

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 899**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/48** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 407/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2010 E 10798128 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2519503**

54 Título: **Derivados secundarios de 8-hidroxiquinolina-7-carboxamida para uso como agentes antifúngicos**

30 Prioridad:

**29.12.2009 EP 09180899**

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

**14.02.2014**

73 Titular/es:

**POLICHEM S.A. (100.0%)  
50 Val Fleuri  
1526 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**GAGLIARDI, STEFANIA;  
DEL SORDO, SIMONE;  
MAILLAND, FEDERICO y  
LEGORA, MICHELA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 442 899 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 secundarios de 8-hidroxiquinolina-7-carboxamida para uso como agentes antifúngicos.

5 La presente invención provee derivados de carboxamida 8 secundarios 7 hidroxiquinolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso como agentes antifúngicos. Específicamente, estos compuestos fueron probados contra *Trichophyton Rubrum*, *Trichophyton Mentagrophytes*, *Aspergillus Niger* y *Scopulariopsis Brevicaulis*. Estos compuestos son activos contra especies *Candida* tales como *Candida Albicans* y *Candida Glabrata*.

Antecedentes de la invención

10 Los hongos patógenos se pueden dividir en dos categorías: hongos que son capaces de inducir enfermedades en sujetos normales y hongos menos invasivos que son capaces de producir enfermedades sólo en huéspedes críticamente enfermos. En las últimas dos décadas hubo un aumento significativo en la incidencia de infecciones fúngicas oportunistas invasivas y la morbilidad y mortalidad asociada. Esto se debe principalmente a los grandes avances en la medicina moderna que ha incrementado la supervivencia de pacientes críticos tales como los de las unidades de cuidados intensivos (UCI) con catéteres intravasculares y urinarios, nutrición parenteral total y hemodiálisis o conectados a sistemas de ventilación.

15 Las especies *Candida* comúnmente causan infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo entre los pacientes en las UCI. La incidencia de hospitalizaciones en el Reino Unido de candidemia es de alrededor de 3 por 100,000 días en cama, y 40% al 52% de todos los casos se presentan en las UCI (Schelenz S., *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61, Suppl 1, 31-34). Este tipo de micosis es asociada frecuentemente con una considerable morbilidad y mortalidad. La rata de mortalidad atribuible es de alrededor 38%, aunque puede variar entre 5% y 71 %. Durante los últimos  
20 años hubo un aumento de la incidencia de aspergillosis invasiva pulmonar en pacientes ingresados/admitidos a las UCI. La incidencia de la enfermedad varía desde 0.3% hasta 5.8% con una rata de mortalidad general que excede el 80% (Trof R. J. et al, *Intensive Care Med.*, 2007; 33, 1694-1703). Los pacientes críticamente enfermos están en riesgo de desarrollar trastornos en inmunorregulación durante su estadía en las UCI, lo que los hace más vulnerables a infecciones por hongos. Se han descrito factores de riesgo tales como enfermedad pulmonar obstructiva, el uso prolongado de esteroides, enfermedad avanzada del hígado, terapia de reemplazo renal crónica,  
25 ahogamiento y diabetes mellitus.

Hubo también un incremento dramático en el número de pacientes inmunocomprometidos especialmente en los campos de los órganos sólidos y trasplante de médula ósea, síndromes autoinmunes, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y oncología.

30 Alrededor del 40% de la población de trasplante de médula ósea desarrolla una infección fúngica invasiva (Khan S. A., Wingard J. R., *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2001; 29, 31-36). Las especies *Candida* y *Aspergillus* son los patógenos más comunes responsables por la micosis superficial e invasiva nosocomial en malignidades hematológicas y pacientes de trasplante de médula ósea. En estos pacientes es muy alta la mortalidad asociada con la candidosis sistémica es muy alta (50-90%). En lo que respecta a trasplante de órganos sólidos, las complicaciones infecciosas son más frecuentes en pacientes con trasplantes pulmonares. Además del régimen  
35 inmunosupresor, el aumento de la susceptibilidad se debe principalmente a la constante exposición al ambiente externo. Paralelamente a la intensidad del tratamiento inmunosupresor, puede producirse la infección fúngica invasiva durante los primeros días después de la operación quirúrgica, su frecuencia es más alta en los primeros dos meses y disminuye después de 6 meses pero puede ocurrir también años después del trasplante (Hamacher J. et al, *Eur. Respir. J.*, 1999; 13, 180-186).

Las infecciones fúngicas invasivas también son frecuentes en otro tipo de trasplante de órganos sólidos, tales como trasplantes de riñón y de hígado para el que se reportó incidencia del 5 al 50% (Dictar M. O. et al, *Med Mycol.*, 2000; 38 Suppl. 1, 251-258).

45 Las micosis son una de las principales causas de morbilidad en pacientes con SIDA y la incidencia y la gravedad de estas infecciones se incrementan con la progresión de la enfermedad y el consiguiente deterioro de la inmunidad mediada por las células T. La incidencia de las diferentes micosis está estrechamente relacionada con los hongos oportunistas endémicos presentes en la zona de residencia.

50 En términos generales las micosis más frecuentes que afectan a los pacientes con SIDA son histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis y paracoccidiomicosis (Sarosi G. A., Davies S. F., *West J. Med.*, 1996; 164, 335-340).

Las infecciones de las mucosas por *Candida* también son muy comunes. En pacientes normales todas estas micosis son generalmente autolimitadas, pero en pacientes inmunodeprimidos se vuelven altamente invasivas lo que resulta en la diseminación progresiva y generalizada.

55 Por otra parte, la propagación de la micosis causada por organismo resistente a las terapias actuales se hizo evidente en los últimos años. Este fenómeno es particularmente evidente para las infecciones fúngicas causadas por

5 *Candida albicans* y fluconazol y otros azoles (Bastert J. et al, Int. J. Antimicrob. Agents, 2001; 17, 81- 91). Los fármacos antimicóticos actualmente disponibles no son plenamente satisfactorios debido a su espectro de actividad limitado y a los fuertes efectos secundarios asociados a su uso. El fármaco polieno Anfotericina B, por ejemplo, es activo contra *Aspergillus*, *Zygomycete* y otros mohos en cualquier forma, y debido a su toxicidad la dosis con licencia para el tratamiento de micosis invasiva es de 3 - 5 mg / kg por día. En pacientes altamente inmunocomprometidos con aspergillosis invasiva, la Anfotericina B liposomal encapsulada, administrada diariamente a 3 mg/kg, dio una respuesta favorable en el 50% de los pacientes y la tasa de supervivencia de 12 semanas del 72% (Cornely O. A. et al, Clin. Infect. Dis., 2007; 44, 1289- 1297). El medicamento indujo nefrotoxicidad e hipocaliemia en el 14- 16% de los pacientes. Cuando se administra diariamente a 10 mg/kg, la Anfotericina B no dio ningún beneficio adicional y causó altas tasas de nefrotoxicidad (31%).

10 Los azoles, introducidos en la segunda mitad de la década de 1970, son los bloqueadores de la síntesis de ergosterol. El uso de los medicamentos pertenecientes a esta familia está limitado por su reducido espectro de actividad. El voriconazol, por ejemplo, es más activo que la Anfotericina B para el tratamiento de la aspergillosis invasiva pero no tiene actividad en contra de los *zygomycetes* (Johnson L. B., Kauffman C. A., Clin. Infect. Dis., 15 2003, 36, 630- 637). El empleo de los azoles también está limitado por la inducción de varios efectos secundarios. Los azoles interactúan con las enzimas p450 de mamíferos que resulta en la interferencia con el metabolismo de otros fármacos y, además, algunos azoles tales como ketoconazol son capaces de bloquear el canal de potasio cardiaco Kv1.5 causando prolongación del intervalo QT y 'torsade de pointes' (Dumaine R., Roy M. L., Brown A. M., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998; 286, 727-735). Las Alilaminas tales como Terbinafina enlazan a e inhiben escualeno epoxidasa resultando en un bloque de la síntesis de ergosterol. Estos fármacos son muy potentes contra *Dermatophytes* mientras que su actividad contra especies *Candida* es muy pobre. En algunos casos el tratamiento con alilaminas es seguido por reacciones cutáneas adversas severas. Un reciente estudio multinacional de casos de control (euroSCAR) (Sidoroff A. et al, Br. J. Dermatol., 2007; 15, 989- 996) reveló que el tratamiento sistémico Terbinafina está fuertemente asociado con el desarrollo de una pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP). Esta enfermedad se caracteriza por la rápida aparición de muchas pústulas estériles no foliculares, usualmente acompañada por leucocitosis y fiebre. La AGEP se atribuye generalmente al tratamiento de pacientes con fármacos particulares y parece estar relacionada con una actividad alterada de las células T. El tratamiento con Terbinafina también puede inducir dermatomiositis, una enfermedad autoinmune severa del tejido conectivo caracterizado por eritema, debilidad muscular y fibrosis pulmonar intersticial (Magro C. M. et al, J. Cutan. Pathol., 2008; 35, 74- 81). Además, como una variedad de medicamentos antifúngicos, la Terbinafina puede causar lesiones severas al hígado (Pervez Z. et al, Liver Transpl., 2007; 13, 162- 164).

