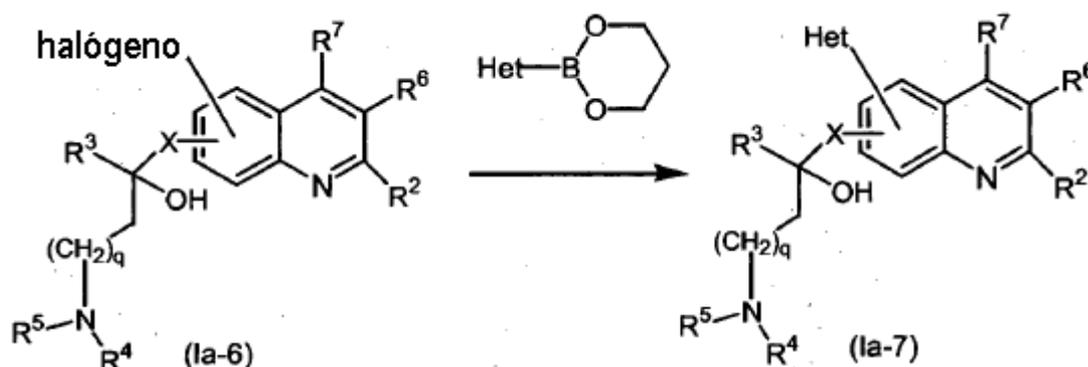
Los compuestos de fórmula (Ia) en la que R¹ representa halógeno, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ia-6), pueden convertirse en un compuesto de fórmula (Ia) en la que R¹ representa Het, por ejemplo piridilo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-7), mediante reacción con

5



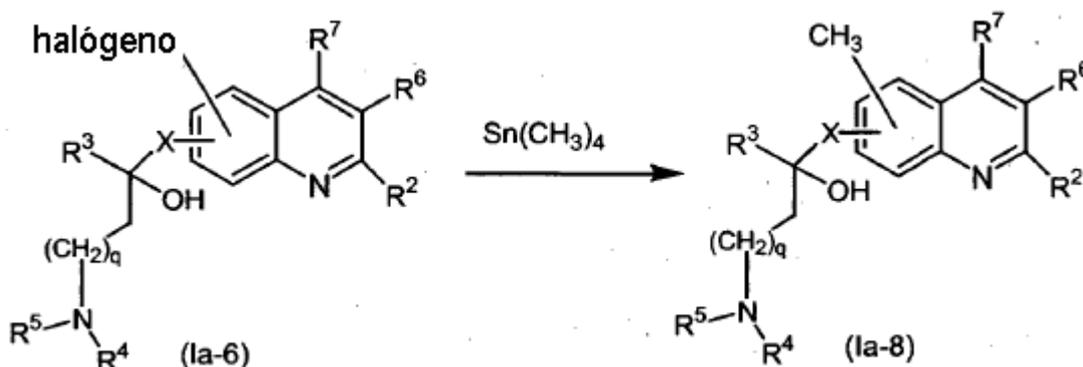
en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetiléter o un alcohol, por ejemplo metanol y similares, y una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de disodio o carbonato de dipotasio.

10



Los compuestos de fórmula (Ia-6) pueden convertirse también en un compuesto de fórmula (Ia) en la que R¹ representa metilo, estando representado dicho compuesto por la fórmula (Ia-8), mediante reacción con Sn(CH₃)₄ en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno.

15



20 Algunos de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) y algunos de los intermedios de la presente invención pueden consistir en una mezcla de formas estereoquímicamente isoméricas. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos intermedios pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la materia. Por ejemplo, los diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución a contracorriente, cromatografía líquida y procedimientos similares.

25 Los enantiómeros pueden obtenerse a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos; separando entonces físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y procedimientos similares y convirtiendo finalmente dichas sales o compuestos diastereoisoméricos separados en los correspondientes enantiómeros. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden obtenerse también a partir de formas estereoquímicamente isoméricas puras de los intermedios y materiales de partida apropiados, a condición de que las reacciones implicadas ocurran estereoespecíficamente.

30 Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) e intermedios implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.

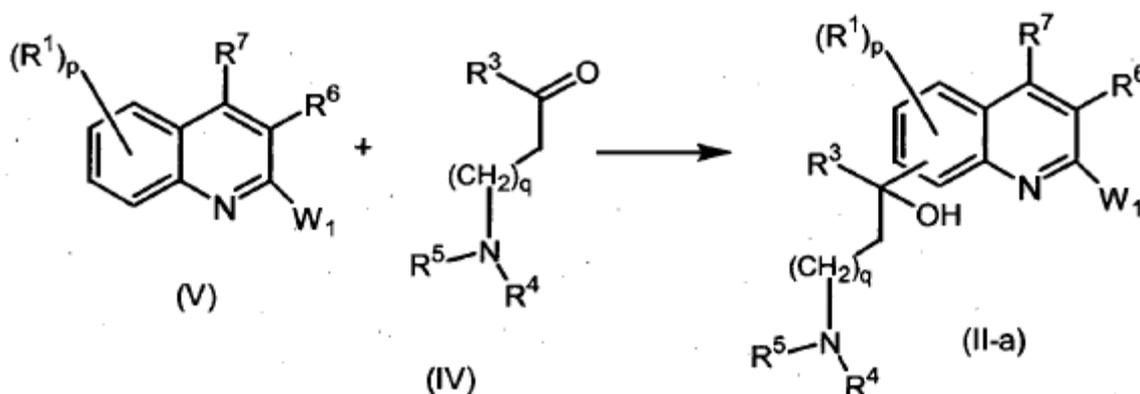
35

Se entiende que, en las preparaciones anteriores o siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de

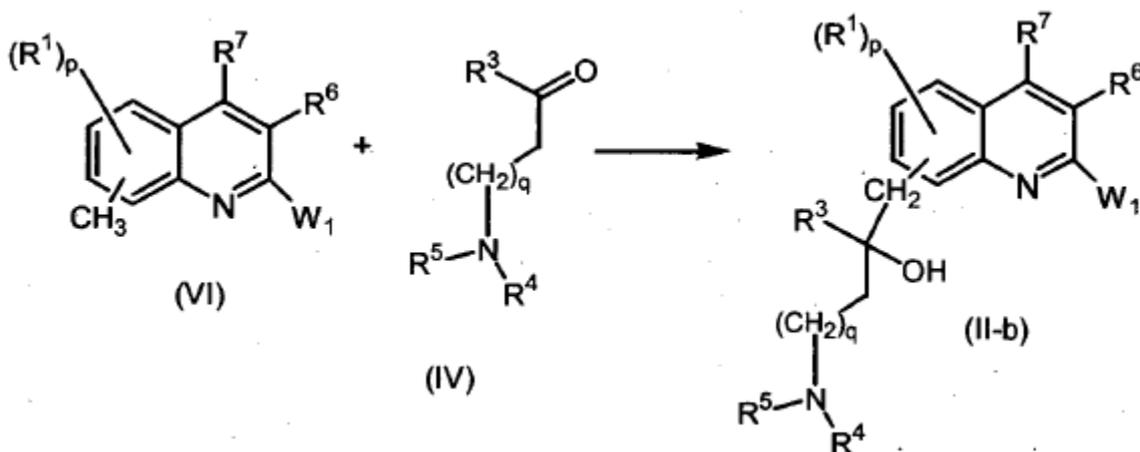
reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente, según metodologías generalmente conocidas en la materia tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

5 Algunos de los intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar comercialmente disponibles o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la materia o procedimientos descritos en el documento W02004/011436 o W02005/070430, que se incorporan a la presente memoria como referencia.

10 Los intermedios de fórmula (II) en la que X es un enlace directo, estando representados dichos intermedios por la fórmula (IIa), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (V), en la que W_1 es como se define anteriormente en la presente memoria, con un intermedio de fórmula (IV) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como *n*-BuLi, *sec*-BuLi, y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y una base adecuada tal como, por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$, *N,N*-diisopropilamina o trimetiletilendiamina.

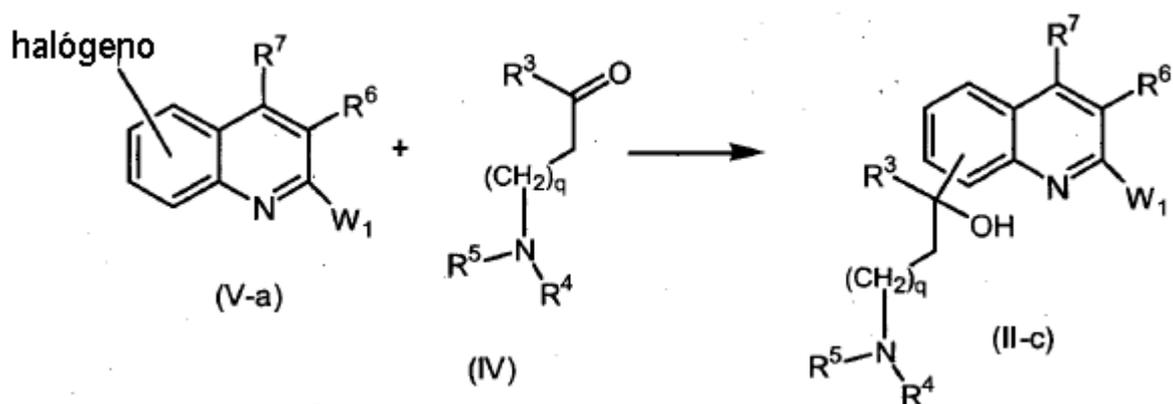


15 Los intermedios de fórmula (II) en la que X representa CH_2 , estando representados dichos intermedios por la fórmula (II-b), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (IV) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como *n*-BuLi, *sec*-BuLi, y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y una base adecuada tal como, por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$, *N,N*-diisopropilamina o trimetiletilendiamina.

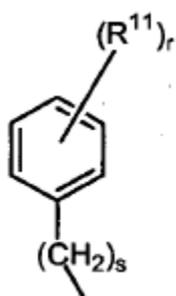


25 Los intermedios de fórmula (II) en la que R^1 es hidrógeno, estando representados dichos intermedios por la fórmula (II-c), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (V) en la que R^1 es halógeno, estando representados dichos intermedios por la fórmula (V-a), con un intermedio de fórmula (IV), en presencia de una base fuerte adecuada tal como, por ejemplo, *n*-BuLi o *sec*-BuLi, y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

30

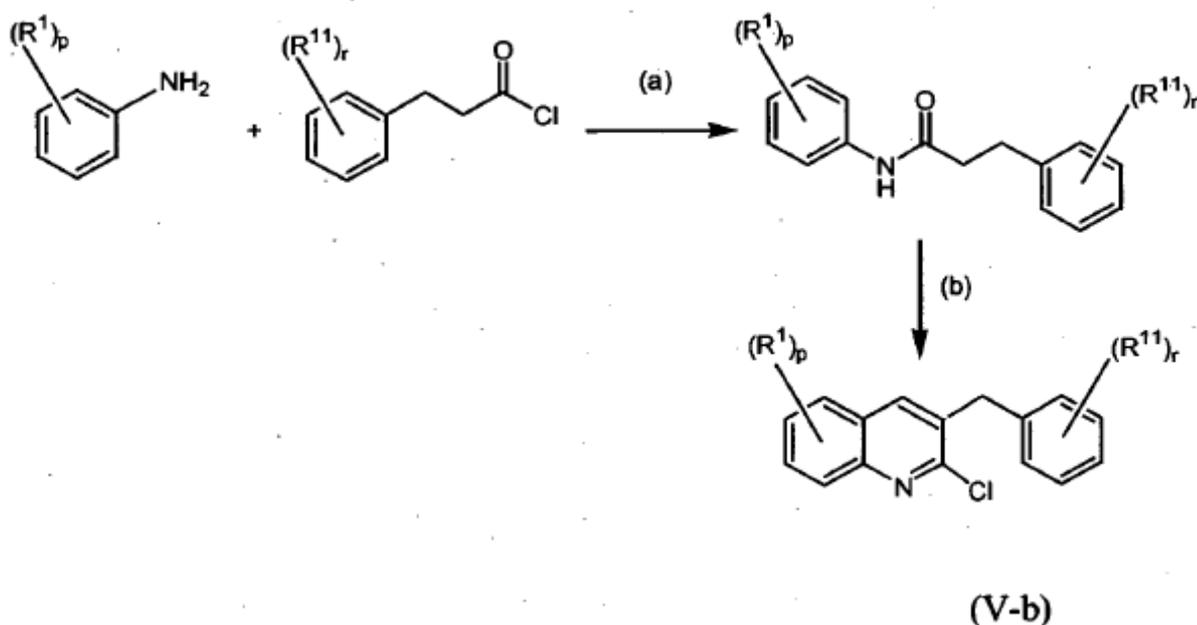


5 Los intermedios de fórmula (V) son compuestos que están comercialmente disponibles o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la materia. Por ejemplo, los intermedios de fórmula (V) en la que R^7 es hidrógeno, R^6 es un radical de fórmula



10 en la que s es un entero igual a 1 y W_1 es cloro, estando representados dichos intermedios por la fórmula (V-b), pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción (1):

Esquema 1



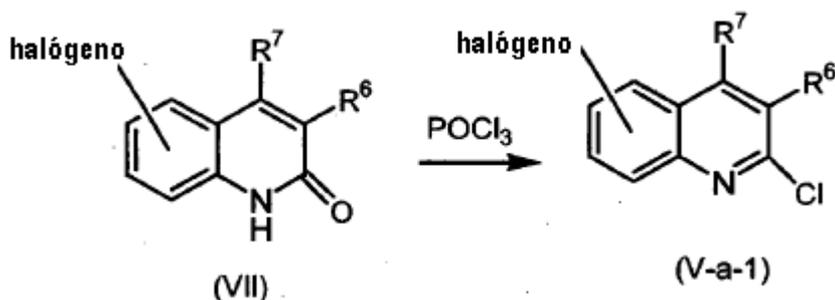
15

en el que todas las variables se definen como en la fórmula (Ia). El esquema de reacción (1) comprende la etapa (a) en que se hace reaccionar una anilina apropiadamente sustituida con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-fenilpropionilo, cloruro de 3-fluorobencenopropionilo o cloruro de p-clorobencenopropionilo, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como cloruro de metileno o dicloruro de

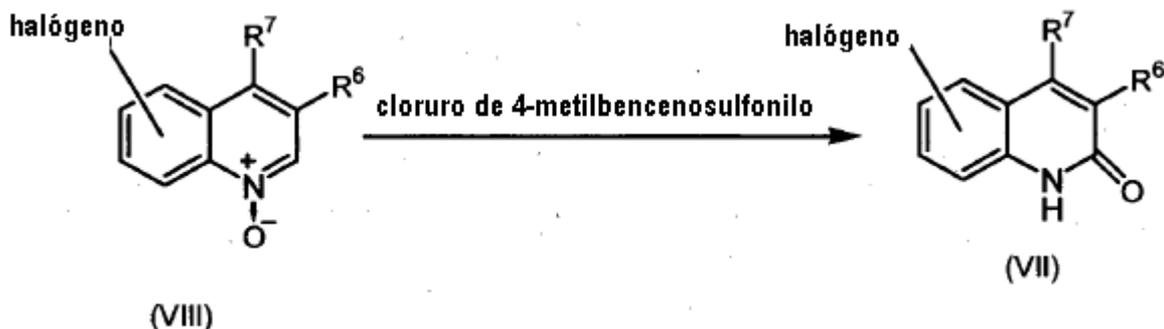
5 etileno. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En la siguiente etapa (b), se hace reaccionar el aducto obtenido en la etapa (a) con cloruro de fosforilo (POCl_3) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (formilación de Vilsmeier-Haack seguida de ciclación). La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

10 Resulta evidente que en las reacciones anteriores y posteriores, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías generalmente conocidas en la materia tales como extracción, cristalización y cromatografía. Resulta adicionalmente evidente 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. Típicamente, los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden separarse en sus formas isoméricas.

