

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 924**

51 Int. Cl.:

C07D 215/227 (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01) **A61P 31/00** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2006 E 06777972 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 1912948**

54 Título: **Derivados de quinolina antibacterianos**

30 Prioridad:

28.07.2005 EP 05106962

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

28.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, J.E.G.;
LANÇOIS, D.F.A.;
PASQUIER, E.T.J.;
ANDRIES, K.J.L.M. y
KOUL, ANIL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 554 924 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina antibacterianos

La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinolina sustituidos, útiles para el tratamiento de enfermedades bacterianas provocadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* y *M. marinum*.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Mycobacterium tuberculosis es el agente causante de la tuberculosis (TB), una infección grave y potencialmente fatal con una amplia distribución mundial. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que más de 8 millones de personas contraen la tuberculosis cada año y 2 millones de personas mueren de tuberculosis cada año. En la última década, los casos de TB han crecido un 20% en todo el mundo con la mayor carga en las comunidades más empobrecidas. Si estas tendencias continúan, la incidencia de la TB se incrementará en un 41% en los próximos veinte años. Cincuenta años después de la introducción de una quimioterapia eficaz, la tuberculosis sigue siendo, después del SIDA, la principal causa infecciosa de mortalidad de adultos en el mundo. Complicando la TB epidémica se encuentra la creciente ola de cepas resistentes a múltiples fármacos, y la simbiosis letal con el VIH. Las personas que son VIH-positivas y están infectadas con TB tienen 30 veces más de probabilidades de desarrollar una TB activa que las personas que son VIH-negativas y la TB es la responsable de la muerte de uno de cada tres personas con VIH/SIDA en todo el mundo.

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

Existe una elevada necesidad médica de nuevos fármacos que mejoren el tratamiento actual permitiendo regímenes que faciliten el cumplimiento del paciente y el proveedor. Regímenes más cortos y los que requieren menos supervisión son la mejor manera de lograr esto. La mayor parte del beneficio del tratamiento se presenta en los primeros 2 meses, durante la fase intensiva, o bactericida, en la que cuatro medicamentos se administran juntos; la carga bacteriana se reduce considerablemente, y los pacientes se convierten en no infecciosos. Se requiere la fase de continuación de 4 a 6 meses, o de esterilización, para eliminar bacilos persistentes y reducir al mínimo el riesgo de recaída. Un fármaco esterilizante potente que acorte el tratamiento a 2 meses o menos sería muy beneficioso. Se necesitan también fármacos que faciliten el cumplimiento exigiendo una supervisión menos intensiva. Obviamente, un compuesto que reduce tanto la duración total del tratamiento como la frecuencia de administración del fármaco proporcionaría el mayor beneficio.

Para complicar la TB epidémica se encuentra el aumento de la incidencia de cepas resistentes a múltiples fármacos o MDR-TB. Hasta cuatro por ciento de todos los casos en todo el mundo se consideran MDR-TB - los resistentes a los fármacos más eficaces del patrón de cuatro fármacos, isoniazida y rifampina. La MDR-TB es letal cuando no se trata y no puede ser tratada de manera adecuada a través de la terapia estándar, de modo que el tratamiento requiere hasta 2 años de fármacos de "segunda línea". Estos fármacos son a menudo tóxicos, caros y marginalmente eficaces. En ausencia de una terapia eficaz, los pacientes con TB-MDR infecciosa continúan propagando la enfermedad, produciendo nuevas infecciones con cepas de MDR-TB. Existe una elevada necesidad médica de un nuevo fármaco con un nuevo mecanismo de acción, que sea capaz de demostrar actividad contra cepas resistentes a fármacos, en particular cepas MDR.

La expresión "resistente a fármacos" tal como se utiliza antes en esta memoria o en lo que sigue, es un término bien entendido por la persona experta en microbiología. Un *Mycobacterium* resistente a fármacos es un *Mycobacterium* que ya no es susceptible a al menos un fármaco previamente eficaz; que ha desarrollado la capacidad de resistir el ataque de los antibióticos por al menos un fármaco previamente eficaz. Una cepa resistente a los fármacos puede transmitir a su progenie esa capacidad de resistencia. Dicha resistencia puede ser debida a mutaciones genéticas aleatorias en la célula bacteriana que altera su sensibilidad a un solo fármaco o a diferentes fármacos.

La tuberculosis MDR es una forma específica de la tuberculosis resistente a los fármacos, debido a una bacteria resistente a al menos isoniazida y rifampicina (con o sin resistencia a otros fármacos), que son en la actualidad los

dos fármacos anti-TB más potentes. Por lo tanto, cada vez que se utilice en esta memoria anteriormente o en lo sucesivo "resistente a fármacos" incluye resistente a múltiples fármacos.

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

Los bacilos tuberculosos penetran en individuos sanos por inhalación; son fagocitados por los macrófagos alveolares de los pulmones.

20 Esto conduce a una potente respuesta inmune y a la formación de granulomas, que consisten en macrófagos infectados con *M. tuberculosis* rodeados por células T. Después de un período de 6-8 semanas, la respuesta inmune del huésped provoca la muerte de las células infectadas por necrosis y acumulación de material caseoso con determinados bacilos extracelulares, rodeados por macrófagos, células epitelioides y capas de tejido linfóide en la periferia. En el caso de individuos sanos, la mayoría de las micobacterias son exterminadas en estos ambientes, pero una pequeña proporción de bacilos todavía sobrevive y se cree que existen en un estado hipometabólico no-replicante y son tolerantes a la muerte por fármacos anti-TB tales como isoniazida. Estos bacilos pueden permanecer en los entornos fisiológicos alterados incluso durante la vida del individuo sin mostrar síntomas clínicos de la enfermedad. Sin embargo, en el 10% de los casos estos bacilos latentes pueden reactivarse para provocar la enfermedad. Una de las hipótesis sobre el desarrollo de estas bacterias persistentes es el entorno pato-fisiológico en lesiones humanas, a saber, una tensión de oxígeno reducida, limitación de nutrientes y pH ácido. Se ha postulado que estos factores hacen a estas bacterias fenotípicamente tolerantes a los principales fármacos antimicobacterianos.