35 La griseofulvina es un benzofurano introducido en 1960 para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos. El compuesto induce su actividad fungistática interfiriendo con la producción de microtúbulos. La griseofulvina muestra una actividad limitada en el tratamiento de la onicomicosis y con frecuencia causa graves efectos secundarios, tales como náuseas, diarrea, dolor de cabeza, confusión y fatiga (Korting H. C. et al, Antimicrob. Agents Chemother., 1993; 37, 2064-2068) que pueden causar la interrupción del tratamiento.

Las dos piridonas N-Hidroxi, Ciclopirox olamina y Octopirox, parecen actuar principalmente por quelantes de cationes polivalentes, lo que resulta en la inhibición de las enzimas dependientes de metales. Ellos son empleados contra diferentes infecciones fúngicas pero su uso está limitado al tratamiento tópico.

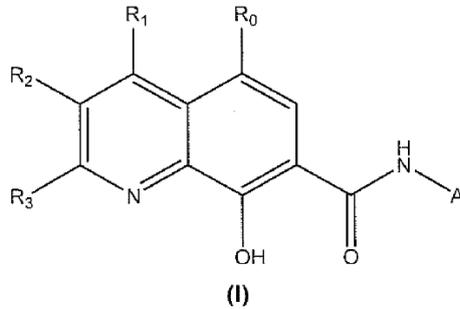
40 Las equinocandinas (Caspofungina, Micafungina, Anidulafungina) son lipo-péptidos semisintéticos y son los fármacos antimicóticos introducidos más recientemente. Ellos actúan de forma no competitiva por la inhibición de  $\beta$ -(1- 3) - D-glucan sintasa, una enzima esencial para el mantenimiento de la pared celular y se utilizan principalmente para el tratamiento intravenoso de la candidiasis y la aspergillosis invasiva. Son fungicidas contra la levadura, pero sólo fungistática contra los hongos filamentosos; además, son bastante inactivos contra hongos dimórficos tales como *Blastomyces* e *Histoplasma*. Las equinocandinas son generalmente bien toleradas, pero los estudios de reproducción en animales mostraron efectos adversos en el feto. Por esta razón, la FDA lista las equinocandinas como categoría de riesgo de embarazo C ([http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/mar\\_PI/Candidas\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/mar_PI/Candidas_PI.pdf); [http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Aug\\_PI/Mycamine\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Aug_PI/Mycamine_PI.pdf)). La WO98111073 (US6310211) divulga 8- hidroxil- 7- quinolinas sustituidas como agentes antivirales.

50 La US2003/0055071 divulga una clase genérica de compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH. De hecho, la mayoría de los compuestos específicos divulgados en esta referencia llevan un residuo naftidrinilo. La EP1375486 divulga compuestos de heteroarilo que contienen nitrógeno que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH. N-bencil-8- hidroxiquinolona- 7- carboxamida. La WO2008/14602 divulga derivados de quinolina activos como inhibidores de CLK-1. LA EP1669348 divulga agentes antifúngicos definidos por una fórmula muy amplia que incluye ciertas amidas secundarias.

De lo que se ha descrito anteriormente, es evidente que la necesidad clínica de fármacos antifúngicos eficaces se ha incrementado dramáticamente en los últimos años. Desafortunadamente los fármacos disponibles actualmente no son satisfactorios debido a su estrecho espectro de acción, propiedades farmacocinéticas y efectos secundarios severos.

Descripción de la invención

La presente invención provee particularmente compuestos de fórmula general (I), dotados de una potente actividad antifúngica



- 5 en donde  $R_0$  es:
- -H, en donde  $R_1$  es:
  - -H,
- en donde  $R_2$  es:
- -H, o
- 10 •
- en donde  $R_3$  es:
- -H,
- en donde  $R_4$  es:
- -F,
- 15 • -Cl,
  - -Br,
  - -I,
  - -NO<sub>2</sub>,
  - -CF<sub>3</sub>,

20 • -CN,
  - -CH<sub>2</sub>OH
  - -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,
  - -W-R<sub>10</sub>
  - -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- aril,

25 • -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- heterociclo,
  - -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub> cicloalquilo,
  - -SO<sub>2</sub>- NH- heterociclo,
  - -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>,
  - -(SO<sub>2</sub>)- NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>,

•- (C=O)- NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, o

•- (N- C=O)- NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;

en donde **R<sub>5</sub>** es:

• -H,

5 • -F,

• -Cl,

• -B r,

• -CF<sub>3</sub>,

• -W-R<sub>10</sub>,

10 • -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

•- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- arilo,

•- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- heterociclo,

•- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub> cicloalquilo;

en donde **R<sub>9</sub>** es:

15 • -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo,

• -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo,

• -C(O)R<sub>11</sub>,

•- C (O) NHR<sub>11</sub>,

• -C(OH)R<sub>11</sub>,

20 • -CH<sub>2</sub>OH,

• -CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, o

• -arilo

en donde **R<sub>10</sub>** es:

• -H,

25 • -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

•- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- arilo,

•- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- heterociclo,

•- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub> cicloalquilo, o

•- CH (R<sub>12</sub>) R<sub>13</sub>;

30 en donde **R<sub>12</sub>** es:

• -H,

•- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>- C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo,

•- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- fenilo,

•- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- heterociclo,

35 • -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

•- C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub> alquilo NH- COOCH<sub>2</sub>- bencilo, o

• -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo- S- CH<sub>3</sub>;

en donde R<sub>13</sub> es:

• -NH-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

• -CN,

5 • -COOH, o

• -CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>;

en donde R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub>, independientemente uno de otro se seleccionan de:

• -H,

• -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

10 • - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- arilo

• - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- cicloalquilo,

• - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- heterociclo

• - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- W- R<sub>10</sub>,

• - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- CN,

15 • tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heteromonociclo opcionalmente sustituidos de 5 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o

20 • tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituidos que está fusionado a uno o dos anillos saturados o insaturados opcionalmente sustituidos o a otros heterociclos opcionalmente sustituidos que contienen de uno a tres heteroátomos del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;

en donde A es:

• - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- X<sub>1</sub>,

• - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo,

25 • - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- W- X<sub>2</sub>,

• - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- W- CH<sub>2</sub>- X<sub>1</sub>, o

• - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- CHR<sub>9</sub>- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- X<sub>1</sub>;

en donde X<sub>1</sub> es:

• -arilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R<sub>4</sub>,

30 • -heterociclo, opcionalmente sustituido por uno o dos R<sub>5</sub>,

• -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo,

• -CH(OH)- fenilo,

• -S-fenilo,

• -NHSO<sub>2</sub>- fenilo,

35 • -CN,

• -OH,

• -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo,

• -4- ciano- 2, 3, 4, 5- tetrafluoro- fenilo;

en donde  $X_2$  es:

- -arilo,
- -heterociclo,
- -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo,

5 •- CH (OH)- fenilo, o

• -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, en donde W es:

- -NH-,
- -O-, u
- -S-;

10 en donde V es:

- -R<sub>11</sub>,
- -C(O)R<sub>11</sub>,
- -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, o
- C (O) NHR<sub>11</sub>;

15 en donde arilo es:

- fenilo,
- naftilo,
- bifenilo,
- tetrahidro-naftilo, o

20 • fluorofenilo;

en donde **heterociclo** es un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- o 7 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado a un anillo de benceno u otro heterocíclico;

25 en donde **cicloalquilo** es un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado que incluye cualquier grupo bicíclico en el que el anillo anterior está conectado a un anillo de benceno, heterocíclico o de otro anillo de hidrocarburo;

en donde m es un entero de 0 a 6;

o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de los mismos.

Adicional preferiblemente en la fórmula 1:

30 **R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>** son H;

**A** es - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- X<sub>1</sub>;

**m** es un entero de 0 a 1;

**X<sub>1</sub>** es

- -arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos R<sub>4</sub>,

35 • -heterociclo, opcionalmente sustituido por uno o dos R<sub>5</sub>, o

- -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o dos R<sub>8</sub>;

en donde **R<sub>5</sub>** y **R<sub>8</sub>** son como se definió anteriormente;

**R<sub>4</sub>** es

- -Cl,
- -Br,
- -CF<sub>3</sub>,
- -W-R<sub>10</sub>, o

5 • - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;

**W** es oxígeno;

**R<sub>10</sub>** es

- -H, o
- -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

10 **R<sub>14</sub>** y **R<sub>15</sub>**, son

- -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o

• tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heteromonociclo opcionalmente sustituido de 5- a 8- miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;

15 **arilo** es preferiblemente fenilo;

y/o **heterociclo** es preferiblemente 2, 3- dihidrobenzo [b] [1, 4] dioxina, piridina, tiofeno, triazol, tiazol, isoxazol, benzotiazol, pirazina, imidazol o furano.