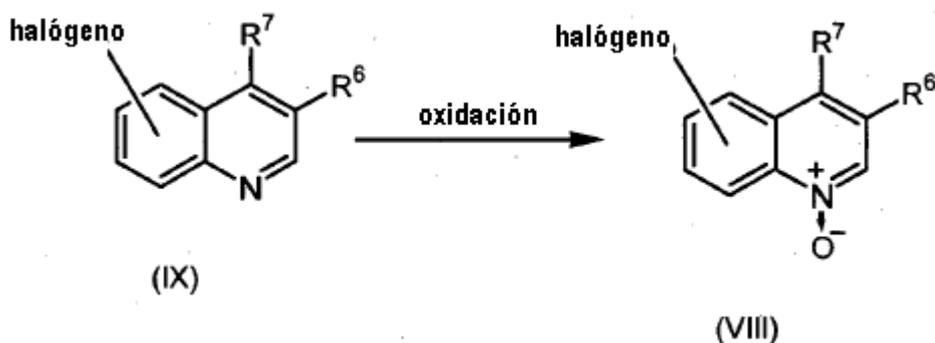
15 Los intermedios de fórmula (V-a) en la que W_1 representa cloro, estando representados dichos intermedios por la fórmula (V-a-1), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII) con POCl_3 .



20 Los intermedios de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VIII) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno y una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de dipotasio.

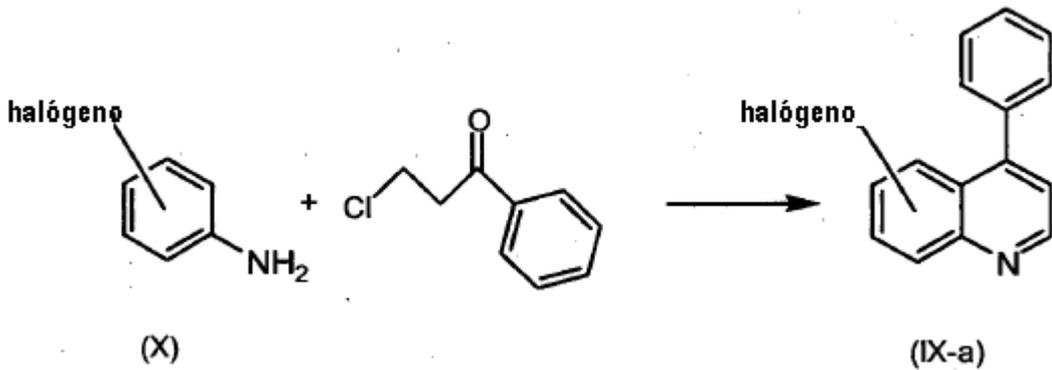


25 Los intermedios de fórmula (VIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IX) con un agente oxidante adecuado tal como, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboperoico, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno.



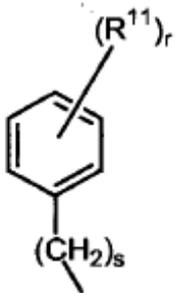
30 Los intermedios de fórmula (IX) en la que R^6 es hidrógeno y R^7 es fenilo, estando representados dichos intermedios por la fórmula (IX-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (X) con 3-cloro-1-fenil-1-propanona

en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, cloruro de hierro hexahidratado, cloruro de cinc y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dietiléter y un alcohol adecuado, por ejemplo etanol.



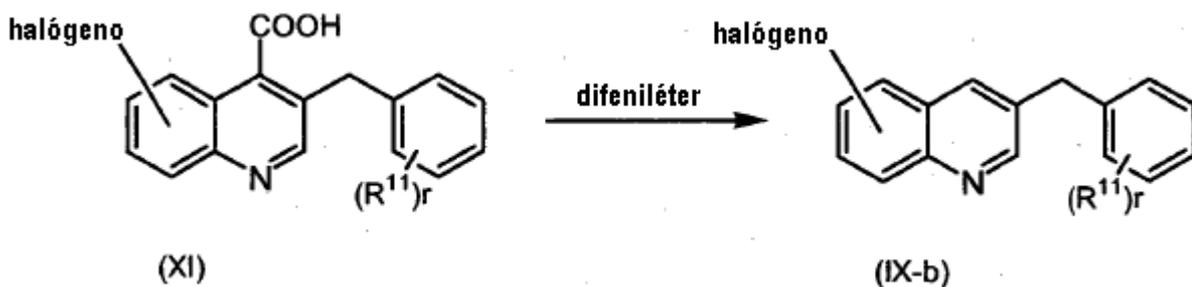
5

Los intermedios de fórmula (IX) en la que R⁷ es hidrógeno y R⁶ es un radical de fórmula



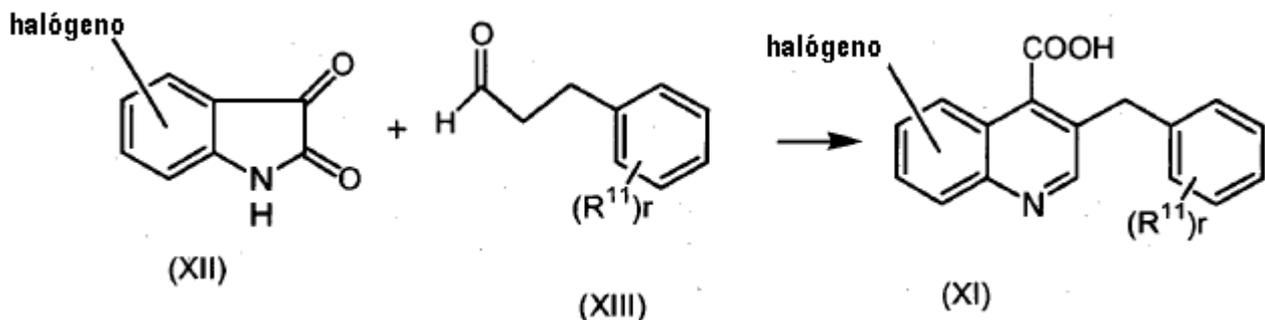
10

en la que s es un entero igual a 1, estando representados dichos intermedios por la fórmula (IX-b), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XI) en presencia de difeniléter.



15

Los intermedios de fórmula (XI) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XII) con un intermedio de fórmula (XIII), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio.



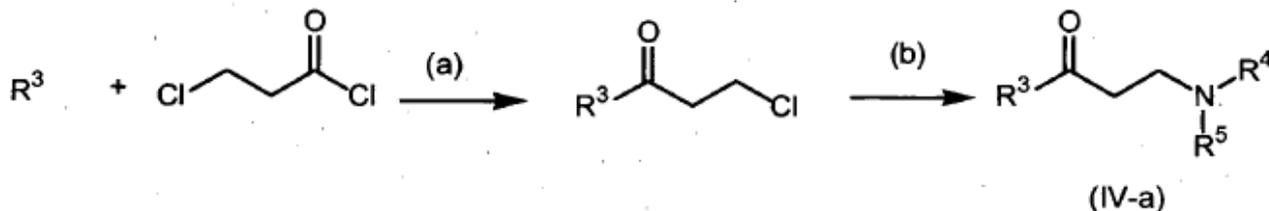
20

Los intermedios de fórmula (IV) son compuestos que están comercialmente disponibles o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la materia. Por ejemplo, los compuestos

intermedios de fórmula (IV) en la que q es igual a 1, estando representados dichos intermedios por la fórmula (IV-a), pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción (2):

Esquema 2

5



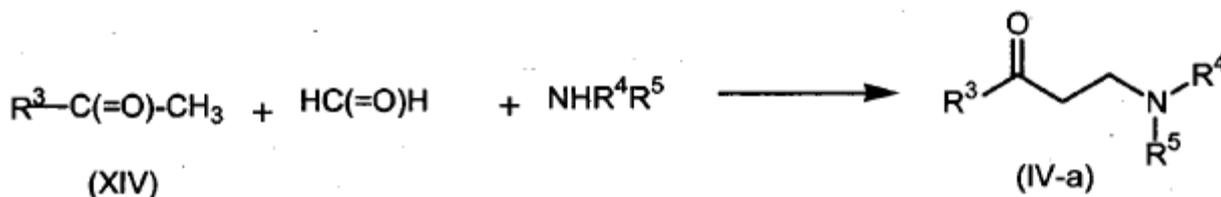
El esquema de reacción (2) comprende la etapa (a) en que se hace reaccionar un R³ apropiado mediante reacción de Friedel-Craft con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-cloropropionilo o cloruro de 4-clorobutirilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como AlCl₃, FeCl₃, SnCl₄, TiCl₄ o ZnCl₂ y un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como cloruro de metileno o sicloruro de etileno. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En la siguiente etapa (b), se introduce un grupo amino (por ejemplo, -NR⁴R⁵) haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (a) con una amina HNR⁴R⁵ apropiada.

10

15

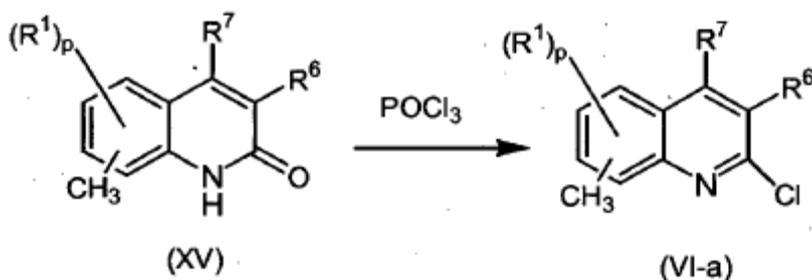
Los intermedios de fórmula (IV-a) pueden prepararse también haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XIV) con HC(=O)H y un grupo amino HNR⁴R⁵ adecuado tal como, por ejemplo, NH(CH₃)₂·HCl en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo metanol, etanol y similares, y un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico.

20



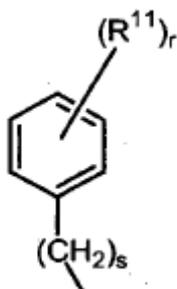
Los intermedios de fórmula (VI) en la que W₁ representa cloro, estando representados dichos intermedios por la fórmula (VI-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XV) con POCl₃ en presencia de cloruro de benciltrietilamonio (agente de transferencia de fase) y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

25



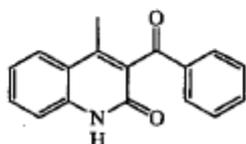
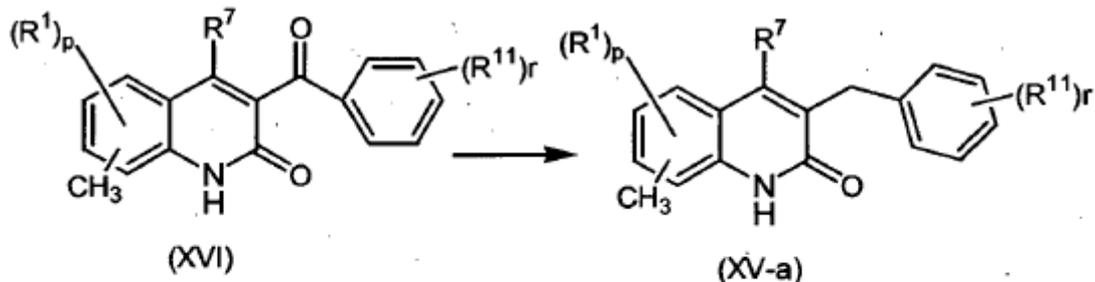
Los intermedios de fórmula (XV) en la que R⁶ representa un radical de fórmula

30



en la que s es un entero igual a 1, estando representados dichos intermedios por la fórmula (XV-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XVI) con NH₂-NH₂ en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de potasio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,2-etanodiol

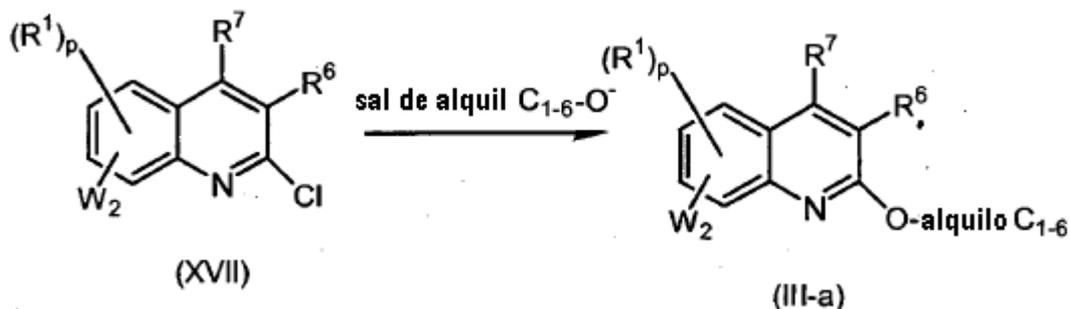
5



que es un intermedio de fórmula (XVI) que puede prepararse haciendo reaccionar 1-(2-aminofenil)etanon y éster etílico del ácido β-oxobenzenopropánico.

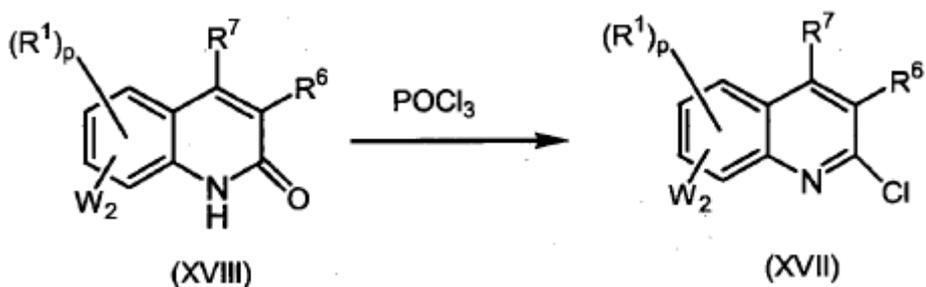
10

Los intermedios de fórmula (III) en la que R² representa alquil C₁₋₆-oxilo, estando representados dichos intermedios por la fórmula (III-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XVII) con una sal de alquil C₁₋₆-O- apropiada en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, el correspondiente alquil C₁₋₆-OH.



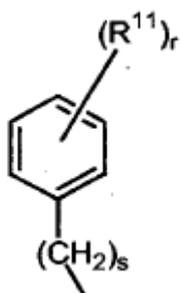
15

Los intermedios de fórmula (XVII) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XVIII) con POCl₃.