Además de la gestión de la TB epidémica, existe el problema emergente de resistencia a los agentes antibióticos de primera línea. Algunos ejemplos importantes incluyen *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, enterococos resistentes a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, salmonellas multirresistentes.

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

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

45 La automedicación con agentes antimicrobianos es otro factor importante que contribuye a la resistencia. Agentes antimicrobianos auto-medicados pueden ser innecesarios, a menudo se dosifican inadecuadamente o 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 un curso completo, creando con ello un entorno ideal para que los microbios se adapten en lugar de ser exterminados.

Debido a la resistencia emergente a múltiples antibióticos, los médicos se enfrentan a infecciones para las cuales no existe una terapia eficaz. La morbilidad, mortalidad y los costos financieros de este tipo de infecciones imponen una carga creciente a los sistemas de atención de salud en todo el mundo.

5 Por lo tanto, existe una alta necesidad de nuevos compuestos para tratar infecciones bacterianas, infecciones micobacterianas, incluyendo especialmente infecciones por micobacterias resistentes a fármacos y latentes, y también otras infecciones bacterianas, especialmente las causadas por cepas bacterianas resistentes.

10 Los documentos WO 2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 y WO2005/075428 describen determinados derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra *Mycobacteria*, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. Un compuesto particular de estos derivados de quinolina sustituidos se describe en Science (2005), 307, 223-227.

Otras quinolinas sustituidas se describen en el documento US 5.965.572 (Estados Unidos de América) para el tratamiento de infecciones resistentes a antibióticos, y en el documento WO 00/34265 para inhibir el crecimiento de microorganismos bacterianos.

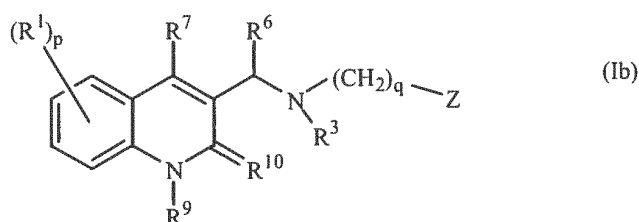
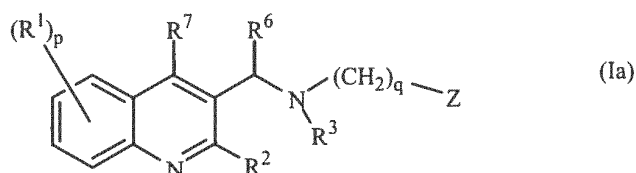
15 El propósito de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, en particular derivados de quinolina sustituidos, que tienen la propiedad de inhibir el crecimiento bacteriano, especialmente de micobacterias y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades micobacterianas, particularmente aquellas enfermedades provocadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis* (incluyendo la enfermedad latente e incluyendo cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos), *M. bovis*, *M. avium* y *M. marinum*. Los compuestos también son útiles en el tratamiento de otras infecciones bacterianas tal como se describe más adelante.

20 Los compuestos de acuerdo con la presente invención se caracterizan por la presencia de un átomo de nitrógeno terciario en la posición alfa en la cadena lateral unida a la posición 3 del núcleo de quinolina y, por lo tanto, tienen una estructura básica diferente a los derivados de quinolina descritos en el documento WO 2004/011436 arriba mencionado que tienen un átomo de carbono asimétrico en esta posición. Los compuestos de acuerdo con la presente invención, por tanto, tienen la ventaja de que son capaces de formar un menor número de enantiómeros que los compuestos en el documento WO 2004/011436.

25

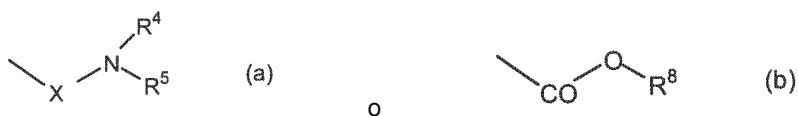
SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinolina sustituidos de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib):

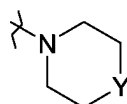


30 las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos o los N-óxidos de los mismos, en donde:

- p es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4;
 q es un número entero igual a 1, 2 ó 3;
 Z es un radical seleccionado de las fórmulas:



- 5 R¹ es ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, arilalquilo, di(aril)alquilo, arilo o Het;
 R² es hidrógeno, alquiloxi, arilo, ariloxi, hidroxilo, mercapto, alquiloalquilo, alquiltio, mono- o di(alquilo)amino, pirrolidino o un radical de fórmula



- 10 en donde Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo;
 R³ es alquilo, arilalquilo, arilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, Het o Het-alquilo;
 R⁴ y R⁵, cada uno independientemente, es hidrógeno; alquilo; alquiloalquilo; arilalquilo; Het-alquilo; mono- o di-alquilaminoalquilo; Het; o arilo; o
 15 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical seleccionado del grupo constituido por pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,4-diazacicloheptilo, 1-aza-4-oxacicloheptilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionándose independientemente cada uno de los sustituyentes de alquilo, haloalquilo, halo, arilalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o di-alquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, arilo, piridilo o pirimidinilo;
 20 R⁶ es arilo o Het;
 R⁷ es hidrógeno, halo, alquilo, arilo o Het;
 R⁸ es un radical hidrocarbonado, saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
 25 R⁹ es hidrógeno o alquilo;
 R¹⁰ es oxo; y
 X es -CH₂- o -CO-;
 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono fijados a un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada uno de los átomos de carbono puede estar opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alquiloxi u oxo;
 30 arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenafilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada uno de los sustituyentes independientemente entre hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o di-alquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, carboxilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono- o di-alquilaminocarbonilo;
 35 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o es un heterociclo bicíclico seleccionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando cada heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada uno de los sustituyentes de halo, hidroxilo, alquilo o alquiloxi;
 40 halo es un sustituyente seleccionado entre fluoro, cloro, bromo o yodo; y
 45 haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos halo.
- 50 A menos que se indique lo contrario, a los compuestos anteriores de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib), las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de

los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos o las formas de *N*-óxido de los mismos o profármacos de los mismos, se les alude en lo que sigue en esta memoria como los compuestos de acuerdo con la invención.