20 "Sales farmacéuticamente aceptables o derivados " se refieren a aquellas sales o derivados que poseen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto original y que no son biológicamente o de lo contrario indeseable. Tales sales incluyen aquellas con ácidos inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo, el bromhidrato, clorhidrato, sulfato, fosfato, sal de sodio, sal de magnesio; tales derivados incluyen los ésteres, los éteres y los N-óxidos.

25 Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables o derivados pueden tener centros asimétricos y puede ocurrir, excepto cuando se indique específicamente, como mezclas de estereoisómeros o como diastereómeros individuales, o enantiómeros, con todas las formas isoméricas incluidas en la presente invención.

30 La frase "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en conexión con las formulaciones que contienen los compuestos de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales formulaciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen reacciones adversas cuando se administran a un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un humano). Preferiblemente, tal como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora, tal como la FDA o la EMEA, o inscritos en la Farmacopea de los Estados Unidos o la Europea u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en mamíferos, y más particularmente en humanos.

Compuestos preferidos de la invención incluyen, pero no se limitan a compuestos seleccionados del grupo consiste de:

35 Compuestos preferidos de la invención incluyen, pero no se limitan a compuestos seleccionados del grupo consistente de: 8- Hidroxi- N- (tiofen- 2- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (ciclohexilmetilo) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- bencilo- quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (4- clorobencilo) quinolina- 7- carboxamida

40 8- Hidroxi- N- (4- metoxifenilo) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (4- (trifluorometilo) bencilo) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- fenilo- quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (2- hidroxibencilo) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (furan- 2- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida

45 8- Hidroxi- N- (piridin- 3- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida

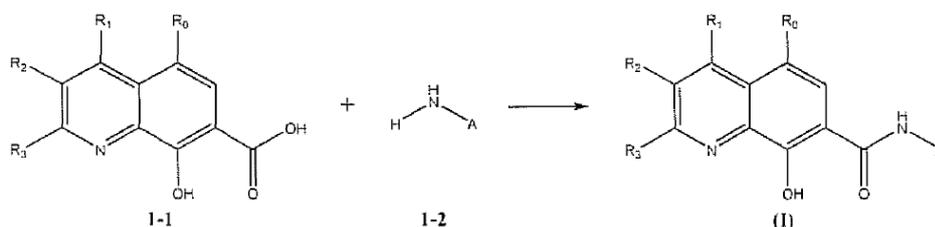
8- Hidroxi- N- (4- metoxibencilo) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (4- bromobencilo) quinolina- 7- carboxamida

- 8- Hidroxi- N- (1, 1- dioxidotetrahidrotien- 3- il) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- (4- (dimetilamino) bencilo) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- (4- morfolinofenilo) quinolina- 7- carboxamida  
 5 8- Hidroxi- N- (4- (1H- 1, 2, 4- triazol- 1- il) fenilo) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- (tiazol- 2- il) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- (2, 3- dihidrobenzo [b] [1, 4] dioxin- 6- il) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- (4- morfolinobencilo) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- ((5- metilisoxazol- 3- il) metilo) quinolina- 7- carboxamida  
 10 8- Hidroxi- N- ((4- metiltiazol- 2- il) metilo) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- (isoxazol- 3- il) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- (benzo [d] tiazol- 2- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- ((5- metilpirazin- 2- il) metilo) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- ((1- metilo- 1H- imidazol- 2- il) metilo) quinolina- 7- carboxamida  
 15 8- Hidroxi- N- ((4- feniltiazol- 2- il) metilo) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- (piridin- 4- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida  
 8- Hidroxi- N- (piridin- 2- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por el acoplamiento adecuado de ácidos 8-  
 20 hidroxiquinolin- 7- carboxílicos **1-1** (o derivados de ácido tales como haluros de ácido o ésteres) con las aminas  
 apropiadas **1-2**, como se representa por el siguiente Gráfico general 1:

Gráfico 1



Alternativamente el grupo hidroxilo del ácido carboxílico se puede proteger (como se describe en Bioorg. Med.  
 Chem., 14, 2006, 5742-5755 o Synthesis, 12, 1997, 1425-1428 o DE540842) antes de realizar el acoplamiento con la  
 25 amina y se desprotege en la etapa final.

Son bien conocidos en la técnica métodos para el acoplamiento de ácidos carboxílicos con aminas para formar  
 carboxamidas. Se describen métodos adecuados, por ejemplo, en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 4th  
 edition, John Wiley & Sons, 1992, pp. 417-425.

Son bien conocidos en la técnica métodos para proteger y desproteger grupos hidroxilo aromáticos. Los grupos  
 30 protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (Green T.W. and Wuts P.G.M.  
 (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley et Sons).

Será evidente para los expertos en la técnica que los procedimientos sintéticos descritos son meramente  
 representativos en la naturaleza y que los procesos sintéticos alternativos son conocidos por uno de destreza normal  
 en la química orgánica.

Los siguientes ejemplos sirven solamente para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no se consideran  
 como limitación del alcance o espíritu de la invención.

#### Sección experimental

##### 1. Síntesis química

A menos que se indique lo contrario, se encontró que todos los reactivos de partida estaban disponibles  
 40 comercialmente y se utilizaron sin purificación previa. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar  
 fácilmente usando el procedimiento sintético convencional. En estas reacciones, también es posible hacer uso de  
 variantes que son conocidas para los expertos en esta técnica, pero no se mencionan en mayor detalle.  
 Adicionalmente, otros métodos para preparar los compuestos de esta invención serán fácilmente evidentes para la  
 persona de experiencia en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se

- 5 indique lo contrario, todas las variables son como se definió anteriormente. Donde se haga referencia a la utilización de un procedimiento "análogo", como se apreciará por los expertos en la técnica, tal procedimiento puede implicar modificación de importancia menor, por ejemplo la temperatura de reacción, cantidad de reactivos/solvente, tiempo de reacción, condiciones de manipulación o condiciones de purificación cromatográfica. Las abreviaciones utilizadas en la presente especificación particularmente en las Tablas y en los Ejemplos, se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

LC-MS (Espectro de Masas Cromatografía Líquida)	ESI (Ionización por Electro Aspersión)
UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra rendimiento)	R <sub>t</sub> (tiempo de retención en minutos)
TFA (Ácido Trifluoroacético)	min (minutos)
µm (micrómetros)	h (horas)
mmol (milimoles)	RT (temperatura ambiente)
µL (microlitros)	CH <sub>3</sub> CN (Acetonitrilo)
DMSO (Dimetil sulfóxido)	THF (Tetrahidrofurano)
DCM (Diclorometano)	MeOH (Metanol)
SPE-SI (Extracción en fase sólida con sílica gel)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (Sulfato de sodio)
CFU (Unidad Formadora de Colonias)	

Excepto donde se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados) o K (Kelvin).

- 10 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protones (<sup>1</sup>H- NMR) se registraron en un Bruker 300MHz. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), sxt (sexteto), m (multiplete), br. s (singlete amplio) .

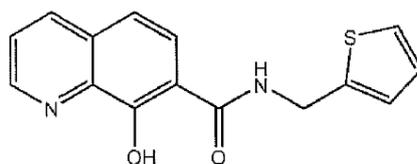
Se registraron LC- MS en las siguientes condiciones:

- 15 Método A-C UPLC con Administrador de la Muestra y Detector PDA 2996 (Waters) en interfase con un Espectrómetro de Masas Quadropolo Individual ZQ (Waters). Interfaz ZQ: modo positivo ESI. Análisis completo de 102 a 900 Uma. Capilar 3.2V, cono 25V, extractor 3V, RF 0.3V, temperatura de la fuente 115°C, temperatura de desolvatación 350°C, flujo de gas 800 L/h, cono 100 L/h.

- 20 • Método A: Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50x2.1 mm, 1.7 µm). Rata de flujo 0.6 mL/min, columna a 40°C, inyección 2 µL. Fases móviles: Fase A = agua/CH<sub>3</sub>CN 95/5 + TFA al 0.1%, Fase B = agua/CH<sub>3</sub>CN = 5/95 + TFA al 0.1%. Gradiente: 0-0.25 min (A: 95%, B: 5%), 3.30 min (A: 0%, B: 100%), 3.30-4.00 (A: 0%, B: 100%), 4.10 min (A: 95%, B: 5%), 4.10-5.00 min (A: 95%, B: 5%).