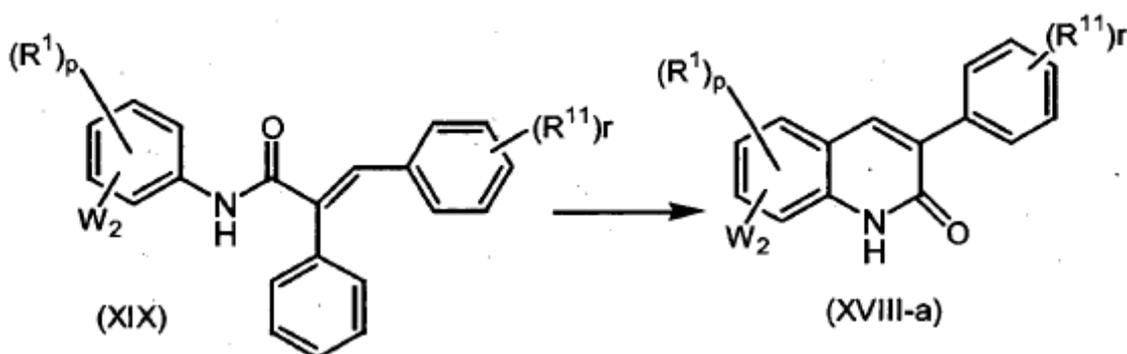


20

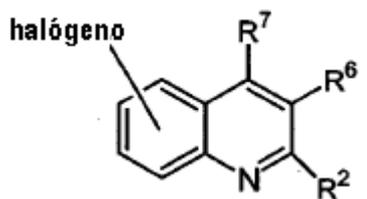
Los intermedios de fórmula (XVIII) en la que R⁷ es hidrógeno y R⁶ representa un radical de fórmula



5 en la que s es un entero igual a 0, estando representados dichos intermedios por la fórmula (XVIII-a), pueden prepararse mediante ciclación de un intermedio de fórmula (XIX) en presencia de $AlCl_3$ y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, clorobenceno.



10 En los intermedios de fórmula (III), el sustituyente R^1 puede representar halógeno y entonces este sustituyente halógeno puede tomar el lugar del grupo saliente W_2 . Dichos intermedios de fórmula (III) están representados por la fórmula



15 Los intermedios de fórmula (XX) en la que R^2 representa alquil C_{1-6} -oxilo, estando representados dichos intermedios por la fórmula (XX-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI-a) con alquil C_{1-6} -oxilo de sodio, en un disolvente adecuado tal como alquil C_{1-6} -OH.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin estar limitada a ellos.

20 Parte experimental

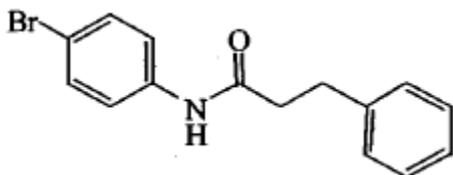
No se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta del átomo o átomos de carbono estereogénicos de algunos compuestos. En esos casos, la forma estereoquímicamente isomérica que se aisló primero se designa como "A" y la segunda como "B", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isoméricas "A" y "B" pueden caracterizarse claramente por un especialista en la materia, usando procedimientos conocidos en la materia tales como, por ejemplo, difracción de rayos X. El procedimiento de aislamiento se describe con detalle a continuación.

30 Para la síntesis de los presentes compuestos, se hace referencia al documento WO 2005/070430, que se incorpora a la presente memoria como referencia.

De aquí en adelante, el término "p.f." significa punto de fusión, "DIPE" significa diisopropiléter, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "THF" significa tetrahidrofurano, "AcOEt" significa acetato de etilo, "DCM" significa diclorometano.

35 A. Preparación de los intermedios

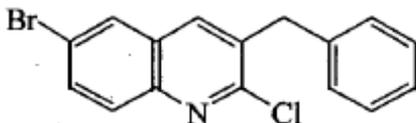
Ejemplo A1

Preparación del intermedio 1

5

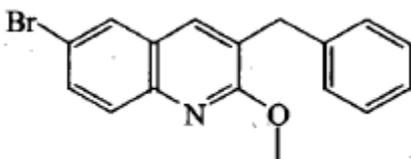
Se añadió gota a gota cloruro de bencenopropanoilo (0,488 mol) a temperatura ambiente a una solución de 4-bromobencenamina (0,407 mol) en Et₃N (70 ml) y DCM (700 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla en agua y NH₄OH concentrado y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo con dietiléter. Se suspendió el residuo (119,67 g) en DCM y se lavó con HCl 1 N. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 107,67 g del intermedio 1 (87%).

10

Ejemplo A215 Preparación del intermedio 2

20

Se añadió gota a gota tricloruro fosfórico (1,225 mol) a 10°C a DMF (0,525 mol). Se añadió entonces el intermedio 1 (0,175 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante una noche a 80°C, se vertió sobre hielo y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se usó el producto sin purificación adicional, proporcionando 77,62 g de intermedio 2 (al 67%).

25 Ejemplo A3a) Preparación del intermedio 3

30

Se agitó una mezcla de intermedio 2 (0,233 mol) en 30% de MeONa en solución de MeOH (222,32 ml) y MeOH (776 ml), se calentó a reflujo durante una noche, se vertió entonces en hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ciclohexano 20/80 y entonces 100/0; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 25 g de intermedio 3 (al 33%).

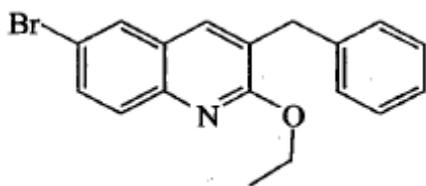
35

Se preparó el siguiente intermedio según el procedimiento descrito anteriormente.

Intermedio 29	
---------------	--

40

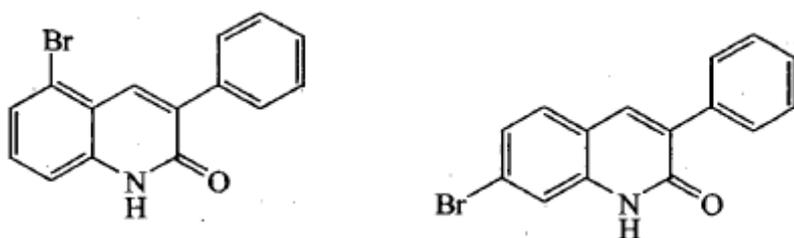
b) Preparación del intermedio 4



Se agitó una mezcla de intermedio 2 (0,045 mol) en 21% de EtONa en solución de EtOH (50 ml) y EtOH (150 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas. Se vertió la mezcla en hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 15,2 g de intermedio 4 (al 98%).

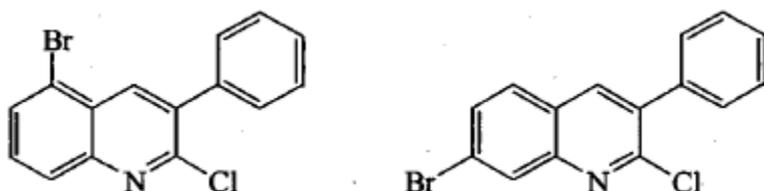
Ejemplo A4

a) Preparación del intermedio 5



Se añadió cloruro de aluminio (1,31 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de *N*-(3-bromofenil)- α -(fenilmetil)benzoacetamida (0,1311 mol) en clorobenceno (500 ml). Se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió entonces a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se filtró. Se lavó el filtrado con H₂O, entonces con ciclohexano y se secó, proporcionando 35,5 g del intermedio 5 (al 95%).

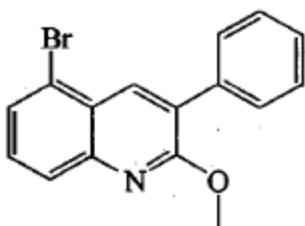
b) Preparación del intermedio 6 y el intermedio 7



Intermedio 6 Intermedio 7

Se agitó una mezcla de intermedio 5 (0,2815 mol) en tricloruro fosfórico (320 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió entonces a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se suspendió el residuo en H₂O. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo (58,2 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/ciclohexano 80/20; 15-35 μ m). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, proporcionando 21 g de intermedio 6 y 34,5 g de intermedio 7.

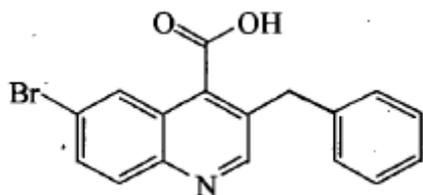
c) Preparación del intermedio 8



Se agitó una mezcla de intermedio 6 (0,0659 mol) y 30% de MeONa en solución de MeOH (0,329 mol) en MeOH (300 ml) y se calentó a reflujo durante 2 días, se enfrió entonces a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se filtró. Se lavó el filtrado con H₂O y se secó, proporcionando 19 g del intermedio 8 (al 92%).

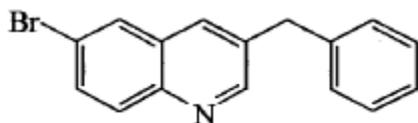
Ejemplo A5a) Preparación del intermedio 9

5



Se agitó una mezcla de 5-bromo-1*H*-indol- 2,3-diona (0,28 mol) en NaOH 3N (650 ml), se calentó a 80°C durante 30 minutos y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se añadió bencenopropanal (0,28 mol), se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante una noche. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se acidificó hasta pH 5 con AcOH. Se filtró el precipitado, se lavó con H₂O y se secó (a vacío), proporcionando 50 g de intermedio 9 (al 52%).

10

b) Preparación del intermedio 10

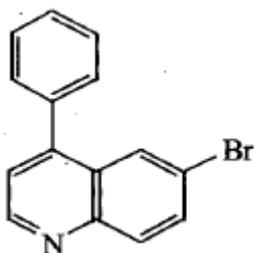
15

Se agitó una mezcla de intermedio 9 (0,035 mol) en 1,1'-oxibisbenceno (100 ml), se calentó a 300°C durante 8 horas y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se llevó a cabo este procedimiento 4 veces. Se combinaron las cuatro mezclas y se purificaron entonces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0, y entonces 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 25,6 g de intermedio 10 (al 61%).

20

Ejemplo A6a) Preparación del intermedio 11

25

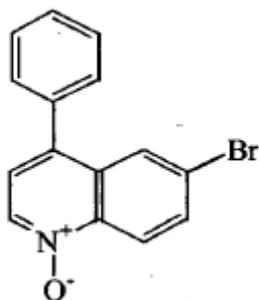


Se añadieron HCl/dietiléter (30 ml) a una solución de 4-bromobencenamina (0,139 mol) en EtOH (250 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron cloruro de hierro hexahidratado (0,237 mol) y entonces cloruro de cinc (0,014 mol) y se agitó la mezcla a 80°C durante 30 minutos. Se añadió 3-cloro-1-fenil-1-propanona (0,146 mol) y se agitó la mezcla a 80°C durante una noche. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con agua, entonces con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo (25 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 y entonces 97/3) (35-70 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron, proporcionando 17,5 g de intermedio 11 (44%).

30

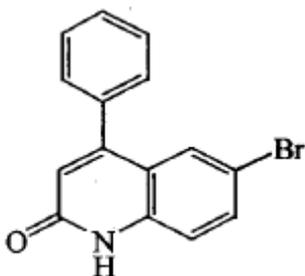
35

b) Preparación del intermedio 12



5 Se añadió en porciones ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (0,12 mol) a temperatura ambiente a una solución de intermedio 11 (0,0598 mol) en DCM (200 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió K_2CO_3 al 10%, se decantó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta dejar un volumen de 150 ml de intermedio 12.

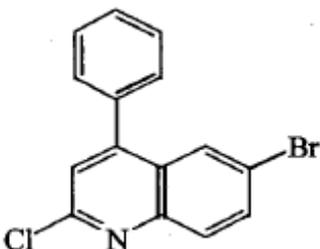
c) Preparación del intermedio 13



10

15 Se añadió en porciones cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (0,075 mol) a temperatura ambiente a una solución de intermedio 12 (0,0598 mol) en una solución de K_2CO_3 al 10% (150 ml) y DCM (150 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió dietiléter y se filtró. Se lavó el precipitado con dietiléter y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 14 g de intermedio 13 (78%).

d) Preparación del intermedio 14

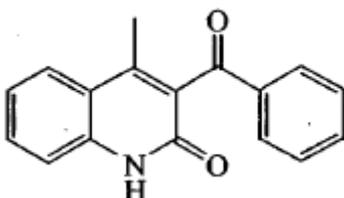


20

Se agitó una mezcla de intermedio 13 (0,047 mol) en tricloruro fosfórico (150 ml) y se calentó a reflujo durante 48 horas. Se evaporó la mezcla, se suspendió el residuo en NH_4OH y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó, proporcionando 13 g de intermedio 14 (al 87%).

25 Ejemplo A7

a) Preparación del intermedio 15

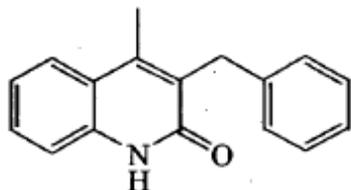


30

Se agitó a $180^\circ C$ durante una noche una mezcla de 1-(2-aminofenil)etanona (0,37 mol) y éster etílico del ácido β -

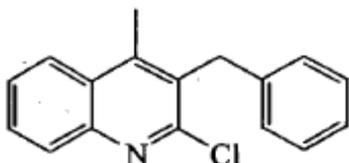
oxobencenopropanoico (1,48 mol). Se llevó la mezcla a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se lavó con dietiléter y se secó. Se cristalizó el residuo con DIPE. Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando 56,6 g de intermedio 15 (al 58%).

5 b) Preparación del intermedio 16



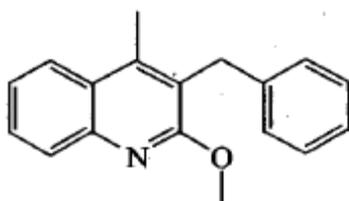
10 Se agitó a 100°C durante 1 hora una mezcla de intermedio 15 (0,076 mol) e hidrazina (0,76 mol) en 1,2-etanodiol (240 ml). Se añadió KOH (0,266 mol). Se agitó la mezcla a 180°C durante una noche. Se añadió H₂O. Se acidificó la mezcla y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (12,05 g) con DIPE. Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando 4,74 g de intermedio 16.

15 c) Preparación del intermedio 17



20 Se añadió lentamente tricloruro fosfórico (0,057 mol) a 80°C a una mezcla de intermedio 16 (0,019 mol) y cloruro de benciltrietilamonio (0,0532 mol) en acetonitrilo (50 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se evaporó el disolvente. Se vertió la mezcla en hielo y Na₂CO₃ al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 4,08 g de intermedio 17.

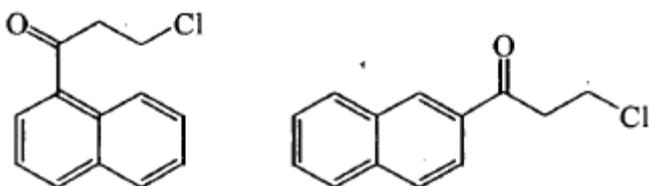
d) Preparación del intermedio 17a



25 Se agitó a 80°C durante 24 horas una mezcla de intermedio 17 (0,0153 mol) y metóxido de sodio (solución al 30% en peso en MeOH, 7 ml) en MeOH (35 ml). Se añadió agua. Se extrajo la mezcla con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo con diisopropiléter. Se filtró el precipitado y se secó. Rendimiento: 2,77 g de intermedio 17a (al 69%).