5 Los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (Ia) y (Ib) están interrelacionados en que, p. ej., un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ib), con R¹⁰ igual a oxo es el equivalente tautomérico de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia) con R² igual a hidroxilo (tautomería ceto enol).

En la definición de Het, que está destinado a incluir todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos, por ejemplo pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

10 El arilo o Het listados en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) (véase, por ejemplo, R³) tal como se mencionó aquí anteriormente o en lo sucesivo, puede estar fijado al resto de la molécula de fórmula (Ia) o (Ib) a través de cualquier carbono o heteroátomo del anillo según sea apropiado, si no se especifica lo contrario. Así, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.

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

15 Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se definen para comprender las formas de sales por adición de ácidos terapéuticamente activas y no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib). Dichas sales por adición de ácidos pueden obtenerse tratando la forma base de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido hidroalílico halogenado, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico y ácido pámico.

20

25 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) que contienen protones de carácter ácido también pueden ser convertidos en sus formas de sal por adición de bases no tóxicas terapéuticamente activas, mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, p. ej., las sales de benzatrina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

30 A la inversa, dichas formas de sales por adición de ácidos o bases se pueden convertir en las formas libres por tratamiento con una base o ácido apropiado.

La expresión sal por adición, tal como se utiliza en el marco de esta solicitud, comprende también los solvatos que son capaces de formar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib), así como las sales de los mismos. Estos solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

35 La expresión "amina cuaternaria", tal como se utiliza anteriormente en esta memoria, define las sales de amonio cuaternario que son capaces de formar los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y un agente de cuaternización apropiado tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo opcionalmente sustituido, haluro de arilalquilo, haluro de alquilcarbonilo, haluro de Arcarbonilo, haluro de Hetalquilo o haluro de Hetcarbonilo, p. ej., yoduro de metilo o yoduro de bencilo.

40 Preferiblemente, Het representa un heterociclo monocíclico seleccionado de furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; cada uno de los heterociclos monocíclicos y bicíclicos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionado entre el grupo de halo, alquilo y Ar. Preferiblemente, el agente de cuaternización es haluro de alquilo.

45 También se pueden utilizar otros reaccionantes con buenos grupos lábiles, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones conjugados farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. Preferiblemente, el ion conjugado es yodo. El ion conjugado de elección puede introducirse utilizando resinas de intercambio iónico.

50 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", tal como se utiliza anteriormente en esta memoria o en lo que sigue, define todas las formas estereoisómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), y sus *N*-óxidos, sales por adición o derivados fisiológicamente funcionales. Salvo que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos designa la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricamente posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura

molecular básica. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Compuestos que abarcan dobles enlaces pueden tener una configuración E (del alemán "entgegen") o Z (del alemán "zusammen") en dicho doble enlace. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son bien conocidos para una persona experta en la técnica.

5 Formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) pretenden, obviamente, quedar abarcadas dentro del alcance de esta invención.

10 Siguiendo las convenciones de la 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 la secuencia Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica utilizando descriptores relativos $[R^*,R^*]$ o $[R^*,S^*]$, en donde R^* se especifica siempre como el centro de referencia y $[R^*,R^*]$ indica centros con la misma quiralidad y $[R^*,S^*]$ indica centros de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral de numeración más baja en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el descriptor estéreo se especificaría como S- $[R^*,S^*]$.

15 Si se utilizan "α" y "β": la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillos más bajo, se encuentra siempre arbitrariamente en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de prioridad máxima en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos con relación a la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de referencia se denomina "α", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

20 Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente exenta, es decir, está asociada con menos de 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 10%, incluso más preferiblemente menos de 5%, aún más preferiblemente menos de 2% y más preferiblemente menos de 1% del o de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (αS, βR), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (αR, βS).

25 Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procesos de resolución conocidos. Los compuestos racémicos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) se pueden convertir en las formas de sal diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Debe entenderse que las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula (Ia) o de Fórmula (Ib) comprenden aquellos compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) en donde, p. ej., un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enol).

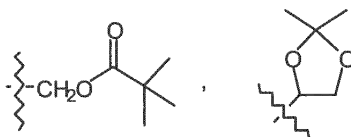
40 Las formas N-óxido de los presentes compuestos deben entenderse que comprenden los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en donde uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan al denominado N-óxido.

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

55 Se pueden preparar derivados de compuestos (habitualmente llamados "pro-fármacos") de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención, que se degradan *in vivo* para proporcionar los compuestos de acuerdo con la invención. Los pro-fármacos son habitualmente (pero no siempre) de menor potencia en el

receptor diana que los compuestos en los que se degradan. Los pro-fármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen su administración difícil o ineficiente. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser sólo escasamente soluble, puede ser transportado de manera deficiente a través del epitelio mucosal, o puede tener una semivida en plasma indeseablemente corta. Una discusión adicional sobre pro-fármacos puede encontrarse en Stella, V.J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, págs. 112-176, y Drugs, 1985, 29, págs. 455-473.

Formas de pro-fármacos de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención serán generalmente compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib), las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas *N*-óxido de los mismos, que tienen un grupo ácido que está esterificado o amidado. Se incluyen en este tipo de grupos ácidos esterificados grupos de la fórmula $-\text{COOR}^x$, en donde R^x es un alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:



Los grupos amidados incluyen grupos de la fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, en donde 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.