- Método B: Columna Atlantis dC18 (100x2.1 mm, 3.0 µm). Rata de flujo 0.3 mL/min, columna a 40°C, inyección 2 mL. Fases móviles: Fase A = agua/CH<sub>3</sub>CN 95/5 + 0.1% TFA, Fase B = agua/CH<sub>3</sub>CN = 5/95 + 0.1% TFA. Gradiente: 0-0.20 min (A: 95%, B: 5%), 5.00 min (A: 0%, B: 100%), 5.00-6.00 (A: 0%, B: 100%), 6.10 min (A: 95%, B: 5%), 6.10-7.00 min (A: 95%, B: 5%).

### 25 Ejemplo 1:



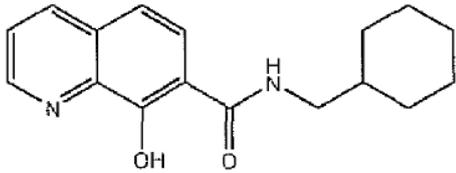
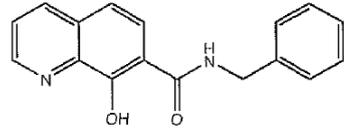
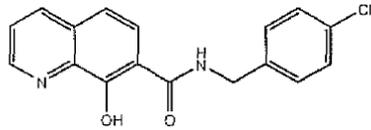
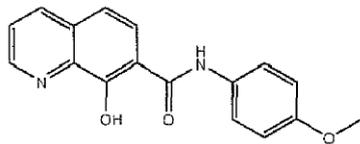
### 8-Hidroxi-N-(tiofen-2-ilmetil)quinolina-7-carboxamida

- 30 Una mezcla de ácido 8- hidroxiquinolona- 7- carboxilica (100 mg, 0.53 mmol) y di (1H- imidazol- 1- il) metanona (86 mg, 0.53 mmol) en THF (8 mL) se calentó a 45°C durante la noche, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó tiofen- 2- ilmetanamina (30 mg, 0.26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó tiofeno- 2- ilmetanamina adicional (15 mg, 0.13 mmol) y

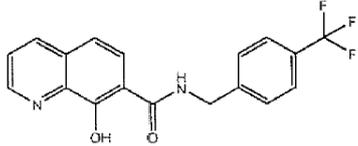
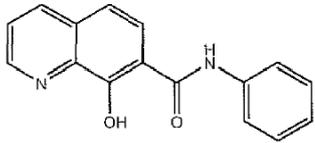
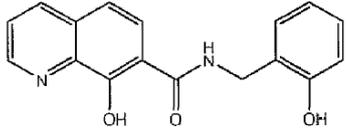
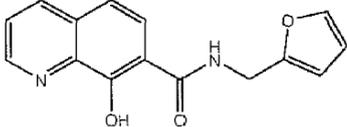
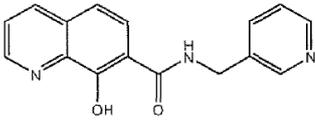
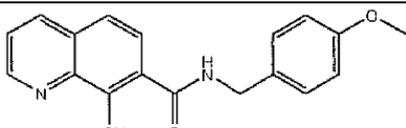
5 la mezcla de reacción se agitó durante 60 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con H<sub>2</sub>O y el THF se evaporó hasta sequedad. La solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio se agregó a la fase acuosa y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas separadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cartucho SPE- SI (2 g, DCM a DCM: MeOH 99: 1) produciendo el compuesto del título (40 mg, 0.14 mmol) como un sólido amarillo. LC- MS m/z (ESI<sup>+</sup>): 285.1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub>= 1.41 min (Método A). <sup>1</sup>H- NMR (DMSO- d<sub>6</sub>) δ: 9.43 (br. s, 1 H); 8.91 (dd, 1 H); 8.35 (dd, 1 H); 8.00 (d, 1 H); 7.65 (dd, 1H); 7.31- 7.48 (m, 2H); 7.09 (dd, 1 H); 6.99 (dd, 1 H); 4.40- 4.92 (m, 2H)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, se prepararon los compuestos adicionales de la presente invención (Tabla 2).

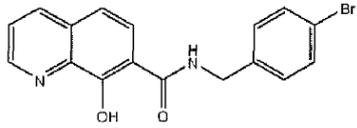
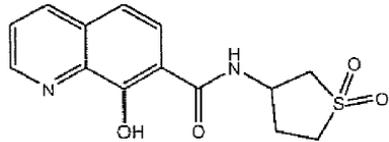
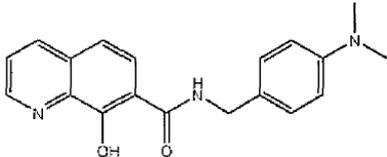
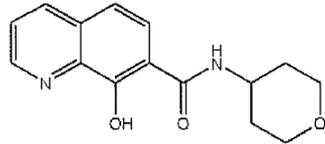
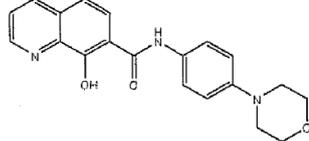
Tabla 2

Ej.	Nombre químico	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	Método LC-MS	R <sub>t</sub> ; [MH <sup>+</sup> ]
2	 8-Hidroxi-N-(ciclohexilmetil)quinolina-7-carboxamida	δ: 8.90 (dd, 1H); 8.86 (t, 1H); 8.34 (dd, 1 H); 8.00 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 3.14-3.31 (m, 2H); 1.38-1.96 (m, 6H); 0.72-1.36 (m, 5H)	A	1.81; 285.2
3	 8-Hidroxi-N-bencil-quinolina-7-carboxamida	δ: 9.33 (t, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.20-7.41 (m, 5H); 4.60 (d, 2H)	A	1.50; 279.1
4	 8-Hidroxi-N-(4-clorobencil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.34 (t, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.41 (s, 4H); 4.42-4.73 (m, 2H)	A	1.77; 313.1
5	 8-Hidroxi-N-(4-metoxifenil)quinolina-7-carboxamida	(353K) δ: 11.15 (br. s, 1H); 8.87 (d, 1H); 8.31 (dd, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.62-7.68 (m, 2H); 7.60 (dd, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.82-7.03 (m, 2H); 3.79 (s, 3H)	A	1.51; 295.1

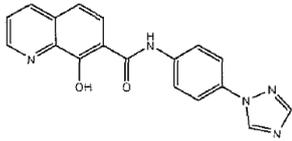
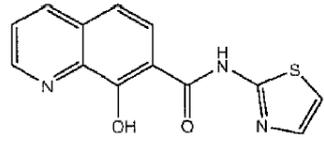
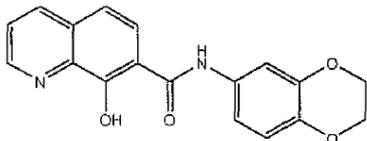
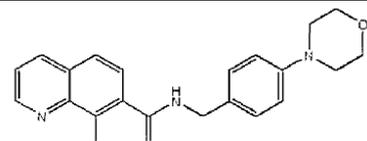
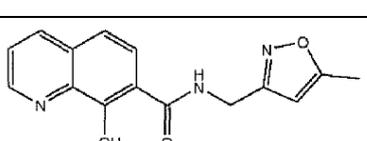
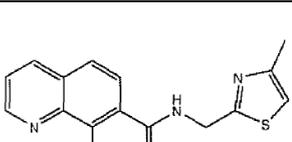
(continuación)

Ej.	Nombre químico	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	Método LC-MS	R <sub>t</sub> ; [MH <sup>+</sup> ]
6	 8-Hidroxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.46 (t, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.72 (m, 2H); 7.66 (dd, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.43 (d, 1 H); 4.68 (d, 2H)	A	1.90; 347.1
7	 8-Hidroxi-N-fenil)quinolina-7-carboxamida	δ: 11.06 (br. s, 1H); 8.93 (d, 1H); 8.47 (d, 1H); 8.06 (d, 1 H); 7.63-7.88 (m, 3H); 7.28-7.53 (m, 3H); 6.99-7.19 (m, 1H)	A	1.43; 265.1
8	 8-Hidroxi-N-(2-hidroxibencil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.63 (br. s, 1H); 9.19 (t, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.21 (dd, 1H); 6.99-7.16 (m, 1 H); 6.84 (dd, 1H); 6.77 (td, 1H); 4.54 (d, 2H)	A	1.26; 295.1
9	 8-Hidroxi-N-(furan-2-ilmetil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.27 (t, 1H) 8.91 (dd, 1H) 8.35 (dd, 1H) 8.01 (d, 1H) 7.65 (dd, 1H) 7.61 (dd, 1H) 7.41 (d, 1H) 6.42 (dd, 1H) 6.30-6.39 (m, 1H) 4.59 (d,2H)	A	1.23; 269.2
10	 8-Hidroxi-N-(piridin-3-ilmetil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.44 (t, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.61 (d, 1H); 8.48 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.75-7.82 (m, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.38 (ddd, 1H); 4.62 (d, 2H)	B	2.08; 280.14
11	 8-Hidroxi-N-(4-metoxibencil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.27 (t, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.32 (m, 2H); 6.91 (m, 2H); 4.34 - 4.66 (m, 2H); 3.74 (s, 3H).	A	1.47; 309.1