Ejemplo A8

35 a) Preparación del intermedio 18 y el intermedio 19

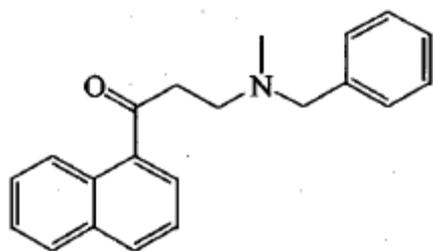


Intermedio 18 Intermedio 19

40 Se agitó a 0°C una mezcla de cloruro de aluminio (0,257 mol) y cloruro de 3-cloropropanoilo (0,234 mol) en 1,2-

5 dicloroetano (100 ml). Se añadió una disolución de naftaleno (0,234 mol) en 1,2-dicloroetano (100 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora y se vertió en agua con hielo. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (56 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/DCM 60/40; 20-45 µm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, proporcionando 2 fracciones, 31 g de fracción 1 como intermedio 18 (al 61%) y 14 g de fracción 2. La fracción 2 se suspendió en DIPE, se filtró entonces el precipitado resultante y se secó, proporcionando 8,2 g de intermedio 19.

b) Preparación del intermedio 20



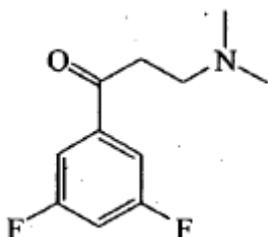
10

Se agitó a 80°C durante 2 horas una mezcla de intermedio 18 (0,0137 mol), *N*-metilbencenometanamina (0,015 mol) y K₂CO₃ (2 g) en acetonitrilo (100 ml). Se añadió H₂O. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 4,2 g de intermedio 20 (al 100%).

15

Ejemplo A9

Preparación del intermedio 21



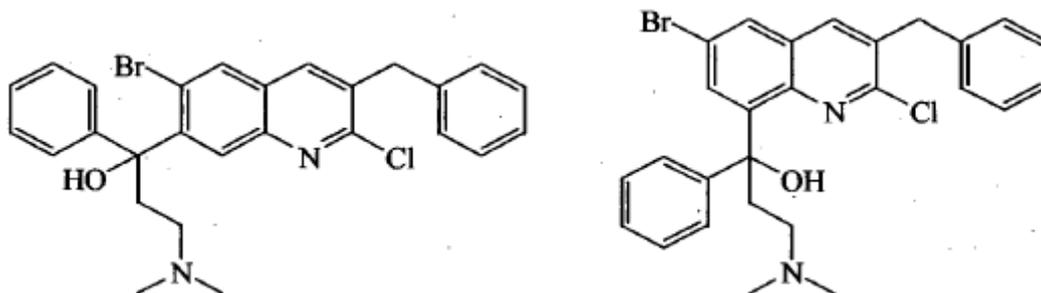
20

25 Se agitó a 80°C durante 20 horas una mezcla de 1-(3,5-difluorofenil)etanon (0,013 mol), formaldehído (0,05 mol) y clorhidrato de *N*-metilmetanamina (0,052 mol) en HCl concentrado (0,1 ml) en EtOH (20 ml), y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se suspendió el residuo en HCl 3 N. Se lavó la mezcla con dietiléter, se alcalinizó con K₂CO₃ y se extrajo con dietiléter. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 2 g de intermedio 21.

25

Ejemplo A10

30 a) Preparación del intermedio 22 y el intermedio 23

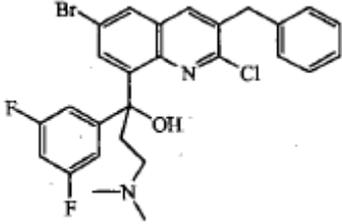
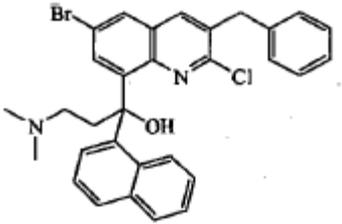


35

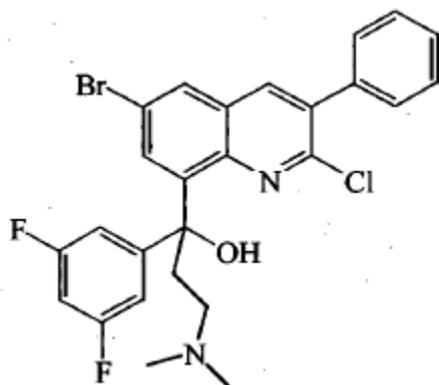
Intermedio 22 Intermedio 23

Se añadió gota a gota butil-litio 1,6 M (0,12 mol) a -10°C con flujo de N₂ a una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiridina (0,12 mol) en THF (200 ml). Se agitó la mezcla a -10°C durante 20 minutos y se enfrió entonces a -70°C. Se añadió una mezcla de intermedio 2 (0,1 mol) en THF (100 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 45 minutos. Se añadió una

- solución de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,1 mol) en THF (100 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora, se llevó a -50°C y se hidrolizó. Se añadió H_2O (100 ml) a -50°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en AcOEt. Se filtró el precipitado, se lavó con AcOEt y dietiléter y se secó a vacío, proporcionando 4 g de intermedio 23 (al 8%). Se evaporaron las aguas madre. Se purificó el residuo (26 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo con dietiléter. Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando 1 g de intermedio 22.
- 5
- 10 Se prepararon los siguientes intermedios según el procedimiento descrito anteriormente.

Intermedio 30	
Intermedio 31	

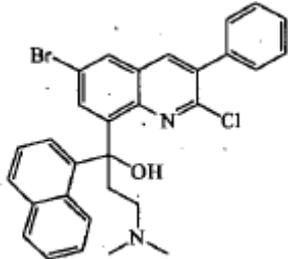
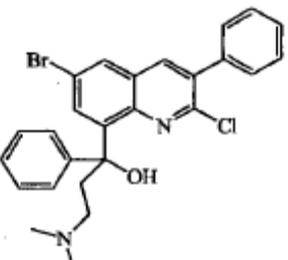
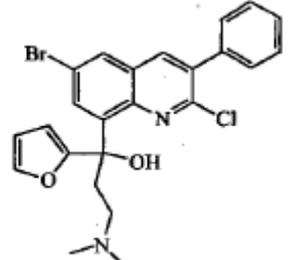
b) Preparación del intermedio 24



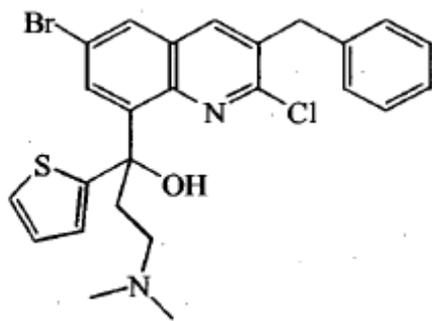
15

- Se añadió gota a gota butil-litio 1,6 M (0,0094 mol) a -20°C a una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,0094 mol) en THF (20 ml) con flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -20°C durante 20 minutos y se enfrió entonces a -70°C . Se añadió una solución de 6-bromo-2-cloro-3-fenilquinolina (0,0062 mol) en THF (40 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante 1 hora. Se añadió una solución del intermedio 21 (0,0094 mol) en THF (25 ml). Se agitó la mezcla de -70°C a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron H_2O y AcOEt. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (4,3 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,77 g de intermedio 24 (al 23%).
- 20
- 25

Se prepararon los siguientes intermedios según el procedimiento descrito anteriormente.

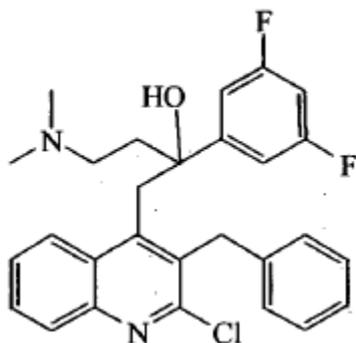
Intermedio 32	
Intermedio 33	
Intermedio 34	

c) Preparación del intermedio 28



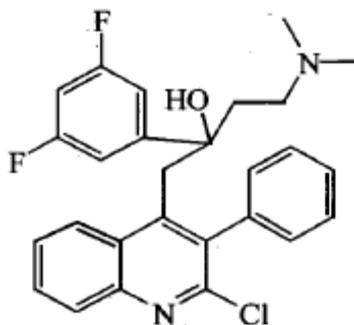
5 Se añadió butil-litio 1,6 M (0,029 mol) a -10°C a una solución de *N*-propil-1-propanamina (0,029 mol) en THF (50 ml) con flujo de N_2 . Se agitó la mezcla durante 20 minutos, y se enfrió entonces a -70°C . Se añadió una solución de intermedio 2 (0,024 mol) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora. Se añadió una solución de 3-(dimetilamino)-1-(2-tienil)-1-propanona (0,029 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora, se llevó entonces a -20°C y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 96/4/0,1; 20-45 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (4,65 g) con DIPE. Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando 2,7 g de intermedio 28 (p.f.: 168°C). Se evaporaron las aguas madre, proporcionando otros 1,7 g de intermedio 28.

15 d) Preparación del intermedio 25



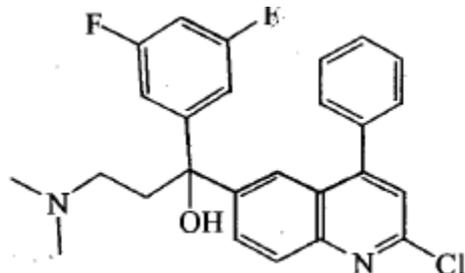
5 Se añadió gota a gota butil-litio 1,6 M (0,0112 mol) a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0112 mol) en THF (20 ml) con flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -20°C durante 30 minutos y se enfrió entonces a -70°C . Se añadió una solución de intermedio 17 (0,0094 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se añadió una solución de intermedio 21 (0,0112 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, se vertió en H_2O a -30°C y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (4 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (3 g) con DIPE. Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando 1,94 g de intermedio 25 (al 43%) (p.f.: 140°C).

e) Preparación del intermedio 26



15 Se añadió gota a gota butil-litio 1,6 M (0,013 mol) a -30°C a una mezcla de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,013 mol) en THF (20 ml) con flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -20°C durante 30 minutos y se enfrió entonces a -70°C . Se añadió una solución de 2-cloro-4-metil-3-fenilquinolina (0,011 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se añadió una solución de intermedio 21 (0,013 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, se vertió en H_2O y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (5 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 4 g de intermedio 26 (al 78%).

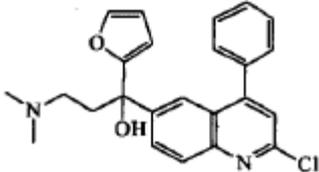
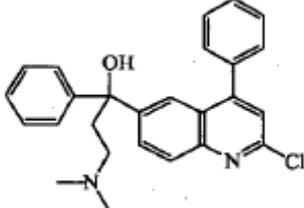
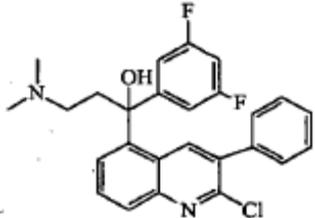
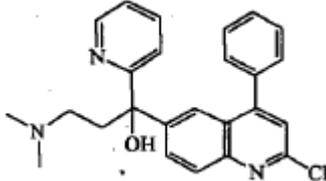
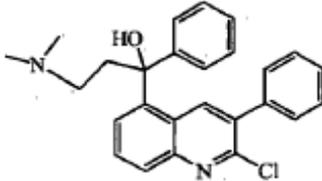
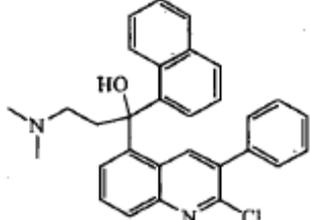
f) Preparación del intermedio 27



30 Se añadió gota a gota butil-litio 1,6 M en hexano (0,0075 mol) a -70°C a una mezcla de intermedio 14 (0,0062 mol) en THF (20 ml) con flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 21 (0,0075 mol) en THF (10 ml) a -70°C . Se agitó la mezcla desde -70°C hasta temperatura ambiente y se agitó entonces durante 18 horas. Se añadió H_2O . Se extrajo la mezcla con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (3 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el

disolvente, proporcionando 1,1 g de intermedio 27 (39%).

Se prepararon los siguientes materiales según el procedimiento descrito anteriormente.

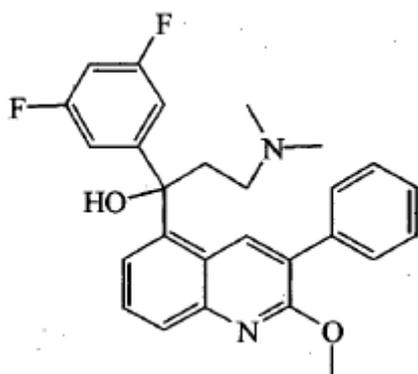
Intermedio 35	
Intermedio 36	
Intermedio 37	
Intermedio 38	
Intermedio 39	
Intermedio 40	

5

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

10 a) Preparación del compuesto 1

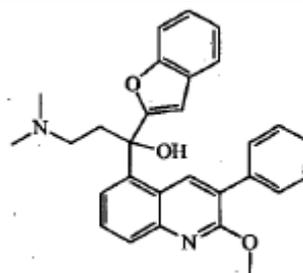


5 Se añadió gota a gota butil-litio 1,6 M (0,0019 mol) a -70°C a una mezcla de intermedio 8 (0,0016 mol) en THF (5 ml) con flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora. Se añadió una solución de intermedio 21 (0,0019 mol) en THF (2 ml). Se añadió H_2O . Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; $10\ \mu\text{m}$). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,2 g de compuesto 1 (28%, MH^+ : 449).

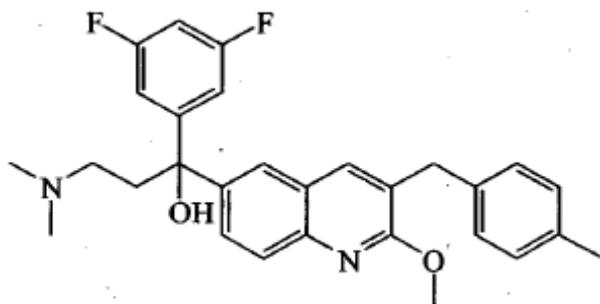
10 Se prepararon los siguientes compuestos finales según el procedimiento descrito anteriormente.

Compuesto 2 (MH^+ : 463)	
Compuesto 3 (MH^+ : 463)	
Compuesto 4 (p.f.: 173°C)	
Compuesto 5 (MH^+ : 403)	

Compuesto 6 (MH+: 453)



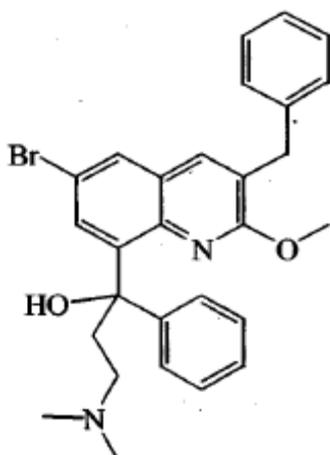
b) Preparación del compuesto 7



- 5 Se añadió gota a gota butil-litio (0,0035 mol) a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0034 mol) en THF (10 ml) con flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -20°C durante 20 minutos y se enfrió entonces a -70°C . Se añadió una solución de intermedio (0,0029 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas. Se añadió una solución de intermedio 21 (0,0032 mol) en THF (10 ml) a -70°C . Se agitó la mezcla a -70°C durante 3 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (1,4 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 99/1/0,1; 15-40 μm). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,968 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0,2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo, proporcionando 0,151 g de compuesto 7 (al 11%, aceite, la RMN confirma la estructura).