Los compuestos de acuerdo con la invención que tienen un grupo amino pueden derivatizarse con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con cinética de primer orden en disolución acuosa.

Preferiblemente, alquilo es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, seleccionado de metilo, etilo, propilo o butilo; o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, seleccionado de ciclopropilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con ciano. O alquilo es alquilo C_{1-6} . Alquilo C_{1-6} es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo. Un subgrupo preferido de alquilo C_{1-6} es alquilo C_{1-4} , que representa un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo.

Preferiblemente, arilo es naftilo o fenilo, más preferiblemente fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, por ejemplo cloro; alquilo, por ejemplo metilo; o alquilo, por ejemplo metilo.

Preferiblemente, Het es furanilo, piridilo, piridinilo, quinolinilo o benzofuranilo.

Preferiblemente, halo es bromo, fluoro o cloro.

Preferiblemente haloalquilo es trifluorometilo.

Los compuestos de fórmula (Ia) se prefieren generalmente.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde R^1 es halo, arilo, alquilo o alquilo; o en donde R^1 es halo, ciano, alquilo o Het. Más preferiblemente, R^1 es halo. Lo más preferiblemente, R^1 es bromo.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde p es igual a cero o 1.

Para los compuestos de fórmula (Ia), preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o cualquier subgrupo del mismo tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde R^2 es alquilo, arilo, arilo o Het, en particular alquilo, arilo, arilo o pirrolidino. Más preferiblemente, R^2 es alquilo o arilo. Lo más preferiblemente, R^2 es metilo o fenilo.

Para los compuestos de fórmula (Ib), preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) o a cualquier subgrupo del mismo tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde R⁹ es alquilo y R¹⁰ es oxo.

5 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde R³ es alquilo, arilalquilo, arilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, o Het-alquilo, por ejemplo, furanilo, piridilo o quinolinilalquilo, más preferiblemente Het-metilo, lo más preferentemente furanilo, piridilo o quinolinil-metilo.

10 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde q es igual a 1 ó 2. Más preferiblemente, q es igual a 1.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde Het en la definición de sustituyente R⁴ o R⁵ es piridinilo o benzofuranilo.

15 Para los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), en la que Z es un radical de fórmula (a), preferiblemente la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, lo más preferiblemente metilo.

20 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una forma de realización preferible, en donde R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical seleccionado de pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1-aza-4-oxacicloheptilo, 1,4-diazacicloheptilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, más preferiblemente un sustituyente, seleccionados de alquilo, arilalquilo, arilo, piridilo o pirimidinilo.

25 Para los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib) en donde Z es un radical de fórmula (b), preferiblemente la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde R⁸ es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo.

30 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde R⁶ es fenilo o Het, por ejemplo, benzofuranilo o piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo o alquilo.

35 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde R⁷ es hidrógeno o halo, por ejemplo cloro.

40 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado aquí anteriormente como una realización preferible, en donde R⁹ es alquilo, más preferiblemente alquilo C₁₋₆, p. ej., metilo.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde Z es un radical de fórmula (a).

45 Preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o a cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria como una realización preferible, en donde Z es un radical de fórmula (b).

50 Un grupo preferido de compuestos son aquellos compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia), las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos o las formas de N-óxido de los mismos, en que p es 0 ó 1; R² es alquiloxi, arilo, ariloxi o Het; R³ es alquilo, arilalquilo, arilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, o Het-alquilo; q es igual a 1 ó 2; R⁴ y R⁵, cada uno independientemente, es hidrógeno; alquilo; alquiloxialquilo; arilalquilo; Het-alquilo; mono- o di-alquilaminoalquilo; Het; o arilo; o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de

5 nitrógeno al que están unidos, forman un radical seleccionado de pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1-aza-4-oxacicloheptilo; 1,4-diazacicloheptilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, más preferiblemente un sustituyente seleccionado entre alquilo, arilalquilo, arilo, piridilo o pirimidinilo; R⁶ es fenilo o Het; R⁷ es hidrógeno o halo; R⁸ es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R⁹ es alquilo; R¹⁰ es oxo.

10 Un grupo especialmente preferido de compuestos son aquellos compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia), las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos o las formas de *N*-óxido de los mismos, en que p es 0 ó 1; R¹ es halo, especialmente bromo, o alquilo, especialmente metilo, preferiblemente en la posición 6; R² es alquilo especialmente metiloxi, o arilo, especialmente fenilo; R³ es arilo, especialmente fenilo, arilalquilo, especialmente bencilo o Het-alquilo, especialmente quinolina-5-ilmetilo; q es 1; R⁴ y R⁵ son cada uno, independientemente, alquilo, especialmente metilo, etilo o isopropilo, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical 4-tiomorfolino, piperidino o piperazino sustituido con alquilo, especialmente metilo, en la posición 4, o con arilalquilo, especialmente bencilo; R⁶ es arilo, especialmente fenilo opcionalmente sustituido con un halo, especialmente fluoro, preferiblemente en la posición 2, o R⁶ es benzofuranilo; R⁷ es hidrógeno; y R⁸ es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente etilo.

20 Otro grupo especialmente preferido de compuestos a causa de su actividad contra micobacterias son los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia), las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos, las formas de *N*-óxido de los mismos, en la que p es 1; Z es un radical de fórmula (a); R¹ es bromo, o metilo, preferiblemente en la posición 6; R² es metiloxi, o fenilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con metiloxi, o bencilo; q es 1; R⁴ y R⁵, cada uno, son metilo, etilo o isopropilo, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical 4-tiomorfolino, un radical piperidino radical sustituido con metilo en la posición 4 o un radical piperazino sustituido con bencilo en la posición 4; R⁶ es fenilo o benzofuranilo; y R⁷ es hidrógeno.