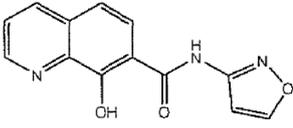
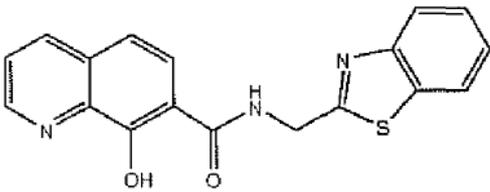
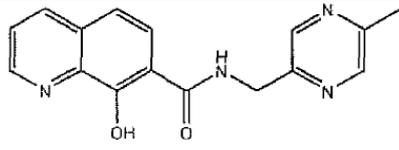
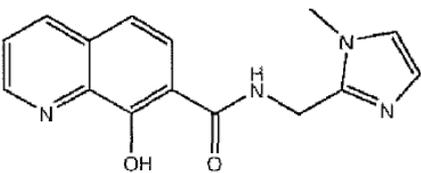
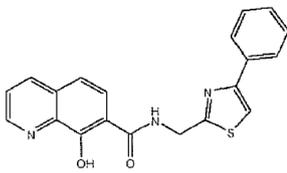
(continuación)

Ej.	Nombre químico	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	Método LC-MS	R <sub>t</sub> ; [MH <sup>+</sup> ]
12	 <p>8-Hidroxi-N-(4-bromobencil)quinolina-7-carboxamida</p>	δ: 9.35 (t, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.49-7.60 (m, 2H); 7.44 (d, 1H); 7.29-7.40 (m, 2H); 4.43-4.70 (m, 2H).	A	1.74; 357.0
13	 <p>8-Hidroxi-N-(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)quinolina-7-carboxamida</p>	δ: 9.09 (d, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.37 (dd, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 4.58-4.93 (m, 1H); 3.56 (dd, 1H); 3.37 (ddd, 1H); 3.09-3.30 (m, 2H); 2.55-2.61 (m, 1H); 2.14-2.40 (m, 1H).	A	0.77; 307.1
14	 <p>8-Hidroxi-N-(4-(dimetilamino)bencil)quinolina-7-carboxamida</p>	δ: 9.20 (t, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.21 (m, 2H); 6.71 (m, 2H); 4.46 (d, 2H); 2.86 (s, 6H).	A	0.79; 322.1
15	 <p>8-Hidroxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinolina-7-carboxamida</p>	δ: 8.91 (dd, 1H); 8.70 (d, 1H); 8.35 (dd, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 4.01-4.28 (m, 1H); 3.78-4.01 (m, 2H); 3.44 (td, 2H); 1.76-2.01 (m, 2H); 1.53-1.72 (m, 2H).	A	0.92; 273.1
16	 <p>8-Hidroxi-N-(4-morfolinofenil)quinolina-7-carboxamida</p>	δ: 10.63 (br. s, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.43 (dd, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.52-7.65 (m, 2H); 7.44 (d, 1H); 6.86-7.11 (m, 2H); 3.61-3.89 (m, 4H); 2.95-3.27 (m, 4H).	A	1,05; 350.2

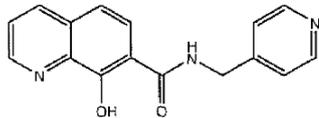
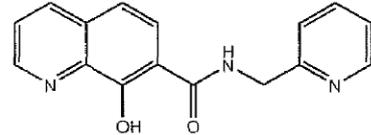
(continuación)

Ej.	Nombre químico	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	Método LC-MS	R <sub>t</sub> ; [MH <sup>+</sup> ]
17	 8-Hidroxi-N-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)quinolina-7-carboxamida	δ: 11.28 (br. s, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.94 (dd, 1H); 8.50 (dd, 1 H); 8.22 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.90 (m, 4H); 7.74 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H).	A	1.16; 332.1
18	 8-Hidroxi-N-(tiazol-2-il)quinolina-7-carboxamida	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.50 (dd, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.74 (dd, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.19 (d, 1H).	A	1.11; 272.0
19	 8-Hidroxi-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)quinolina-7-carboxamida	δ: 10.72 (br. s, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.45 (dd, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.11 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 4.12-4.37 (m, 4H).	A	1.43; 323.2
20	 8-Hidroxi-N-(4-morfolinobencil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.22 (t, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 8.02 (d, 1 H); 7.64 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.25 (m, 2H); 6.92 (m, 2H); 4.49 (d, 2H); 3.60-3.90 (m, 4H); 2.93-3.18 (m, 4H).	A	1.10; 364.1
21	 8-Hidroxi-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.38 (t, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 6.22 (s, 1H); 4.59 (d, 2H); 2.38 (s, 3H).	A	1.10; 284.2
22	 8-Hidroxi-N-((4-metiltiazol-2-il)metil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.59 (t, 1H), 8.93 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.16 (q, 1 H), 4.83 (d, 2 H), 2.35 (s, 3 H)	A	1.08; 300.2

(continuación)

Ej.	Nombre químico	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	Método LC-MS	R <sub>t</sub> ; [MH <sup>+</sup> ]
23	 8-Hidroxi-N-(isaxazol-3-il)quinolina-7-carboxamida	$\delta$ : 12.50 (br. s, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.85 (d, 1H); 8.61 (dd, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.13 (d, 1H).	A	1.11; 256.1
24	 8-Hidroxi-N-(benoo[d]tiazol-2-ilmetil)quinolina-7-carboxamida	$\delta$ : 9.73 (t, 1H); 8.95 (dd, 1H); 8.39 (dd, 1H); 8.03-8.11 (m, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.91-8.01 (m, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.35-7.58 (m, 3H); 5.02 (d, 2H).	A	1.50; 336.1
25	 8-Hidroxi-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)quinolina-7-carboxamida	$\delta$ : 9.46 (t, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.57 (d, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.37 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 4.70 (d, 2H); 2.49 (br. s, 3H).	A	0.98; 295.2
26	 8-Hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)quinolina-7-carboxamida	$\delta$ : 9.28 (t, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 6.83 (d, 1H); 4.64 (d, 2H); 3.69 (s, 3H).	B	2.39; 283.2
27	 8-Hidroxi-N-((4-feniltiazol-2-il)metil)quinolina-7-carboxamida	$\delta$ : 9.75 (t, 1H); 8.94 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H); 8.01-8.07 (m, 2H); 7.93-8.00 (m, 2H); 7.67 (dd, 1H); 7.40-7.52 (m, 3H); 7.27-7.39 (m, 1H); 4.94 (d, 2H).	A	1.74; 362.1

(continuación)

Ej.	Nombre químico	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	Método LC-MS	R <sub>t</sub> ; [MH <sup>+</sup> ]
28	 8-Hidroxi-N-(piridin-4-ilmetil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.40 (t, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.44-8.61 (m, 2H); 8.37 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.45 (d, 1 H); 7.28-7.41 (m, 2H); 4.63 (d, 2H).	B	2.04; 280.1
29	 8-Hidroxi-N-(piridin-2-ilmetil)quinolina-7-carboxamida	δ: 9.46 (t, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.54 (ddd, 1H); 8.37 (dd, 1H); 8.06 (d, 1 H); 7.78 (td, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.29 (ddd, 1H); 4.70 (d, 2H)	A	0.57 280.1

## 2. PRUEBAS DE ACTIVIDAD: Métodos y resultados

## 5 Organismos usados para probar la actividad antifúngica

*Trichophyton Rubrum* (ATCC 28188, PBI International); *Trichophyton Mentagrophytes* (ATCC 9533, PBI International); *Aspergillus Niger* (ATCC 16404, PBI International); *Scopulariopsis Brevicaulis* (ATCC 36840, DSMZ); *Candida Albicans* (ATCC 90028, PBI International); *Candida Glabrata* (ATCC 90030, DSMZ).

## Reparación y conservación

## 10 Las cepas se preparan a partir de ampollas liofilizadas o gránulos liofilizados.

Un aislamiento de las suspensiones se realizó en Agar de Dextrosa de Patata (PDA) para poner a prueba la pureza de las cepas. Entonces el crecimiento masivo de las cepas se hizo rayando suspensiones microbianas en placas de PDA

La incubación fue a 30°C durante 48-72 horas (levaduras *Candida*) y durante 7-10 días (hongos filamentosos).