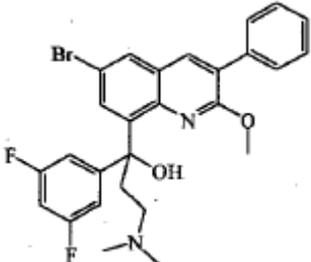
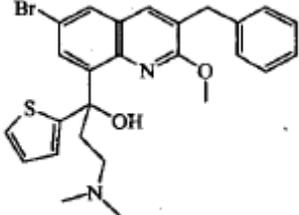
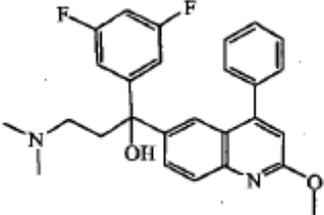
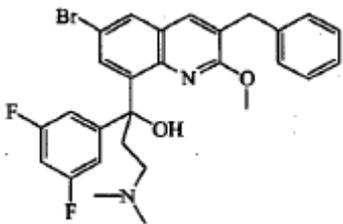
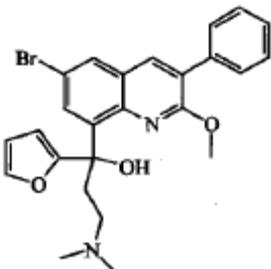
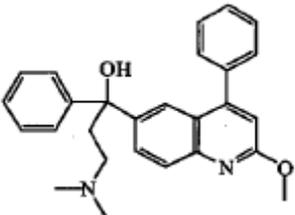
Ejemplo B2

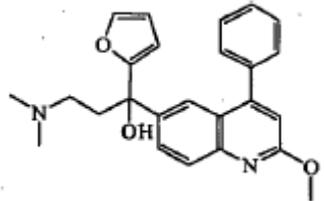
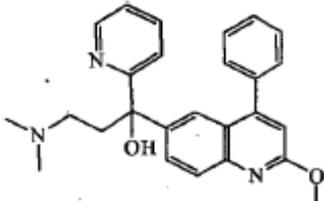
a) Preparación del compuesto 8



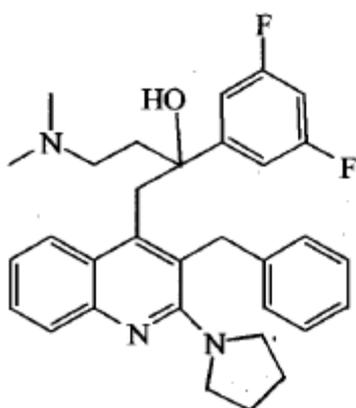
- 25 Se añadió una solución de MeONa al 30% (2 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de intermedio 23 (0,002 mol) en MeOH (2 ml). Se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante una noche, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,62 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo obtenido (0,39 g) con DIPE. Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando 0,15 g de compuesto 8 (p.f.: 66°C).

Se prepararon los siguientes compuestos finales según el procedimiento descrito anteriormente.

Compuesto 9 (p.f.: 170°C)	
Compuesto 10 (p.f.: 138°C)	
Compuesto 11 (p.f.: 215°C) en forma de sal del ácido etanodioico (1:1)	
Compuesto 12 (p.f.: 160°C) (se preparó en forma de ácido etanodioico)	
Compuesto 13 (p.f.: 60°C)	
Compuesto 14 (p.f. 144°C)	

Compuesto 15 (MH+: 403)	
Compuesto 16 (p.f.: 132°C) en forma de sal del ácido etanodioico (1:1)	

b) Preparación del compuesto 17

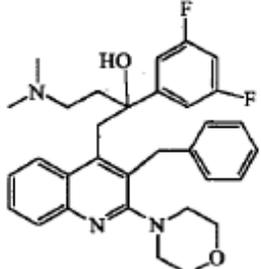
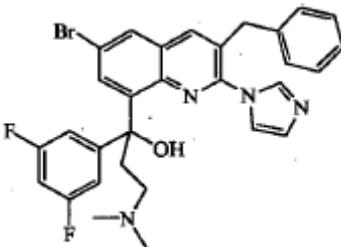


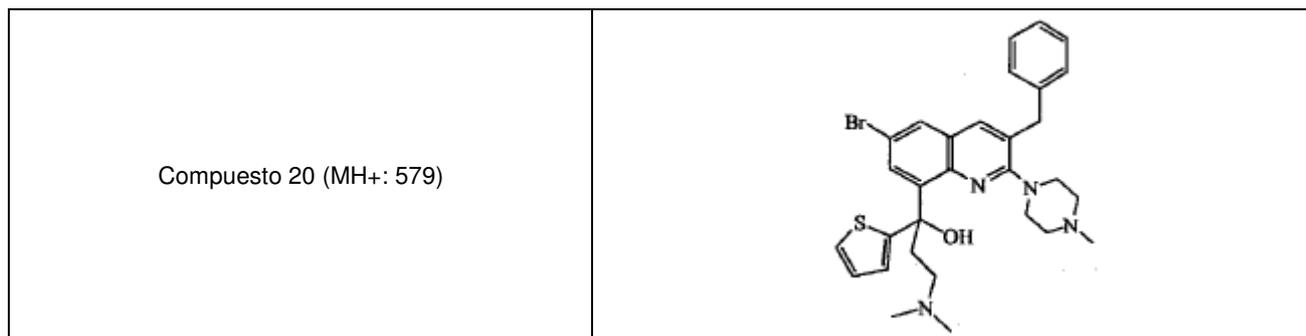
5

Se agitó a 90°C durante una noche una mezcla de intermedio 25 (0,0004 mol) y pirrolidina (0,0021 mol), se vertió entonces en H₂O y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,18 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1; 10 μm). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,043 g de compuesto 17 (al 20%, MH+: 516).

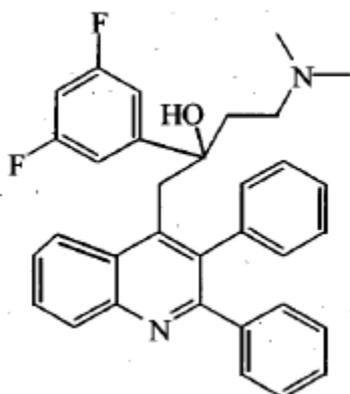
10

Se prepararon los siguientes compuestos finales según el procedimiento descrito anteriormente.

Compuesto 18 (MH+: 532)	
Compuesto 19 (p.f.: 195°C)	



c) Preparación del compuesto 21

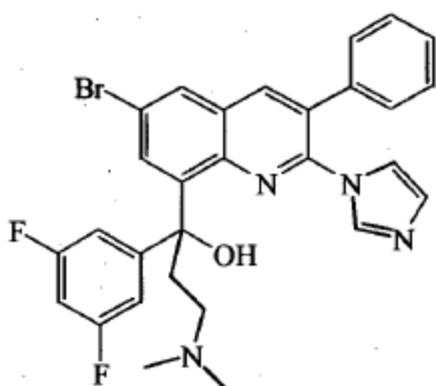


5

Se agitó a 90°C durante una noche una mezcla de intermedio 26 (0,0006 mol), ácido fenilborónico (0,0019 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,00006 mol) y Na₂CO₃ (0,0032 mol) en dimetiléter (10 ml), se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,054 g de compuesto 21 (al 16%, p.f.: 173°C).

10

d) Preparación del compuesto 22

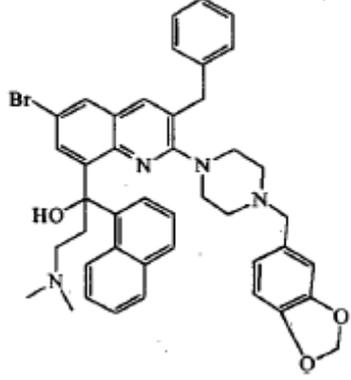
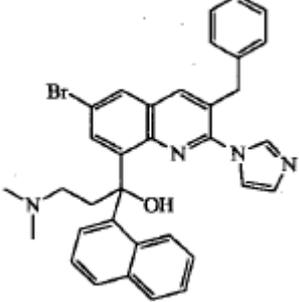
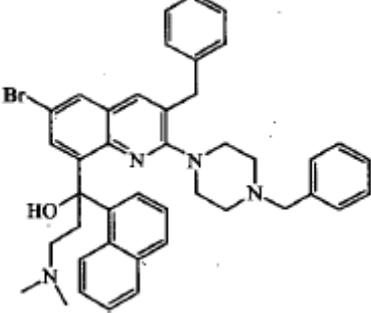
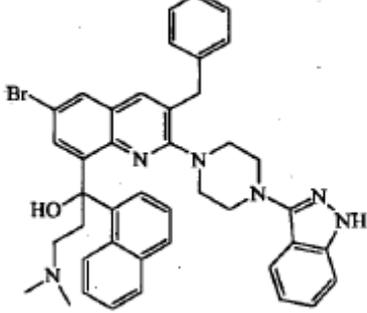
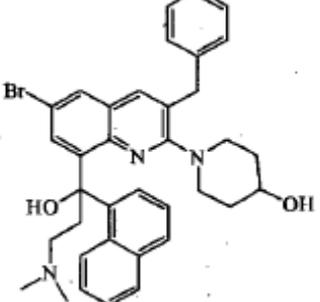


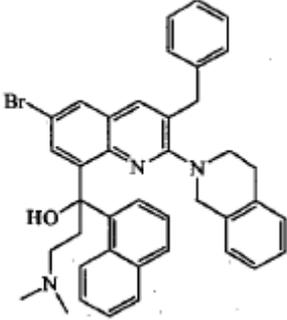
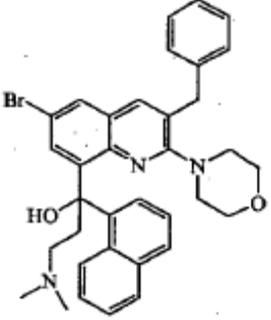
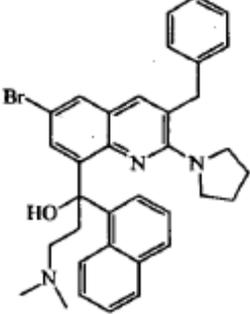
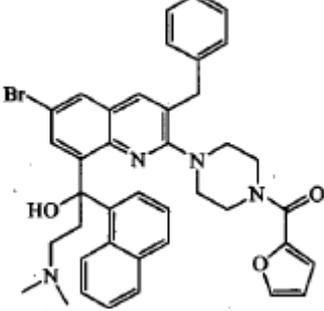
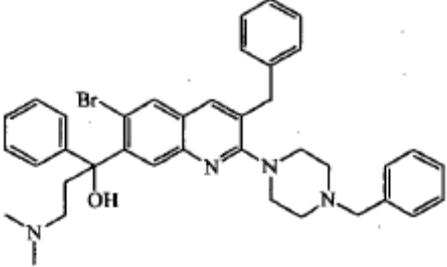
15

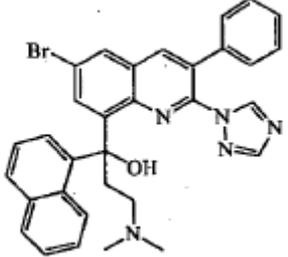
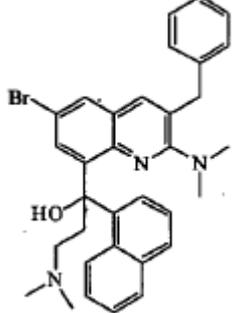
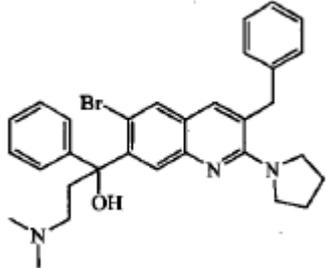
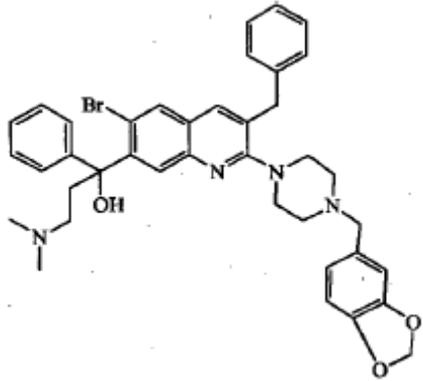
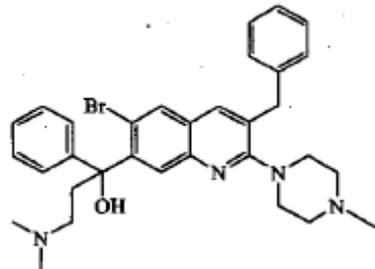
Se agitó una mezcla de intermedio 24 (0,0003 mol), imidazol (0,0018 mol) y K₂CO₃ (0,0011 mol) en acetonitrilo (10 ml), se calentó a reflujo durante 48 horas y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se añadió H₂O. Se extrajo la mezcla con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de NaCl, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,23 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,09 g de compuesto 22 (al 42%) (punto de fisión: 136°C).

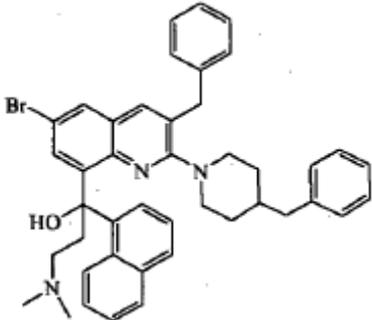
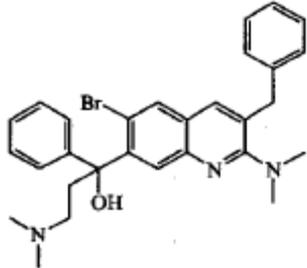
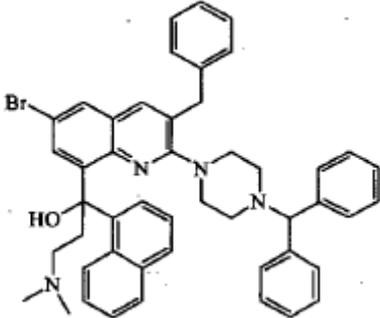
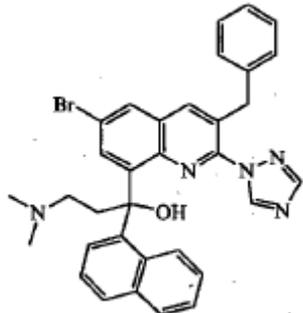
20

Se prepararon los siguientes compuestos finales según el procedimiento descrito anteriormente.