30 Un grupo adicional especialmente preferido de compuestos debido a su actividad contra bacterias distintas de las micobacterias son los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia), las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos, las formas de *N*-óxido de los mismos, en la que p es 0 ó 1; R¹ es bromo, o metilo, preferiblemente en la posición 6; R² es metiloxi, o fenilo; R³ es fenilo, bencilo o quinolina-5-ilmetilo; q es 1; R⁴ y R⁵, cada uno, son metilo, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical piperazino sustituido con metilo en la posición 4; R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con un fluoro en la posición 2; R⁷ es hidrógeno; y R⁸ es etilo.

40 Lo más preferiblemente, para la actividad contra no micobacterias, el compuesto se selecciona de: 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-*N*-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida; *N*-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-*N,N'*-dimetil-*N*-feniletano-1,2-diamina; *N*-bencil-*N*-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina; 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona; 2-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-quinolin-5-ilmetil-amino}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona; 2-{bencil-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona; *N*-bencil-*N*-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-(2-fluoro-fenil)-metil]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina; éster etílico del ácido {bencil-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-acético; y 45 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-piperidin-1-il-etanona; y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos o las formas de *N*-óxido de los mismos.

50 Lo más preferiblemente, para la actividad contra no micobacterias, el compuesto se selecciona de: 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-etanona; *N*-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-*N*-(2-metoxi-fenil)-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina; 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-*N,N*-dimetilacetamida; *N*-bencil-*N*-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina; 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperidin-1-il)-etanona; 55 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-*N,N*-dietilacetamida; 2-{bencil-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-*N,N*-dimetilacetamida; 2-[(benzofuran-2-il)-(2-fenil-quinolin-3-il)-metil]-bencil-amino}-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida;

2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-tiomorfolin-4-il-etanona; y
 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida;
 y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de
 los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos o
 las formas de *N*-óxido de los mismos.

Farmacología

Los compuestos de acuerdo con la invención han demostrado, sorprendentemente, ser adecuados para el
 tratamiento de enfermedades bacterianas, incluyendo especialmente enfermedades micobacterianas, en particular
 aquellas enfermedades provocadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*
 (incluyendo la forma latente y resistente a fármacos de la misma), *M. bovis*, *M. avium* y *M. marinum*. La presente
 invención también se refiere a compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) según se define anteriormente en esta
 memoria, las sales por adición de ácidos o de bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas
 cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas, las
 formas de *N*-óxido de los mismos y los pro-fármacos de los mismos, para uso como un medicamento.

Además, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o de Fórmula (Ib), de las
 sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, de las aminas cuaternarias de los
 mismos, de las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, de las formas tautoméricas de los mismos y
 de las formas de *N*-óxido de los mismos, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas de los mismos
 según se describe en lo que sigue, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad
 bacteriana, incluida una enfermedad micobacteriana.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) para uso en el
 tratamiento de una enfermedad bacteriana, incluyendo una enfermedad micobacteriana, así como a un uso de este
 tipo en un método que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o
 composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

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

Los presentes compuestos tienen actividad bactericida o bacteriostática.

Ejemplos de bacterias aerobias y anaerobias gram-positivas y gram-negativas incluyen estafilococos, por ejemplo *S.*
aureus; enterococos, por ejemplo *E. faecalis*; estreptococos, por ejemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*;
 bacilos, por ejemplo *Bacillus subtilis*; Listeria, por ejemplo *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, por ejemplo *H.*
influenza; Moraxella, por ejemplo *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*; y
 Escherichia, por ejemplo *E. coli*. Patógenos gram-positivos, por ejemplo estafilococos, enterococos y estreptococos
 son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son tanto difíciles de tratar como
 difíciles de erradicar de, por ejemplo, un entorno hospitalario una vez establecidos. Ejemplos de cepas de este tipo
 son *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos coagulasa-negativos resistentes a
 meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Enterococcus faecium* múltiple resistente.

Los compuestos de la presente invención también muestran 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 meticilina (MRSA) y
Streptococcus pneumoniae.

En particular, los compuestos de la presente invención son activos sobre aquellas bacterias cuya viabilidad depende
 del funcionamiento apropiado de F1F0 ATP sintasa. Sin estar ligado a teoría alguna, se enseña que la actividad de
 los presentes compuestos reside 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, lo
 que conduce al exterminio de las bacterias por el agotamiento de los niveles de ATP celulares de las bacterias.

Las infecciones bacterianas que pueden ser tratadas mediante 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 los dientes, las encías y la mucosa, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genito-urinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de los huesos y las articulaciones, infecciones de la piel y la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de la cirugía, y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos tales como pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer, o pacientes de trasplante de órganos.

Siempre que se utilice en esta memoria anteriormente o en lo que sigue, que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana se entiende que los compuestos pueden tratar una infección con una o más cepas bacterianas.

Siempre que se utilice en esta memoria anteriormente o en lo que sigue, que la infección bacteriana es distinta de la infección por micobacterias, se entiende que la infección bacteriana es distinta de una infección con una o más micobacterias.

La invención también se refiere a una composición que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal por adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un soporte farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o soportes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el soporte comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar disoluciones inyectables, en las que el soporte comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos, agentes de suspensión apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida.

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 del ingrediente activo, y de 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,9% en peso de un soporte farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en la composición total.

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos. La dosis diaria del compuesto de acuerdo con la invención, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana indicada. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios cuando el compuesto de acuerdo con la invención se administra a una dosis diaria que no exceda de 1 gramo, por ejemplo, en el intervalo de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

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

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

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

- 5 La presente invención también se refiere al uso de una combinación o composición farmacéutica tal como se definió anteriormente para el tratamiento de una infección bacteriana.

Una composición farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de acuerdo con la invención, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, también está comprendida por la presente invención.