## 15 Las colonias de las levaduras y los conidios de los hongos filamentosos se cosecharon con 3-5 mL de RPMI 1640 + glicerol al 50% y las alícuotas congeladas a -80°C.

## Pruebas de susceptibilidad antifúngica

## 20 Concentración mínima de la inhibición de compuestos (MIC) se determinó por medio de caldo de prueba de susceptibilidad de microdilución utilizando un método desarrollado de acuerdo con el Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico (NCCLS) (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved standard-Second Edition M27-A2. 2002; Vol. 22, No. 15) (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved standard M38-A. 2002; Vol. 22, No. 16).

25 Las pruebas se llevaron a cabo en RPMI 1640 con medio regulado de L- glutamina a pH 7 con 0.165M ácido 3- (N-morfolino) propanosulfónico (MOPS) y NaOH 10M y complementada con 18 g de glucosa/litro. Las pruebas se realizaron utilizando placas de 96 pozos estériles (tamaño del inóculo de 1 x 10<sup>5</sup> CFU/mL). Compuestos de soluciones madre se prepararon en 12.8 mg/mL en DMSO al 100%. Se prepararon una serie de diluciones dos veces en placa utilizando RPMI 1640. Las concentraciones finales estuvieron en el rango de 0.125 a 128 mg/mL en DMSO al 1%.

## 30 MIC se define como la concentración más baja de un agente antifúngico que impide cualquier crecimiento visible y se determinó después de 48 horas de incubación para las levaduras (35°C) y después de cinco días de incubación para hongos filamentosos (35°C).

## Resultados

Los valores de CMI para los compuestos más preferibles, calculados como las medias geométricas de los valores obtenidos en dos experimentos individuales, se reportan en la Tabla 3

5

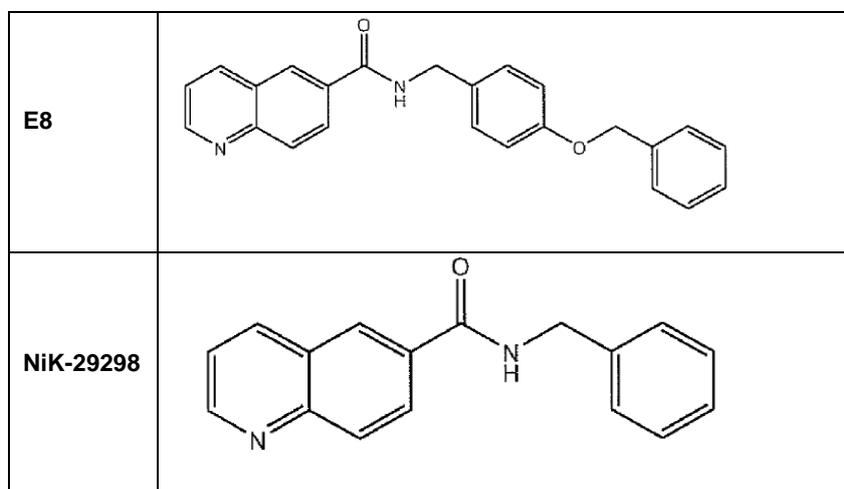
Tabla 3

Ej.	Trycophyton Rubrum ATCC 28188	Tricophyton Mentagrophytes ATCC 9533	Aspergillus Niger ATCC 16404	Scopulariopsis Brevicaulis ATCC 36840	Candida Albicans ATCC 90028	Candida Glabrata ATCC 90030
1	0.50	0.50	0.25	0.25	1.00	1.00
2	1.00	0.71	0.35	2.00	1.41	1.41
3	0.35	0.18	0.18	0.35	1.00	1.00
4	0.71	0.50	0.35	0.71	2.00	1.00
5	0.35	0.50	0.71	0.71	0.50	0.71
6	1.41	1.00	0.50	1.41	1.41	1.41
7	0.50	0.71	0.50	2.00	0.50	1.00
8	0.71	0.50	0.25	1.00	2.00	2.00
9	0.71	1.00	1.00	0.71	0.71	0.71
10	2.00	2.00	1.00	1.00	4.00	11.31
11	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00	1.41
12	1.41	1.00	0.71	1.41	1.41	1.41
14	1.00	0.71	0.50	1.00	2.83	1.41
17	2.52	2.00	1.00	1.26	2.00	2.83
19	0.25	0.50	1.00	1.00	2.00	2.00
20	1.00	0.50	0.50	4.00	4.00	2.00
21	1.00	4.00	1.00	2.83	2.00	2.00
22	1.41	2.83	1.00	1.00	2.00	2.00
24	2.00	1.00	0.50	1.00	2.00	2.83
29	2.00	2.00	0.50	1.00	4.00	4.00

Adicionalmente, el compuesto codificado como E8 en EP1669348A1 fue sintetizado junto con un nuevo compuesto (codificado como NiK- 29298), no incluido entre los divulgados en la EP1669348A1, ni en la presente invención, que puede ser utilizado como un enlace entre la clase de compuesto descrito en la presente solicitud y los descritos en la EP1669348A1 (Tabla 4).

10

Tabla 4



5 Los valores de MIC para estos compuestos, probados en los mismos organismos utilizados para evaluar la potencia de los derivados descritos en la presente solicitud se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

Ex	Trycophyton Rubrum ATCC 28188	Tricophyton Mentagrophytes ATCC 9533	Aspergillus Niger ATCC 16404	Scopulariopsis Brevicaulls ATCC 36840	Candida Albicans ATCC 90028	Candida Glabrata ATCC 90030
E8	>128	75	2-128	>128	1.41	1.00
NiK-29298	>128	128	64-128	>128	2.00	5.65

10 Como se puede apreciar, todos los compuestos listados en la Tabla 3 son activos en todas las 6 cepas probadas, incluyendo levaduras, dermatofitos y mohos. Este amplio espectro de los compuestos de la presente invención representa una eficacia predicha en todos los tipos de infecciones fúngicas en humanos o en animales, incluyendo la piel, el cuero cabelludo e infecciones en las uñas, la mayoría de las infecciones causadas por dermatofitos, infecciones vaginales, la boca e intestinales, principalmente causadas por levaduras; oídos, pulmonares, oculares y otras infecciones sistémicas, en su mayoría causadas por hongos

15 Por el contrario, el compuesto E8, divulgado en EP1669348A1, y el compuesto NiK- 29298, caracterizado por el mismo andamio quinolina descrita en EP1669348A1, son activos solo en levaduras y no muestran ninguna actividad apreciable contra las otras cepas, incluyendo dermatofitos y mohos.

#### Mecanismo de acción

20 Se sabe en la técnica que el ciclopirox, uno de los agentes antifúngicos de espectro más potentes y amplios, mata las células fúngicas por quelantes  $Fe^{3+}$ , es decir, restando los iones de hierro a partir de células fúngicas, y su acción in vitro es inhibida sólo mediante la adición de un cantidad adecuada de iones  $Fe^{3+}$  al medio. El ciclopirox también se conoce en la técnica por ser el único agente antifúngico que, debido a su peculiar mecanismo de acción, no induce resistencias en cepas de hongos.

#### Método para la valoración del mecanismo de acción

25 Para verificar si los compuestos del mecanismo de acción es la quelación de iones de hierro, la determinación del MIC con la cepa *Candida glabrata* (ATCC 90030) se realizó mediante la adición de iones de hierro excesivo ( $FeCl_3$  100  $\mu M$ ) en el medio de ensayo. La viabilidad de las células expuestas a los fármacos, con o sin el ión metálico  $Fe^{3+}$ , se evaluó por la medida de OD a 540 nm.

La potencia de los compuestos descritos en los Ejemplos 3, 4, 11 12, E8 y NiK-29298 se evaluaron en *Candida glabrata* en presencia y en ausencia de  $\text{Fe}^{3+}$  100  $\mu\text{M}$  (100 micromoles).

Los resultados se presentan en las siguientes Figuras 1, 2 y 3.

5 En todas las figuras, las líneas y los puntos representan el porcentaje de inhibición del crecimiento fúngico (en la ordenada) mediante la adición de diferentes concentraciones de agentes antifúngicos (en abscisas). Las líneas azules y los puntos son los experimentos llevados a cabo sin la complementación de hierro, mientras que las líneas rojas y los puntos representan los resultados de los experimentos llevados a cabo en presencia de  $\text{Fe}^{3+}$  100  $\mu\text{M}$ . Como es conocido por la técnica, el efecto del ciclopirox está completamente inhibido por la presencia de  $\text{Fe}^{3+}$  y la *Candida glabrata* es capaz de crecer normalmente (Figura 1). Por el contrario,  $\text{Fe}^{3+}$  no tiene efecto sobre la anfotericina, un agente antifúngico conocido en la técnica de tener un mecanismo de acción diferente de la de ciclopirox.