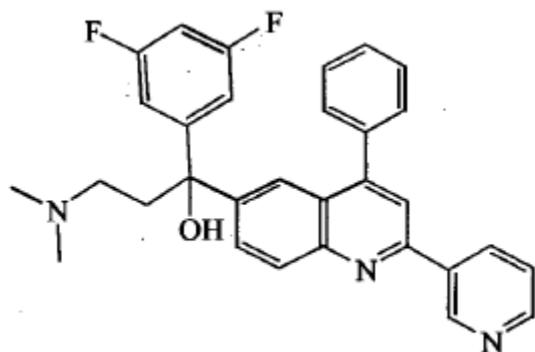
Compuesto 23 (MH+: 743)	 <p>Chemical structure of Compuesto 23 (MH+: 743). It features a central quinoline ring system. The quinoline has a bromine atom at the 6-position and a benzyl group at the 2-position. The 4-position of the quinoline is substituted with a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)phenylethanol group. The 8-position is substituted with a 1-(2-(benzyl(methyl)amino)ethyl)imidazo[1,2-a]pyridine group.</p>
Compuesto 24 (p.f.: 200°C)	 <p>Chemical structure of Compuesto 24 (p.f.: 200°C). It features a central quinoline ring system. The quinoline has a bromine atom at the 6-position and a benzyl group at the 2-position. The 4-position of the quinoline is substituted with a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)phenylethanol group. The 8-position is substituted with a 1-(2-(benzyl(methyl)amino)ethyl)imidazole group.</p>
Compuesto 25 (MH+: 699)	 <p>Chemical structure of Compuesto 25 (MH+: 699). It features a central quinoline ring system. The quinoline has a bromine atom at the 6-position and a benzyl group at the 2-position. The 4-position of the quinoline is substituted with a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)phenylethanol group. The 8-position is substituted with a 1-(2-(benzyl(methyl)amino)ethyl)piperazine group.</p>
Compuesto 26 (MH+: 725)	 <p>Chemical structure of Compuesto 26 (MH+: 725). It features a central quinoline ring system. The quinoline has a bromine atom at the 6-position and a benzyl group at the 2-position. The 4-position of the quinoline is substituted with a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)phenylethanol group. The 8-position is substituted with a 1-(2-(benzyl(methyl)amino)ethyl)indazole group.</p>
Compuesto 27 (MH+: 624)	 <p>Chemical structure of Compuesto 27 (MH+: 624). It features a central quinoline ring system. The quinoline has a bromine atom at the 6-position and a benzyl group at the 2-position. The 4-position of the quinoline is substituted with a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)phenylethanol group. The 8-position is substituted with a 1-(2-(benzyl(methyl)amino)ethyl)4-hydroxypiperazine group.</p>

Compuesto 28 (MH+: 656)	 <p>Chemical structure of Compuesto 28 (MH+: 656). It features a central quinoline ring system. The quinoline ring has a bromine atom at the 6-position and a benzyl group at the 2-position. The 4-position of the quinoline ring is substituted with a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)phenylethanol group. The 8-position of the quinoline ring is substituted with a piperidine ring.</p>
Compuesto 29 (MH+: 610)	 <p>Chemical structure of Compuesto 29 (MH+: 610). It features a central quinoline ring system. The quinoline ring has a bromine atom at the 6-position and a benzyl group at the 2-position. The 4-position of the quinoline ring is substituted with a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)phenylethanol group. The 8-position of the quinoline ring is substituted with a morpholine ring.</p>
Compuesto 30 (MH+: 594)	 <p>Chemical structure of Compuesto 30 (MH+: 594). It features a central quinoline ring system. The quinoline ring has a bromine atom at the 6-position and a benzyl group at the 2-position. The 4-position of the quinoline ring is substituted with a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)phenylethanol group. The 8-position of the quinoline ring is substituted with a pyrrolidine ring.</p>
Compuesto 31 (MH+: 703)	 <p>Chemical structure of Compuesto 31 (MH+: 703). It features a central quinoline ring system. The quinoline ring has a bromine atom at the 6-position and a benzyl group at the 2-position. The 4-position of the quinoline ring is substituted with a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)phenylethanol group. The 8-position of the quinoline ring is substituted with a piperidine ring that is further substituted with a 2-furylcarbonyl group.</p>
Compuesto 32 (MH+: 649)	 <p>Chemical structure of Compuesto 32 (MH+: 649). It features a central quinoline ring system. The quinoline ring has a bromine atom at the 6-position and a benzyl group at the 2-position. The 4-position of the quinoline ring is substituted with a 1-(2-(dimethylamino)ethyl)phenylethanol group. The 8-position of the quinoline ring is substituted with a piperidine ring that is further substituted with a benzyl group.</p>

Compuesto 33 (p.f.: 167°C)	
Compuesto 34 (MH+: 568)	
Compuesto 35 (MH+: 544)	
Compuesto 36 (MH+: 693)	
Compuesto 37 (MH+: 573)	

Compuesto 38 (MH+: 698)	
Compuesto 39 (MH+: 518)	
Compuesto 40 (MH+: 775)	
Compuesto 41 (p.f. 217°C)	

e) Preparación del compuesto 42

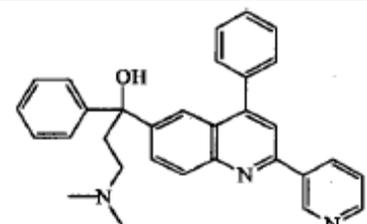
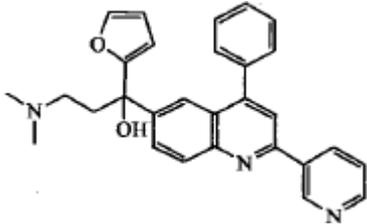


5

Se agitó a 100°C durante 18 horas con flujo de N₂ una mezcla de intermedio 27 (0,0005 mol), 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-

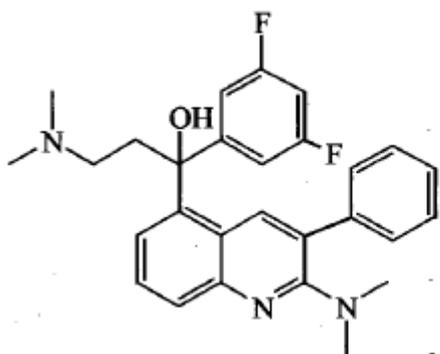
- 5 il)piridina (0,0008 mol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,0005 mol) y solución de K_2CO_3 2 M (0,0027 mol) en dimetiléter (7 ml) y MeOH (3 ml) y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se añadió H_2O . Se extrajo la mezcla con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo (0,34 g) en 2-propanona (6 ml). Se añadió ácido oxálico. Se agitó la mezcla. Se filtró el precipitado y se secó a $60^\circ C$ a vacío, proporcionando 0,29 g de compuesto 42 como sal del ácido etanodioico (1:2) (al 80%, p.f.: $151^\circ C$).

Se prepararon los siguientes compuestos finales según el procedimiento descrito anteriormente.

Compuesto 43 (MH+: 460)	
Compuesto 44 (MH+: 450)	

10

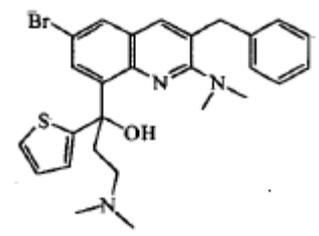
Preparación del compuesto 45

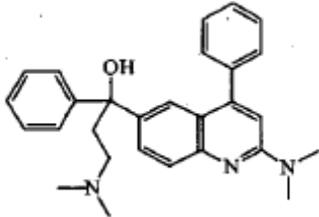


- ácido etanodioico (1:2,5)

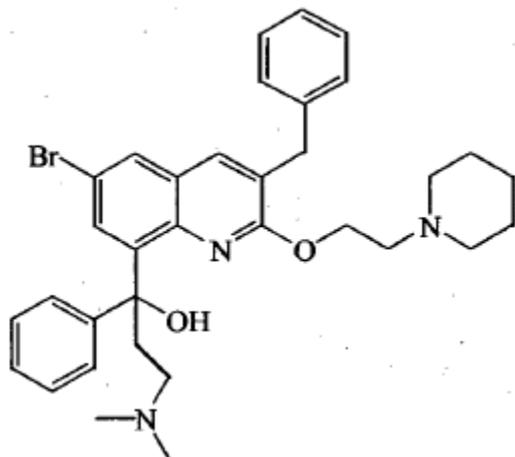
- 15 Se agitó a $90^\circ C$ durante 12 horas una mezcla de intermedio 37 (0,0007 mol) en *N*-metilmetanamina (10 ml) y acetonitrilo (10 ml), se vertió en H_2O/K_2CO_3 y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó a $90^\circ C$ durante 72 horas la fracción obtenida (0,25 g) y se purificó mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: DCM/MeOH 99/1; 10 μm). Se recogió la fracción de producto deseada y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo (0,08 g) en ácido oxálico/2-propanol y se convirtió en la sal del ácido etanodioico (1:2,5). Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando 0,07 g de compuesto 45 (14%, p.f.: $136^\circ C$).
- 20

Se prepararon los compuestos finales siguientes según el procedimiento descrito anteriormente.

Compuesto 46 (MH+: 524)	
-------------------------	--

Compuesto 47 (MH+: 426)	
-------------------------	--

g) Preparación del compuesto 48

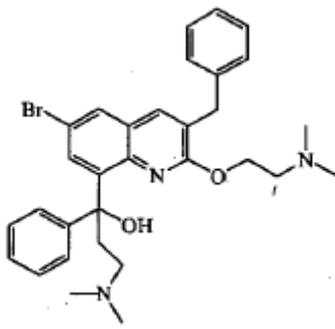


5

Se agitó a 80°C una mezcla de KOH (0,0011 mol) en 1-piperidinetanol (2 ml) hasta que desapareció el KOH. Se añadió intermedio 23 (0,0009 mol). Se agitó a 80°C durante una noche la mezcla, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (2,49 g) con DIPE. Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando 0,308 g de compuesto 48 (p.f.: 131°C).

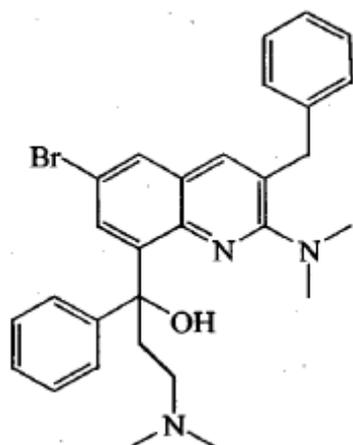
10

Se preparó el compuesto final siguiente según el procedimiento descrito anteriormente.

Compuesto 49 (p.f.: 141°C)	
----------------------------	--

h) Preparación del compuesto 50

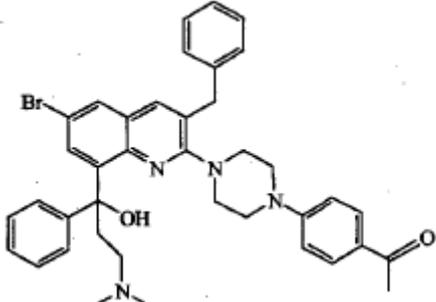
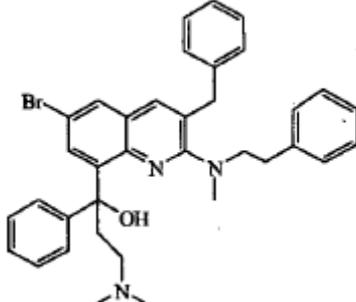
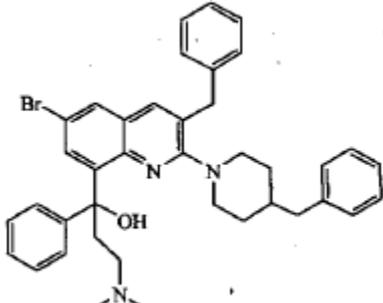
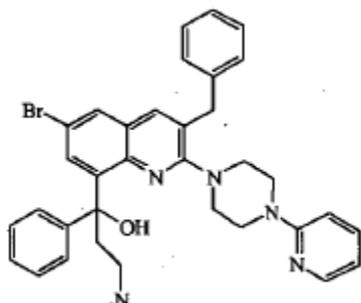
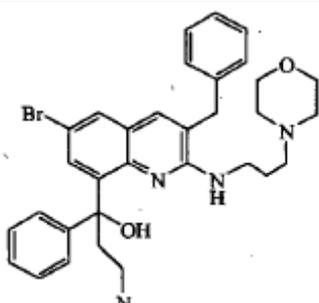
15

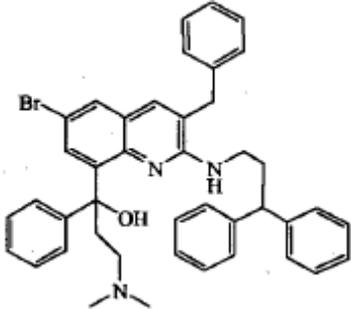
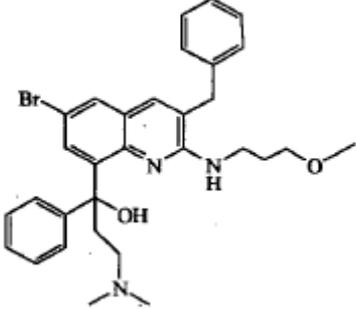
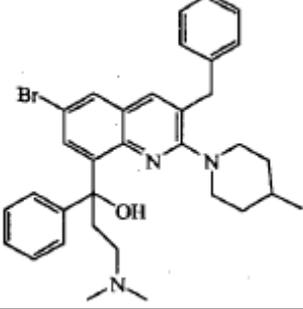
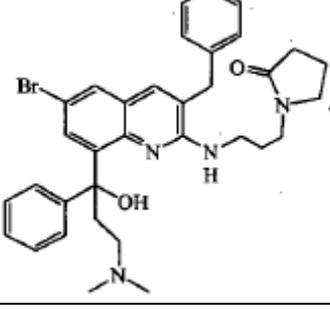
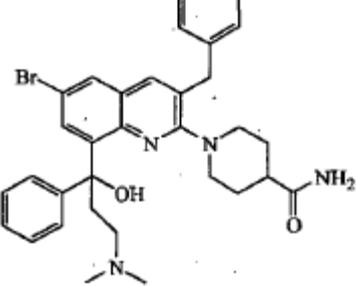


5 Se agitó a 80°C durante 12 horas una mezcla de intermedio 23 (0,000137 mol), *N*-metilmetanamina (0,000412 mol, 3 equiv.) y K₂CO₃ (3 equiv.) en acetonitrilo (2 ml), se vertió en H₂O y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó la fracción obtenida mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, se recogió entonces la fracción de producto deseada y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,07 g de compuesto 50 (54,79%, MH⁺: 518).

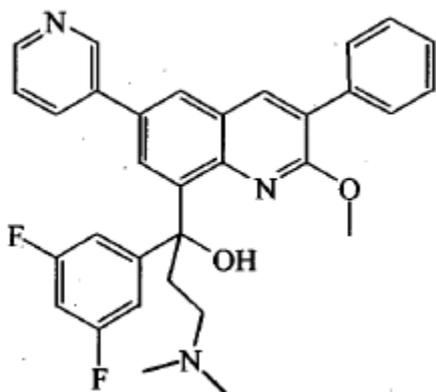
10 Se prepararon los siguientes compuestos finales según el procedimiento descrito anteriormente.