- 10 La relación ponderal de (a) el compuesto de acuerdo con la invención y (b) el o los otros agentes antibacterianos cuando se administra como una combinación puede ser determinada por la persona experta en la técnica. Dicha relación y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del o de los otros agentes antibacterianos utilizados, de la afección particular a tratar, de la gravedad de la afección a tratar, de la edad, peso, sexo, dieta, tiempo de administración y el estado físico general del paciente particular, del modo de administración así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

- 20 Los compuestos de acuerdo con la invención 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 ser administrados simultáneamente, por separado o secuencialmente. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de acuerdo con la invención, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

- 25 Los otros agentes antibacterianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (Ia) o de Fórmula (Ib) son agentes antibacterianos conocidos en la técnica. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo de β -lactama tales como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemos, ácidos clavulánicos, penems, carbapenems, nocardinas, monobactamas; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglucósidos; 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 enlaces lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, endurecidinas, micamicina, neocarzinostatina, 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.

- Antibióticos específicos que pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (Ia) o de Fórmula (Ib) son, por ejemplo, bencilpenicilina (potasio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potasio), feneticilina potasio, propicilina, carbenicilina (disódica, fenil sodio, indanil sodio), sulbencilina, ticarcilina disódica, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hecetilina, sulbactam sódico, hidrocloreto de talampicilina, hidrocloreto de bacampicilina, pivmecillinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxilo, cefradina, cefroxadina, cefapirina sódica, cefalotina sódica, cefacetil sódico, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona sódica, cefamandol, hidrocloreto de vefotiam, cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, hidrocloreto de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetán, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, hidrocloreto de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, hidrocloreto de daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomina, dihidroestreptomina, destomycin A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, hidrocloreto de espectinomina, sulfato de astromicina, validamicina, kasugamicina, polioxina, blastidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, kitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanosulfonato sódico, enramicina, mikamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, hidrocloreto de

palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

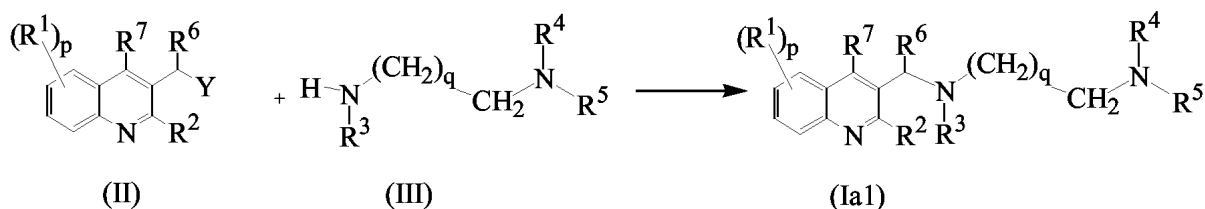
Otros agentes micobacterianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son, por ejemplo, rifampicina (= rifampina); isoniazida; pirazinamida; amikacina; etionamida; moxifloxacina; etambutol; estreptomina; ácido para-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas tales como, por ejemplo, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrólidos tales como, por ejemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina.

PREPARACIÓN GENERAL

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por la persona experta.

Compuestos de fórmula (Ia), en la que Z es un radical de fórmula (a) en la que X es -CH₂-, representados por la fórmula (Ia1) que figura a continuación se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema de Reacción 1 que figura a continuación:

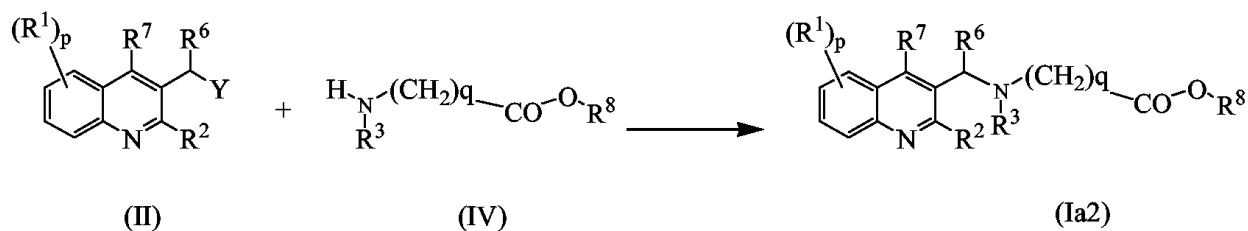
Esquema 1



(en la que Y es un grupo lábil tal como bromo, cloro, hidroxilo, p-toluenosulfoniloxi o metanosulfoniloxi). Cuando Y es bromo, la reacción se efectúa generalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, Et₃N en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o diglima. Cuando Y es hidroxilo, la reacción se efectúa generalmente en presencia de P(Ph)₃ y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (Ia), en la que Z es un radical de fórmula (b), representado por la fórmula (Ia2) que figura a continuación, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) de acuerdo con el Esquema de Reacción 2 que figura a continuación:

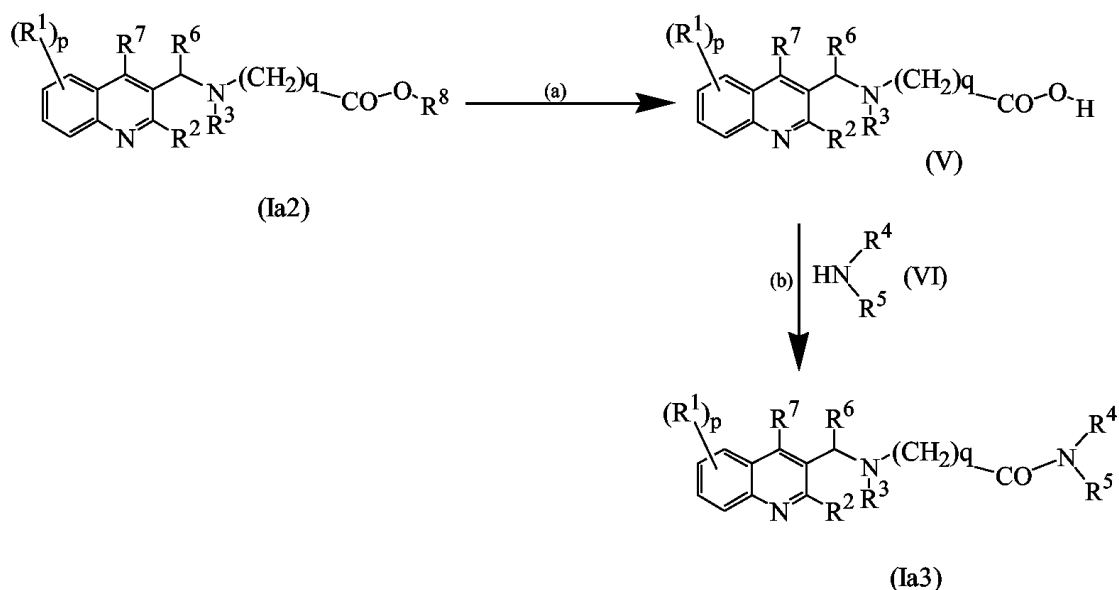
Esquema 2



La reacción se puede efectuar bajo condiciones análogas a las descritas para la reacción en el Esquema 1 anterior.

Los compuestos de fórmula (Ia2) se pueden convertir en compuestos intermedios de fórmula (V) que subsiguientemente se pueden hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (VI) y se pueden convertir en compuestos de fórmula (Ia), en la que Z es un radical de fórmula (a), en la que X es -CO-, representado por la fórmula (Ia3) que figura a continuación, tal como se describe en el Esquema de reacción 3 que figura a continuación:

Esquema 3

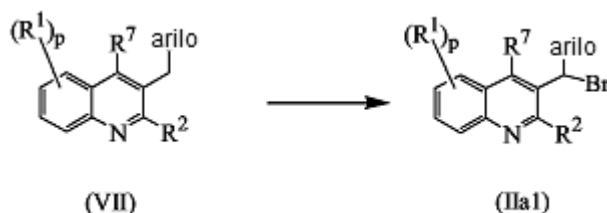


5 En la etapa (a) el compuesto de fórmula (Ia2) se puede hidrolizar, por ejemplo mediante tratamiento con hidróxido de litio acuoso en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano. En la etapa (b) el compuesto intermedio de fórmula (V) se hace reaccionar con un compuesto de amina de fórmula (VI), por ejemplo en presencia de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente adecuado tal como diclorometano y/o tetrahidrofurano.

El compuesto intermedio de fórmula (II), en la que R⁶ es arilo e Y es bromo, representado por la fórmula (IIa1) que figura a continuación, se pueden preparar por bromación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con el Esquema de Reacción 4a que figura a continuación:

10

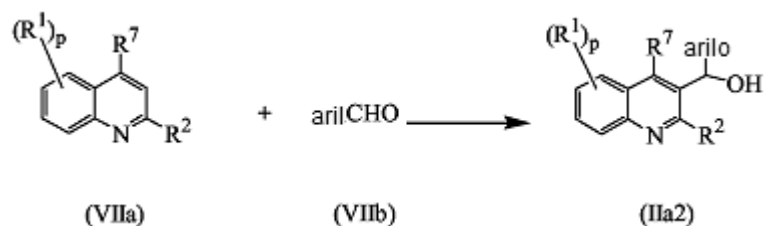
Esquema 4a



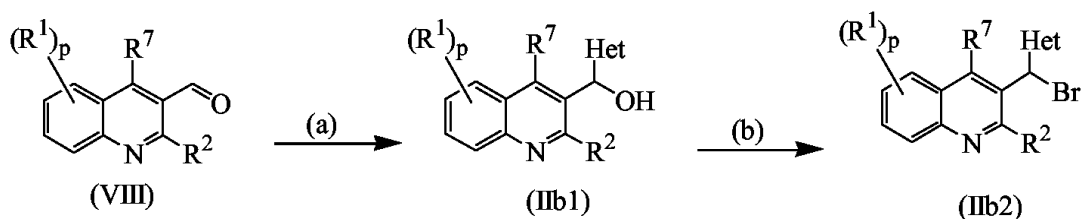
La bromación del compuesto de fórmula (VII) se puede efectuar, por ejemplo, mediante tratamiento con *N*-bromosuccinimida (NBS) y peróxido de dibenzoilo en un disolvente adecuado tal como tetracloruro de carbono. El compuesto correspondiente de fórmula (II), en la que Y es cloro, se pueden preparar de una manera análoga.

15 El compuesto intermedio de fórmula (II), en la que R⁶ es arilo e Y es hidroxilo, representado por la fórmula (IIa2) que figura a continuación, se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula (VIIa) con un compuesto de fórmula (VIIb) de conformidad con el Esquema de reacción 4b que figura a continuación:

Esquema 4b

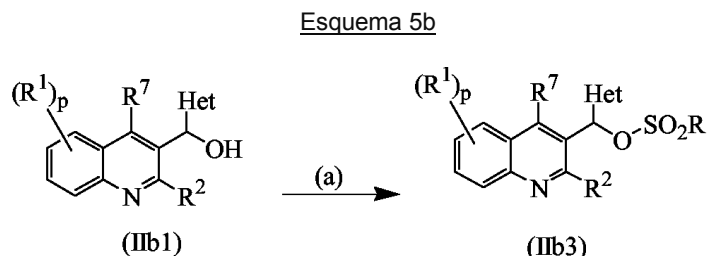


El compuesto intermedio de fórmula (II), en la que R⁶ es Het e Y es hidroxilo o bromo, representado respectivamente por las fórmulas (IIb1) y (IIb2) que figuran a continuación, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 5a que figura a continuación:



En la etapa (a) un compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con un compuesto HetH, por ejemplo utilizando n-butil-litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o Et₂O, para efectuar la introducción del radical Het. En la etapa (b) la conversión del radical hidroxilo en el radical bromo puede efectuarse, por ejemplo, por tratamiento del compuesto de fórmula (IIb1) con un agente de bromación tal como tribromuro de fósforo o ácido bromhídrico acuoso, en un disolvente adecuado tal como diclorometano. El compuesto correspondiente de fórmula (II) en la que Y es cloro, se puede preparar de una manera análoga.