10 Todos los compuestos de la presente invención tienen un comportamiento similar al ciclopirox, es decir, su actividad antifúngica es completamente inhibida por la presencia de  $\text{Fe}^{3+}$  (Figura 2).

15 Al contrario, el compuesto E8, divulgado por la EP1669348A1, y el compuesto NiK-29298, con el andamio quinolona descrito en la EP1669348A1, a diferencia del ciclopirox y a diferencia de los compuestos de la presente invención, donde no se inhibe por la presencia de iones de  $\text{Fe}^{3+}$  en el medio de cultivo.

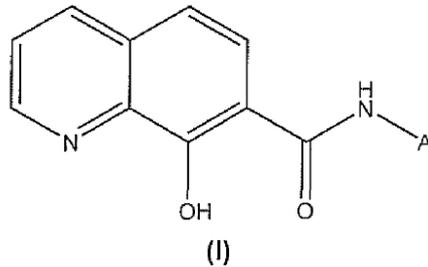
En conclusión, los compuestos divulgados en la EP1669348A1 tienen un estrecho espectro de acción, limitado a las levaduras, mientras que no muestran actividad antifúngica contra dermatofitos o mohos. Por otra parte su mecanismo de acción es independiente de la quelación de hierro.

20 Al contrario, los compuestos de la presente invención son superiores a los divulgados en la EP1669348A1, en que tienen una potente actividad antifúngica con un amplio espectro de acción, extendido a levaduras, dermatofitos y mohos. Esta característica hace su eficacia predecible en una variedad de infecciones fúngicas, incluyendo la piel, cuero cabelludo, infecciones de las uñas, además infecciones vaginales, boca e intestino, finalmente oído, pulmonar, ocular y otras infecciones sistémicas. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son superiores a los divulgados en la EP1669348A1, en que su mecanismo de acción es la quelación de hierro, un mecanismo conocido en la técnica para evitar el desarrollo de la resistencia en las células fúngicas.

25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos



para uso como un agente antifúngico;

5 en donde A es:

- - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- X<sub>1</sub>,
- - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub> cicloalquilo,
- - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- W- X<sub>2</sub>,
- - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- W- CH<sub>2</sub>- X<sub>1</sub>, o

10 • - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- CHR<sub>9</sub>- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- X<sub>1</sub>;

en donde X<sub>1</sub> es:

- -arilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres R<sub>4</sub>,
- -heterociclo, opcionalmente sustituido por uno o dos R<sub>5</sub>,
- -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo,

15 • - CH (OH)- fenilo,

- -S-fenilo,
- -NHSO<sub>2</sub>- fenilo,
- -CN,
- -OH,

20 • -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, o

- - 4- ciano- 2, 3, 4, 5- tetrafluoro- fenilo;

en donde X<sub>2</sub> es:

- -arilo,
- -heterociclo,

25 • -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo,

- - CH (OH)- fenilo, o
- -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo;

en donde W es:

- -NH-,

30 • -O-, u

• -S-;

en donde arilo es:

• fenilo,

• naftilo,

5 • bifenilo,

• tetrahidro-naftilo, o

• fluorofenilo;

10 en donde heterociclo es un anillo de 5-, 6- o 7- miembros saturado o insaturado que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo consistente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado a un anillo de benceno u otro heterocíclico;

en donde **-cicloalquilo** es un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado que incluye cualquier grupo bicíclico en el que el anillo de más arriba está conectado a un benceno, heterocíclico u otro anillo de hidrocarburo;

en donde **R<sub>g</sub>** es:

15 • -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo,

• -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo,

• -C(O)R<sub>11</sub>,

• -C(O)NHR<sub>11</sub>,

• -C(OH)R<sub>11</sub>,

20 • -CH<sub>2</sub>OH,

• -CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, o

• -arilo;

en donde **R<sub>11</sub>** es:

• -H,

25 • -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo,

• -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>X<sub>1</sub>, o

• -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub> cicloalquilo;

en donde **R<sub>4</sub>** es:

• -F,

30 • -Cl,

• -Br,

• -I,

• -NO<sub>2</sub>,

• -CF<sub>3</sub>,

35 • -CN,

• -CH<sub>2</sub>OH

• -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

• -W-R<sub>10</sub>

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- arilo,
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- heterociclo,
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub> cicloalquilo
  - SO<sub>2</sub>- NH- heterociclo,
- 5
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>,
  - (SO<sub>2</sub>)- NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>,
  - (C=O)- NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, o
  - (N- C=O)- NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;
- en donde R<sub>5</sub> es:
- 10
- -H,
  - -F,
  - -Cl,
  - -Br,
  - -CF<sub>3</sub>,
- 15
- -W-R<sub>10</sub>,
  - -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- arilo,
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- heterociclo, o
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub> cicloalquilo;
- 20
- en donde R<sub>10</sub> es:
- -H,
  - -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- arilo
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- heterociclo,
- 25
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub> cicloalquilo, o
  - CH (R<sub>12</sub>) R<sub>13</sub>;
- en donde R<sub>12</sub> es:
- -H,
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>- C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo,
- 30
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- fenilo,
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- heterociclo,
  - -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,
  - C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub> alquilo NH- COOCH<sub>2</sub>- bencilo, o
  - C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub> alquilo- S- CH<sub>3</sub>;
- 35
- en donde R<sub>13</sub> es:
- NH- CO<sub>2</sub>C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

- -CN,
- -COOH, o
- -CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>;

en donde **R<sub>14</sub>** y **R<sub>15</sub>**, independientemente uno de otro, son seleccionados de:

- 5
- -H,
  - -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,
  - - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- arilo,
  - - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- cicloalquilo,
  - - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- heterociclo,
- 10
- - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- W- R<sub>10</sub>,
  - - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- CN,
- tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heteromonociclo opcionalmente sustituido de 5 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o
- 15
- tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heteromonociclo sustituido de 5- a 8- miembros el cual está fusionado a uno o dos anillos saturados o insaturados opcionalmente sustituidos o a otros heterociclos opcionalmente sustituidos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;
- en donde **m** es un entero de 0 a 6.
- 20
2. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **A** es- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- X<sub>1</sub>.
3. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **m** es un entero de 0 a 1.
4. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **X<sub>1</sub>** es
- -arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos R<sub>4</sub>,
  - -heterociclo, opcionalmente sustituido por uno o dos R<sub>5</sub>, o
- 25
- -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo.
5. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **R<sub>4</sub>** es
- -Cl,
  - -Br,
  - -CF<sub>3</sub>,
- 30
- -W-R<sub>10</sub>, o
  - - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>.
6. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **W** es oxígeno.
7. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **R<sub>10</sub>** es
- -H, o
- 35
- -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.
8. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **R<sub>14</sub>** y **R<sub>15</sub>**, independientemente uno de otro, son
- -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o

• tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heteromonociclo opcionalmente sustituido de 5- a 8- miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre.

9. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **arilo** es fenilo.

5 10. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde **A** es-  $(\text{CH}_2)_m\text{-X}_1$

en donde **X<sub>1</sub>** es:

- - arilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres **R<sub>4</sub>**,
- -heterociclo, opcionalmente sustituido por uno o dos **R<sub>5</sub>**, o

10 • -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo

en donde **R<sub>4</sub>** es

- -Cl,
- -Br,
- -CF<sub>3</sub>,

15 • -W-R<sub>10</sub>, o

• -  $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_{14}\text{R}_{15}$ .

en donde **R<sub>5</sub>** es -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo

en donde **R<sub>10</sub>** es

• -H, o

20 • -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo

en donde **R<sub>14</sub>** y **R<sub>15</sub>** son -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

en donde **W** es oxígeno

en donde **m** es un entero de 0 a 1.

25 11. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **heterociclo** es 2, 3- dihidrobenzo [b] [1, 4] dioxina, piridina, tiofeno, triazol, tiazol, isoxazol, benzotiazol, pirazina, imidazol o furano.

12. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:

8- Hidroxi- N- (tiofen- 2- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (ciclohexilmetil) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- bencilo- quinolina- 7- carboxamida

30 8- Hidroxi- N- (4- clorobencilo) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (4- metoxifenilo) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (4- (trifluorometil) bencilo) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- fenilo- quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (2- hidroxibencilo) quinolina- 7- carboxamida

35 8- Hidroxi- N- (furan- 2- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida

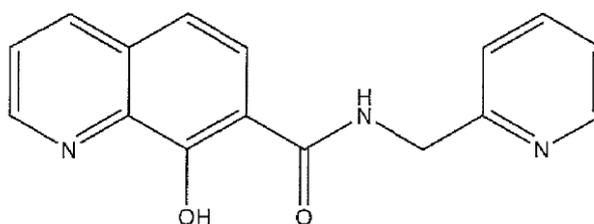
8- Hidroxi- N- (piridin- 3- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (4- metoxibencilo) quinolina- 7- carboxamida

8- Hidroxi- N- (4- bromobencilo) quinolina- 7- carboxamida

- 8- Hidroxi- N- (1, 1- dioxidotetrahidrotien- 3- il) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- (4- (dimetilamino) bencilo) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- (tetrahydro- 2H- piran- 4- il) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- (4- morfolinofenilo) quinolina- 7- carboxamida
- 5 8- Hidroxi- N- (4- (1H- 1, 2, 4- triazol- 1- il) fenilo) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- (tiazol- 2- il) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- (2, 3- dihidrobenzo [b] [1, 4] dioxin- 6- il) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- (4- morfolinobencilo) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- ((5- metilsoxazol- 3- il) metilo) quinolina- 7- carboxamida
- 10 8- Hidroxi- N- ((4- metiltiazol- 2- il) metilo) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- (isoxazol- 3- il) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- (benzo [d] tiazol- 2- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- ((5- metilpirazin- 2- il) metilo) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- ((1- metilo- 1H- imidazol- 2- il) metilo) quinolina- 7- carboxamida
- 15 8- Hidroxi- N- ((4- feniltiazol- 2- il) metilo) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- (piridin- 4- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida
- 8- Hidroxi- N- (piridin- 2- ilmetil) quinolina- 7- carboxamida

13. Un compuesto de fórmula



- 20 **14.** Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones fúngicas.
- 15.** Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha infección fúngica es de *Tricophyton Rubrum*, *Tricophyton Mentagrophytes*, *Aspergillus Niger*, *Scopulariopsis Brevicaulis* o *Candida*, tal como *Candida Albicans* o *Candida Glabrata*.
- 25 **16.** Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha infección fúngica es de dermatofitos y/o hongos, preferiblemente de *Tricophyton Rubrum*, *Tricophyton Mentagrophytes*, *Aspergillus Niger* y/o *Scopulariopsis Brevicaulis*.
- 17.** Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha infección fúngica no es de levaduras, preferiblemente no de *Candida*.
- 30 **18.** Compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde el receptor de dicho tratamiento y/o prevención es un mamífero.
- 19.** Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el receptor de dicho tratamiento y/o prevención es un humano.

Figura 1

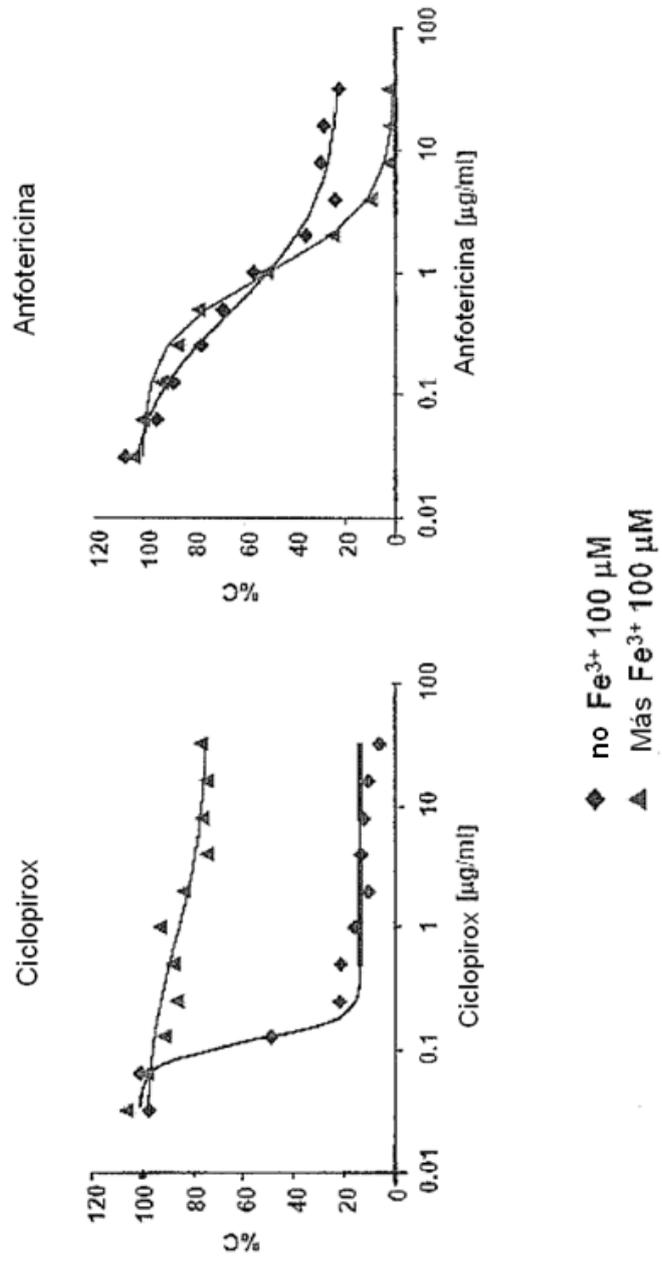


FIGURA 2

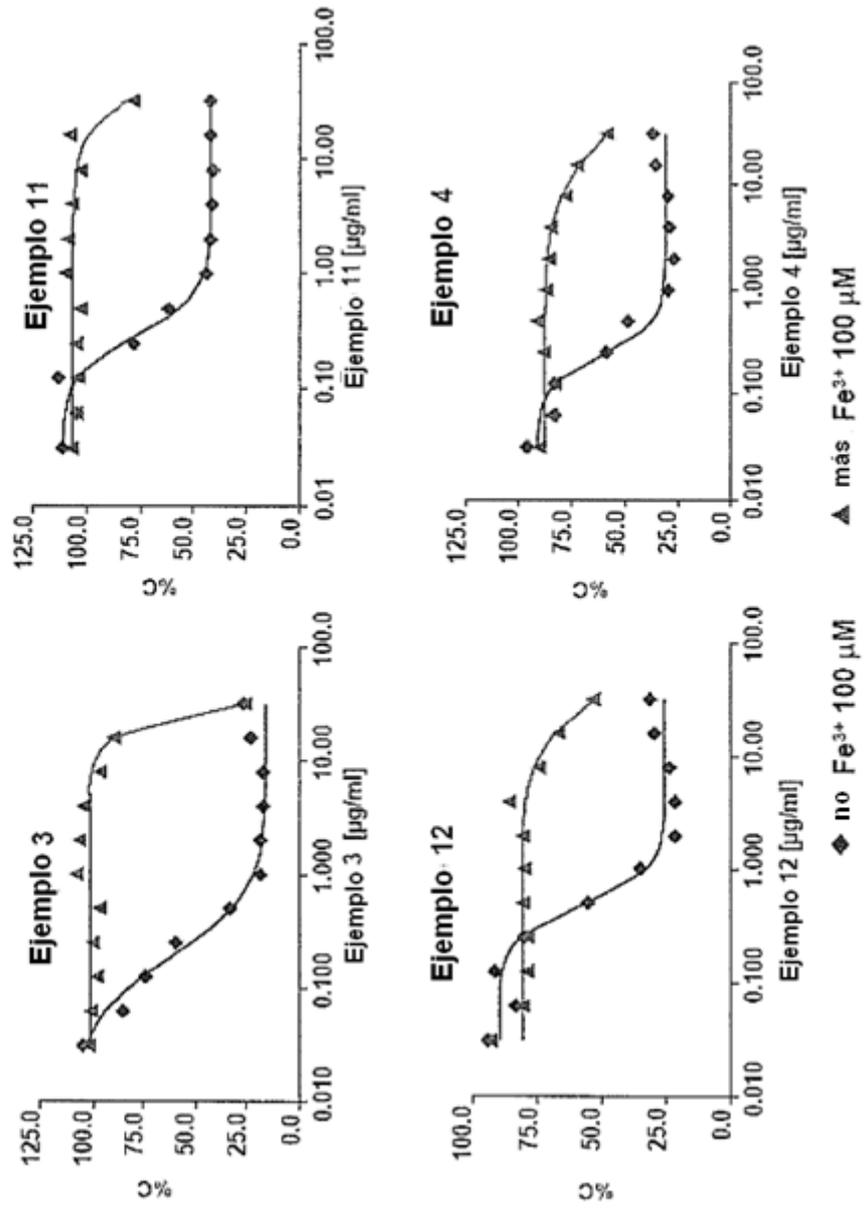


FIGURA 3