<p>Compuesto 51 (MH⁺: 649)</p>	
<p>Compuesto 52 (MH⁺: 544)</p>	
<p>Compuesto 53 (MH⁺: 556)</p>	

Compuesto 54 (MH+: 677)	 <p>Chemical structure of Compuesto 54 (MH+: 677). It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a bromine atom (Br) at the 6-position, a phenylmethyl group (-CH₂-C₆H₅) at the 2-position, and a 2-phenylpropan-2-yl group (-C(Ph)₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-OH) at the 4-position. The benzimidazole ring is further substituted at the 5-position with a piperazine ring, which is in turn substituted at the 1-position with a 4-(4-acetylphenyl)phenyl group (-C₆H₄-N(CH₂)₂-C₆H₄-CO-CH₃).</p>
Compuesto 55 (MH+: 608)	 <p>Chemical structure of Compuesto 55 (MH+: 608). It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a bromine atom (Br) at the 6-position, a phenylmethyl group (-CH₂-C₆H₅) at the 2-position, and a 2-phenylpropan-2-yl group (-C(Ph)₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-OH) at the 4-position. The benzimidazole ring is further substituted at the 5-position with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂-CH₂-C₆H₅).</p>
Compuesto 56 (MH+: 648)	 <p>Chemical structure of Compuesto 56 (MH+: 648). It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a bromine atom (Br) at the 6-position, a phenylmethyl group (-CH₂-C₆H₅) at the 2-position, and a 2-phenylpropan-2-yl group (-C(Ph)₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-OH) at the 4-position. The benzimidazole ring is further substituted at the 5-position with a piperazine ring, which is in turn substituted at the 1-position with a benzyl group (-CH₂-C₆H₅).</p>
Compuesto 57 (MH+: 636)	 <p>Chemical structure of Compuesto 57 (MH+: 636). It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a bromine atom (Br) at the 6-position, a phenylmethyl group (-CH₂-C₆H₅) at the 2-position, and a 2-phenylpropan-2-yl group (-C(Ph)₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-OH) at the 4-position. The benzimidazole ring is further substituted at the 5-position with a piperazine ring, which is in turn substituted at the 1-position with a pyridin-2-ylmethyl group (-CH₂-C₅H₄N).</p>
Compuesto 58 (MH+: 617)	 <p>Chemical structure of Compuesto 58 (MH+: 617). It features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a bromine atom (Br) at the 6-position, a phenylmethyl group (-CH₂-C₆H₅) at the 2-position, and a 2-phenylpropan-2-yl group (-C(Ph)₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-OH) at the 4-position. The benzimidazole ring is further substituted at the 5-position with a piperazine ring, which is in turn substituted at the 1-position with a hydrogen atom (-H).</p>

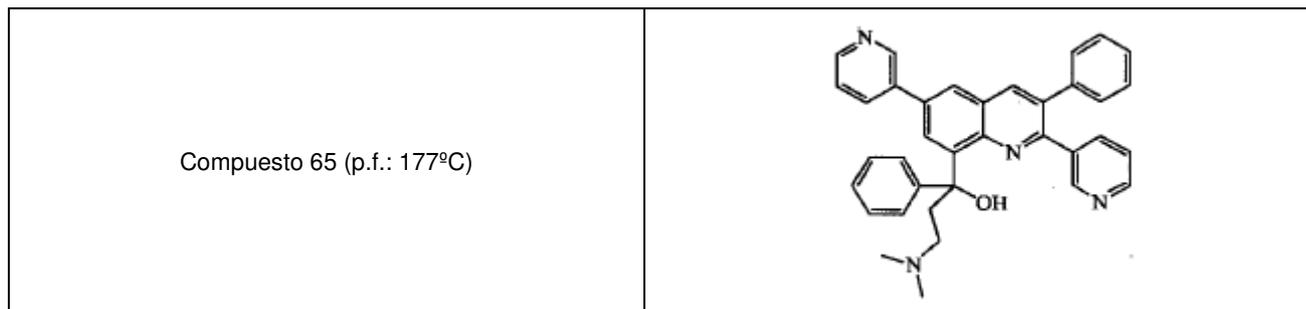
Compuesto 59 (MH+: 684)	
Compuesto 60 (MH+: 562)	
Compuesto 61 (MH+: 572)	
Compuesto 62 (MH+: 615)	
Compuesto 63 (MH+: 601)	

Ejemplo B3a) Preparación del compuesto 64

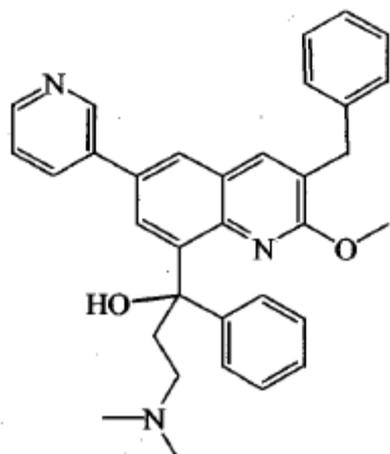


5 Se agitó a 100°C durante 18 horas con flujo de N₂ una mezcla de compuesto 9 (0,0003 mol), 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina (0,0006 mol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,0003 mol) y una solución de K₂CO₃ 2 M (0,0015 mol) en dimetiléter (6 ml) y MeOH (2 ml) y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se añadió H₂O. Se extrajo la mezcla con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo (0,14 g) en 2-propanona (2 ml). Se añadió ácido oxálico (2 equivalentes). Se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se filtró el precipitado, se lavó con 2-propanona y se secó a 70°C a vacío, proporcionando 0,077 g de compuesto 64 en forma de una sal del ácido etanodioico (1:1,5) (al 38%, p.f.: 156°C).

10 Se preparó el siguiente compuesto final según el procedimiento descrito anteriormente.

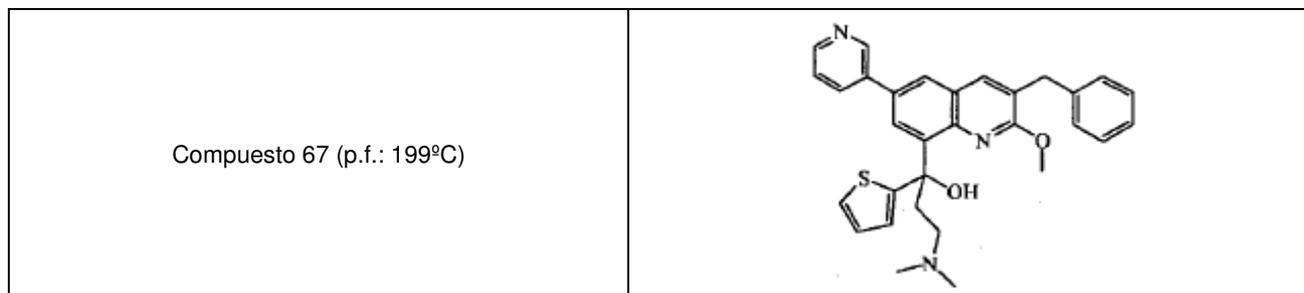


15 b) Preparación del compuesto 66

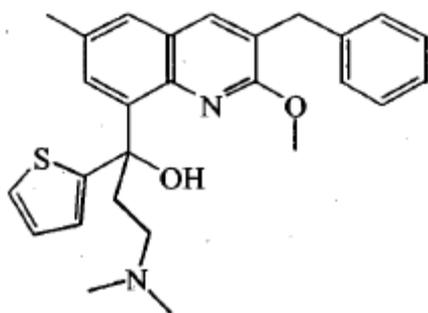


20 Se agitó a 100°C durante una noche una mezcla de compuesto 8 (0,0003 mol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,0003 mol), una solución de Na₂CO₃ 2 M (0,0019 mol) y 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina (0,0011 mol) en dimetiléter (6 ml), se vertió entonces en H₂O y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: tolueno/2-propanol/NH₄OH 80/20/1; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (0,1 g, 51%) con DIPE/acetonitrilo. Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando 0,057 g de compuesto 66 (p.f.: 180°C).

Se preparó el siguiente compuesto final según el procedimiento descrito anteriormente.



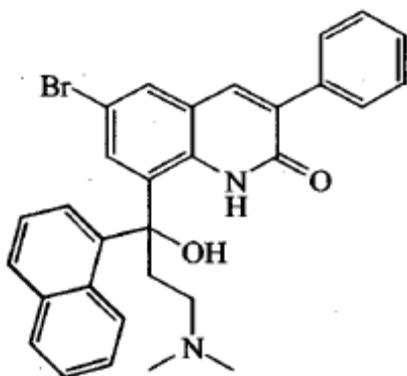
5 c) Preparación del compuesto 68



10 Se agitó y calentó a reflujo durante una noche una mezcla de compuesto 10 (0,0007 mol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,00007 mol) y estannano de tetrametilo (0,0016 mol) en tolueno (6 ml). Se añadió H₂O. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,3; 20 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,038 g de compuesto 68 (11%, MH⁺: 447).

15 Ejemplo B4

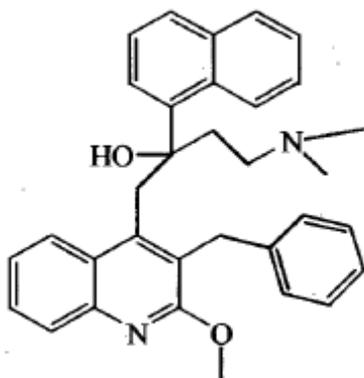
Preparación del compuesto 69



20 Se agitó a 80°C durante 48 horas una mezcla de intermedio 32 (0,0016 mol) en HCl 6 N (5 ml) y THF (10 ml), se enfrió entonces a temperatura ambiente, se vertió en una solución de K₂CO₃ al 10% y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo con dietiléter/2-propanona. Se filtró el precipitado y se secó. Se suspendió parte de esta fracción (0,3 g de 0,6 g (44%)) en 2-propanona caliente. Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando 0,2 g de compuesto 69 (al 15%, p.f.: 190°C).

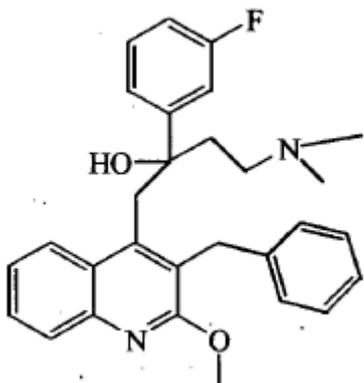
Ejemplo B5

30 a) Preparación del compuesto 70



- Se añadió lentamente n-butil-litio (0,0022 mol) a -20°C a una mezcla de diisopropilamina (0,0022 mol) en THF (10 ml) en atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla durante 20 minutos y se enfrió entonces a -70°C . Se añadió una solución de intermedio 17a (0,0019 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió una solución de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,0028 mol) en THF (10 ml) a -70°C . Se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió H_2O . Se extrajo la mezcla con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (1,13 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,04 g de compuesto 70 (al 4%; MH^+ : 491).

b) Preparación del compuesto 71



- Este compuesto se ha preparado según B5a).

- Se purificó el residuo (1 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (0,32 g, 37%) con diisopropiléter. Se filtró el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,133 g de compuesto 71 (al 15%, punto de fusión: 123°C).

C. Procedimientos analíticos

- Se registró la masa de los compuestos con CLEM (cromatografía líquida-espectroscopia de masas). Se usaron tres procedimientos que se describen a continuación. Los datos se reúnen en la Tabla 1 siguiente.

Procedimiento de CLEM 1

- Se llevó a cabo el análisis de CLEM (ionización por electropulverización en modo positivo, modo de barrido de 100 a 900 uma) en una columna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 5 μm , 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1 ml/minuto. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 30% de acetato de sodio 6,5 mM + 40% de acetonitrilo + 30% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para procesar condiciones de gradiente de 100% de A durante 1 minuto a 100% de B a los 4 minutos, 100% de B durante 5 minutos hasta 100% de A a los 3 minutos, y reequilibrado con 100% de A durante 2 minutos.

Procedimiento de CLEM 2

Se llevó a cabo el análisis de CLEM (ionización por electropulverización en modo tanto positivo como negativo (por

5 pulsos) barriendo de 100 a 1000 uma) en una columna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 0,8 ml/minuto. 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 procesar unas condiciones de gradiente de 100% de A durante 1 minuto a 100% de B a los 4 minutos, 100% de B a un caudal de 1,2 ml/minuto durante 4 minutos a 100% de A a 0,8 ml/minuto a los 3 minutos, y reequilibrado con 100% de A durante 1,5 minutos.

Procedimiento de CLEM 3

10 Se llevó a cabo el análisis de CLEM (ionización por electropulverización en modo positivo, barriendo de 100 a 900 uma) en una columna Xterra MS C18 (Waters, Milford, MA; 5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1 ml/minuto. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 85% de acetato de amonio 6,5 mM + 15% de acetonitrilo; fase móvil B: 20% de acetato de amonio 6,5 mM + 80% de acetonitrilo) para procesar unas condiciones de gradiente de 100% de A durante 3 minutos a 100% de B a los 5 minutos, 100% de B a un caudal de 1,2 ml/minuto durante 6 minutos a 100% de A a 0,8 ml/minuto a los 3 minutos, y reequilibrado con 100% de A durante 3 minutos.

15

Tabla 1: Procedimiento analítico usado

Nº de compuesto	Procedimiento de CL/CG/EM
1	1
68	2
2	1
3	1
5	1
6	1
15	1
17	3
18	1
20	1
23	2
25	2
26	2
27	2
28	2
29	2
30	2
31	2
32	1
34	2
35	1
36	1
37	1
38	2
39	1
40	2
43	3
44	3
46	1
47	3

50	1
51	1
52	1
53	1
54	1
55	1
56	1
57	1
58	1
59	1
60	1
61	1
62	1
63	1
70	1

Ejemplos farmacológicos

Preparación de suspensiones bacterianas para ensayos de susceptibilidad:

5 Se cultivaron durante una noche las bacterias usadas en este estudio en matraces que contenían 100 ml de caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson– nº de cat. 275730) en agua desionizada estéril, con agitación a 37°C. Se almacenaron soluciones madre (0,5 ml/tubo) a -70°C hasta el uso. Se efectuaron los títulos de bacterias en placas de microvaloración y se determinaron las unidades formadoras de colonias (UFC). En general, se usó un nivel de inóculo de aproximadamente 100 UFC para el ensayo de susceptibilidad.

Ensayo de susceptibilidad antibacteriana: determinación de la CI_{90}

Ensayo de placa de microvaloración

15 Se rellenaron placas de microvaloración de plástico de 96 pocillos estériles de fondo plano con 180 µl de agua desionizada estéril, suplementada con 0,25% de BSA. Posteriormente, se añadieron soluciones madre (7,8 x concentración de ensayo final de compuestos en volúmenes de 45 µl a la columna 2. Se realizaron directamente diluciones en serie de 5 veces (45 µl en 180 µl) en las placas de microvaloración de la columna 2 hasta alcanzar la columna 11. Se incluyeron muestras de control no tratado (columna 1) y sin inóculo (columna 12) en cada placa de microvaloración. Dependiendo del tipo de bacterias, se añadieron aproximadamente 10 a 60 UFC por pocillo de inóculo bacteriana (100 TCID₅₀), en un volumen de 100 µl de medio de caldo de Mueller-Hinton 2,8 x a las filas A a H, excepto a 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 en atmósfera normal (incubador con válvula de aire libre y ventilación continua). Al final de la incubación un día después de la inoculación, se cuantificó fluorométricamente el crecimiento bacteriano. Por lo tanto, se añadió resazurina (0,6 mg/ml) a un volumen de 20 µl a todos los pocillos 3 horas después de la inoculación, y se reincubaron las placas durante una noche. El cambio de color de azul a rosa indicaba el crecimiento de bacterias. La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado informáticamente (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 conseguido por los compuestos según procedimientos estándares. La CI_{90} (expresada en µg/ml) se definió como la concentración inhibidora del 90% para el crecimiento bacteriano. Se muestran los resultados en la Tabla 2.

Procedimiento de dilución en agar

35 Los valores de CMI₉₉ (la concentración mínima para obtener un 99% de inhibición del crecimiento bacteriano) pueden determinarse efectuando el procedimiento de dilución en agar estándar según los estándares NCCLS* en los que los medios usados incluyen agar de Mueller-Hinton.

40 *Clinical laboratory standard institute. 2005. "Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard"- 6ª edición.

Ensayos de mortalidad con el tiempo

La actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos puede determinarse en un ensayo de mortalidad con el tiempo usando el procedimiento de microdilución con caldo*. En un ensayo de mortalidad con el tiempo en *Staphylococcus aureus* y *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), el inóculo de partida de *S. aureus* y MRSA es de 10^6 UFC/ml en caldo de Muller Hinton. Los compuestos antibacterianos se usan a una concentración de 0,1 a 10 veces la CMI (concretamente, CI_{90} determinada en el ensayo de placa de microvaloración). Constituyen el control de crecimiento de cultivo pocillos que no reciben agente antibacteriano. Las placas que contienen el microorganismo y los compuestos de ensayo se incuban a 37°C. Después de 0, 4, 24 y 48 horas de incubación, se retiran muestras para la determinación de las cuentas viables por dilución en serie (de 10^{-1} a 10^{-6}) en PBS estéril y siembra (200 µl) en agar de Mueller Hinton. Se incuban las placas a 37°C durante 24 horas y se determina el número de colonias. Pueden construirse curvas de mortalidad representando el \log_{10} de UFC por ml frente al tiempo. Se define comúnmente un efecto bactericida como una reducción de 3 \log_{10} del número de UFC por ml en comparación con inóculo no tratado. El efecto de arrastre potencial de los fármacos se elimina por diluciones en serie y contando las colonias a la máxima dilución usada para siembra. No se observa efecto de arrastre a la dilución de 10^{-2} usada para siembra. Esto da como resultado un límite de detección de 5×10^2 UFC/ml o $< 2,7 \log$ de UFC/ml.

* Zurenko, G.E. *et al.* "In vitro activities of U-100592 and U-100.766, novel oxazolidinone antibacterial agents". *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 839-845 (1996).

Determinación de los niveles celulares de ATP

Para analizar el cambio de la concentración de ATP celular total (usando el kit de bioluminiscencia de ATP, Roche), se llevan a cabo ensayos cultivando un cultivo de solución madre de *S. aureus* (ATCC29213) en matraces de 100 ml de Mueller Hinton e incubando en un incubador agitado durante 24 h a 37°C (300 rpm). Se mide la $DO_{405\text{ nm}}$ y se calculan las UFC/ml. Se diluyen los cultivos a 1×10^6 UFC/ml (concentración final para la medida de ATP: 1×10^5 UFC/100 µl por pocillo) y se añade compuesto de ensayo a 0,1 a 10 veces la CMI (concretamente, CI_{90} como se determina en el ensayo de placa de microvaloración). 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 tubos con tapón a presión y se añaden a tubos Eppendorf de 2 ml nuevos. Se añaden 0,6 ml de reactivo de lisis celular (kit de Roche), se agita con vórtice a velocidad máxima y se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se enfría en hielo. Se deja calentar el luminómetro a 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems con inyector). Se rellena una columna (= 6 pocillos) con 100 µl de la misma muestra. Se añaden 100 µl de reactivo de luciferasa a cada pocillo usando el sistema inyector. Se mide la luminiscencia durante 1 s.

Tabla 2: Valores de Cl₉₀ (mg/ml) determinados según el ensayo de placa de microvaloración

Comp N°	IC90 (µg/ml)														
	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	STA	STA	ECO	
	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	RMETHIC	25923	43300	14506	1403	25922
64	8,3	10,5	2,1	2,1	13,2	13,2	8,3		13,2	11,8	6,6		10,5		
8	10,1	11,3	10,1	10,1		40,2	12,7		12,7	11,3	11,3		11,3		
46	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5		10,5	9,3	11,7	10,5	10,5		
12	10,8	12,1	10,8	10,8	13,6	13,6	13,6		10,8	12,1	12,1	10,8	10,8		
10	12,9	11,5	10,2	10,2	10,2	10,2			12,9	10,2	11,5	12,9			
24	11,8	14,9	11,8	11,8	14,9	14,9	11,8		14,9	14,9	13,2		11,8		
9	10,5	13,3	10,5	10,5	10,5	10,5			10,5	11,8	11,8	13,3	11,8		
13	12,1	10,8	12,1		12,1	12,1	12,1		12,1	12,1	12,1				
22	14,2	12,6	11,2	11,2	14,2	14,2			14,2	14,2	12,6				
33	14,5	14,5	11,5	11,5	14,5	14,5	11,5		14,5	14,5	14,5		46,0		
20	11,6	14,6	11,6	14,6	14,6	14,6	14,6	11,6	14,6	46,0	13,0			13,0	14,6
65	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5		13,5	13,5	13,5				
19	14,5	14,5	11,5	11,5	14,5	14,5	14,5		14,5	14,5	12,9	11,5			
59	15,3	17,2	15,3	15,3	17,2	10,9	10,9	15,3	17,2	54,4	54,4	17,2	54,4		
54	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0				17,0						
26	16,3	3,6	2,9	2,9	3,6	3,6	14,5		2,9	18,2	7,3		14,5		
66	40,0	50,4	40,0	40,0	50,4	50,4	50,4		40,0	50,4	50,4				
67	51,0	22,8	51,0		51,0	51,0	51,0		51,0	51,0	51,0				
49	44,7	56,3	22,4	44,7	56,3	56,3	56,3		56,3	56,3	56,3				56,3
48	53,7	60,3	47,9	47,9	60,3	60,3	60,3		47,9	60,3	53,7				
70	12,3	12,3	9,8	9,8	49,1	39,0	12,3		9,8	12,3	12,3				
71	11,5	11,5	9,2	9,2	11,5	9,2	11,5		11,5	11,5	11,5				
21	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8				

(continuación)

		IC90 (µg/ml)															
Comp N°	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	RMETHIC	STA	STA	STA	EFA	ECO	ECO
6	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	RMETHIC	25923	43300	14506	1403	25922		
	9,0	11,4	9,0	9,0	11,4	11,4	11,4		9,0	10,1	11,4	9,0					
45	9,2	11,6	9,2	9,2	11,6	11,6	9,2		11,6	46,2	10,3		10,3				
2	9,2	11,6	9,2	9,2	11,6	11,6	9,2		9,2	11,6	11,6	9,2	8,2				
5	10,1	10,1	10,1		10,1	10,1	10,1		10,1	9,0	10,1						
4	10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4						
1	11,3	11,3	9,0	9,0	11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3		11,3				
3	11,6	5,2	9,2	9,2	11,6	11,6	11,6		9,2	11,6	11,6	9,2					
7	9,5	12,0	12,0		10,7	7,6	37,9		10,7	37,9	7,6						
11	11,3	11,3	9,0		11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3						
14	10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4						
15	10,1	10,1	10,1		10,1	10,1	10,1		10,1	10,1	10,1						
16	10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4						
42	39,4	12,5	12,5		12,5	39,4	12,5		12,5	49,6	9,9						
43	11,5	11,5	11,5		11,5				11,5								
44	11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3						
47	10,7	10,7	10,7		10,7	10,7	10,7		10,7	10,7	10,7						

(continuación)

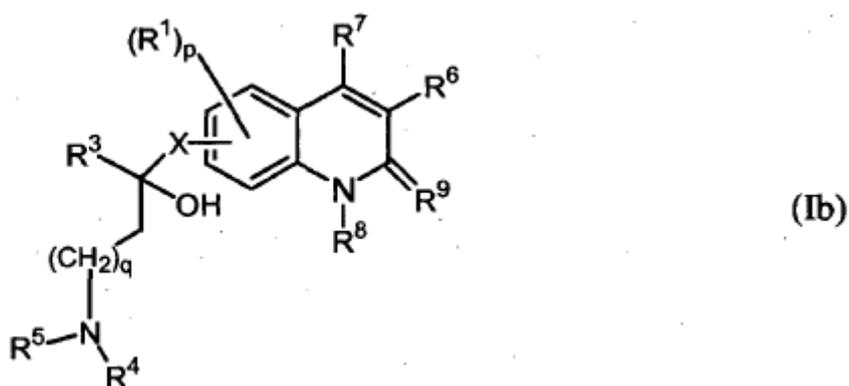
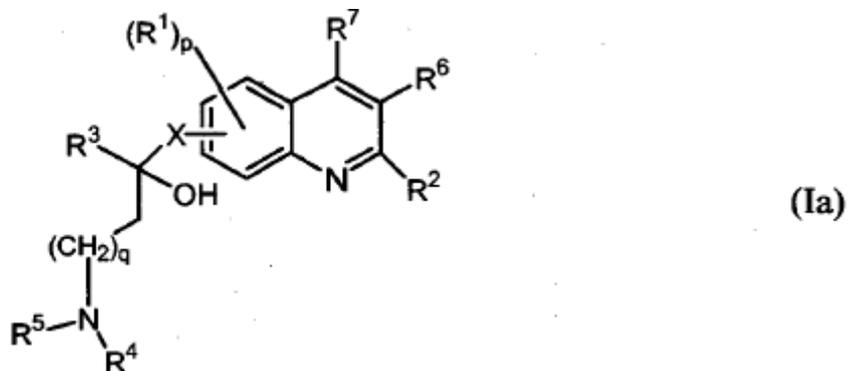
IC90 (µg/ml)														
Comp N°	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	STA	ECO	ECO
	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	RMEETHIC	25923	43300	14506	25922
69	13,3	13,3	13,3		13,3	41,9	52,8		13,3	52,8	52,8			

BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 significa *Escherichia coli*(ATCC25922); ECO 35218 significa *Escherichia coli*(ATCC35218); ECO 1403 significa *Escherichia coli* (ATCC1403); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMEETHIC significa *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) (un aislamiento clínico de la Universidad de Amberes). ATCC significa cultivo de tejido tipo estadounidense.

REIVINDICACIONES

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

5

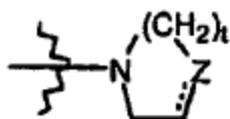


10 una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina cuaternaria del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo, en la que:

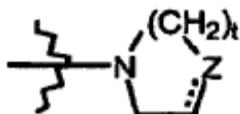
15 R^1 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

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

20 R^2 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, mercapto, alquiloxilo opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula



25 en la que Z es CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$ y t es un entero igual a 1 o 2 y las líneas de puntos representan un enlace opcional, alquiloxialquiloxilo, alquiltio, mono- o di(alquil)amino en los que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de alquiloxilo o Ar o Het o morfolinilo o 2-oxopirrolidinilo, Ar, Het o un radical de fórmula



30 en la que Z es CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$, t es un entero igual a 1 o 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional;

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

q es un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

5

X es un enlace directo o CH_2 ;

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

10 R^4 y R^5 juntos, e incluyendo el N al que están unidos, pueden formar un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo;

R^6 es hidrógeno o un radical de fórmula



15

en la que s es un entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4; r es un entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5 y R^{11} es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

20 o dos radicales R^{11} adyacentes pueden tomarse conjuntamente, formando junto con el anillo de fenilo al que están unidos un naftilo;

R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

25 R^8 es hidrógeno o alquilo;

R^9 es oxo; o

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

R^{10} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil)aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, Het-C(=O)-, Ar-C(=O)-;

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

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

45 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3- dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; pudiendo estar sustituido cada heterociclo monocíclico y bicíclico en un átomo de carbono con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionado independientemente
50 cada sustituyente del grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo o alquiloxilo;

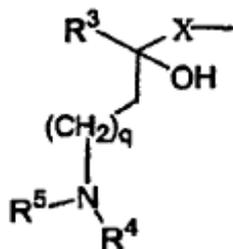
halógeno es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo y

halogenoalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un

55

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

5



puede estar dispuesto también en posición 4 del anillo de quinolina; y a condición de que la infección bacteriana sea distinta de una infección micobacteriana.

10

2. Uso según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno, halógeno o Het.

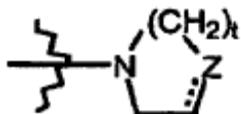
3. Uso según la reivindicación 2, en el que R¹ es halógeno.

15

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

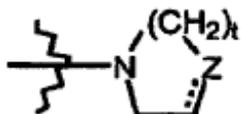
5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₂ es alquioxilo, Het, Ar, mono- o di(alquil)amino, en los que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes Ar, un radical de fórmula

20



en la que Z es N-R¹⁰ y t es un entero igual a 2, alquioxilo sustituido con amino o mono- o di(alquil)amino o un radical de fórmula

25



en la que Z es CH₂ y t es un entero igual a 2.

30

6. Uso según la reivindicación 5, en el que R² es alquioxilo.

7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ es naftilo, fenilo o Het, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes.

35

8. Uso según la reivindicación 7, en el que R³ es naftilo, fenilo, 3,5-dihalogenofenilo, tienilo, furanilo o benzofuranilo.

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

10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁴ y R⁵ son independientemente cada uno alquilo.

40

11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁶ es bencilo o fenilo.

12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁷ es hidrógeno.

45

13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X es un enlace directo.

14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que X es CH₂.

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

5 16. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la infección bacteriana es una infección por una bacteria grampositiva.

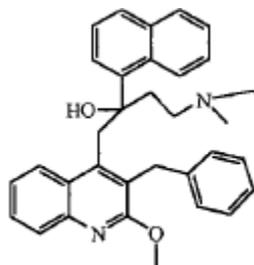
10 17. Una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, a condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, en la que la combinación es para uso en el tratamiento de una infección bacteriana, a condición de que la infección bacteriana sea distinta de una infección micobacteriana.

15 18. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, a condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, en la que la combinación es para uso en el tratamiento de una infección bacteriana, a condición de que la infección bacteriana sea distinta de una infección micobacteriana.

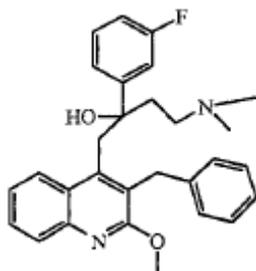
20 19. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en el tratamiento de una infección bacteriana, a condición de que la infección bacteriana sea distinta de una infección micobacteriana.

25 20. Un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, a condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sea distinto de agentes antimicobacterianos, en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana, a condición de que la infección bacteriana sea distinta de una infección micobacteriana.

30 21. Un compuesto seleccionado de



o



35

una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina cuaternaria del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

40 22. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, combinación según la reivindicación 17, composición según la reivindicación 18, compuesto según la reivindicación 19 o producto según la reivindicación 20, en los que la infección bacteriana es una infección por estafilococos, enterococos o estreptococos.

45 23. Uso, combinación, composición, compuesto o producto según la reivindicación 22, en los que la infección bacteriana es una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos negativos de coagulasa resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina o *Enterococcus faecium* multirresistente.

24. Uso, combinación, composición, compuesto o producto según la reivindicación 23, en los que la infección bacteriana es una infección por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*.
- 5 25. Uso, combinación, composición, compuesto o producto según la reivindicación 24, en los que la infección bacteriana es una infección por *Staphylococcus aureus* (MRSA).