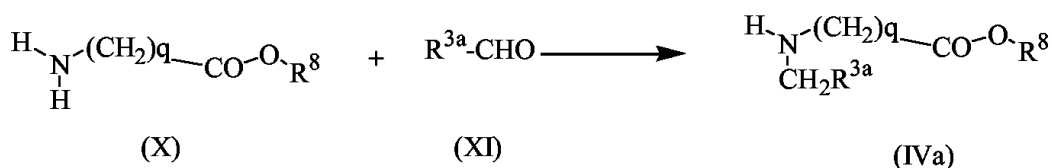
El compuesto intermedio de fórmula (II), en que R⁶ es Het e Y es p-toluensulfoniloxi o metanosulfoniloxi, representada a continuación por RSO₂O, dicho compuesto intermedio representado por la fórmula (IIb3) que figura a continuación, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 5b que figura a continuación:



La conversión del radical hidroxilo en el radical éster mesilato o tosilato puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto (IIb1) con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo, respectivamente, en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

El compuesto intermedio de fórmula (IV), en la que R³ es arilmétilo o Het-métilo, representado por la fórmula (IVa) que figura a continuación, en que R^{3a} es arilo o Het, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI) de acuerdo con el Esquema de Reacción 6 que figura a continuación:

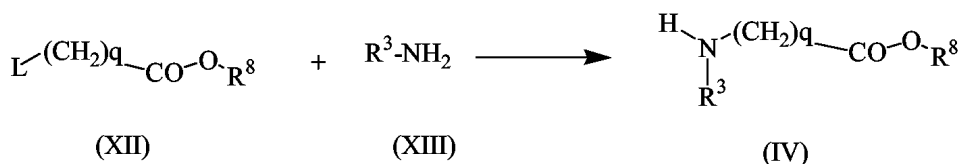
Esquema 6



La reacción del compuesto de fórmula (X) con el compuesto de fórmula (XI) se efectúa generalmente utilizando cianoborohidruro de sodio en presencia de un ácido tal como ácido acético, y en un disolvente adecuado tal como metanol

- 5 Alternativamente, el compuesto intermedio de fórmula (IV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII) de acuerdo con el Esquema 7 que figura a continuación:

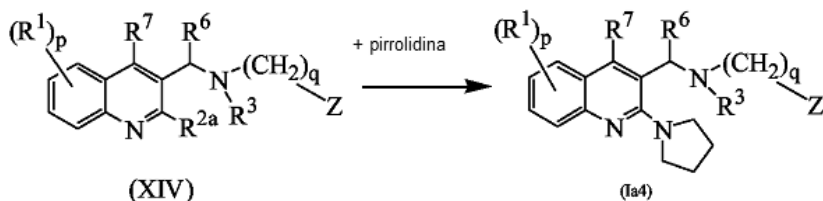
Esquema 7



- 10 En el compuesto de fórmula (XII) en el Esquema L anterior es un grupo lábil adecuado tal como cloro y la reacción se efectúa generalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o diglima.

Un compuesto de fórmula (Ia), en que R² es pirrolidino, representado por la fórmula (Ia4) que figura a continuación, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV), en que R^{2a} es halo, por ejemplo cloro, con pirrolidina de conformidad con el Esquema 8 que figura a continuación:

- 15 Esquema 8



Los materiales de partida de fórmula (XIV) se pueden preparar de una manera análoga a la descrita para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se muestra en el Esquema 1.

- 20 os compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es halo, por ejemplo bromo, se pueden convertir en compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que R¹ es alquilo, por ejemplo metilo, mediante tratamiento con un agente alquilante apropiado tal como CH₃B(OH)₂ o (CH₃)₄Sn, en presencia de Pd(PPh₃)₄ en un disolvente adecuado tal como tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME). De manera similar, compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es halo, por ejemplo bromo, se puede convertir en los correspondientes compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es piridilo, mediante tratamiento con 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina en presencia de Pd(PPh₃)₄ y una base tal como carbonato de sodio en un disolvente adecuado tal como DME.
- 25

Los compuestos de fórmula (Ib) se pueden preparar de una manera análoga a la descrita anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia).

Los compuestos de fórmula (Ia) o de fórmula (Ib) se pueden convertir en sus correspondientes *N*-óxidos de manera convencional, por ejemplo mediante tratamiento con ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

5 Es evidente que en lo que antecede y en las siguientes reacciones, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse ulteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Además, es evidente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica, pueden aislarse de su mezcla por técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa tal como HPLC preparativa. Típicamente, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) se pueden separar en sus formas isoméricas. Los siguientes ejemplos ilustran la
10 presente invención sin limitarse a los mismos.

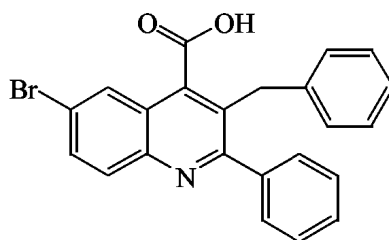
Parte Experimental

En lo que sigue, "DME" se define como 1,2-dimetoxietano, "NBS" se define como *N*-bromosuccinimida, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "THF" se define como tetrahidrofurano, "DIPE" se define como diisopropiléter, "BTEAC" se define como cloruro de benciltrietilamonio, "EDCI" se define como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida·HCl, "HOBT" se define como 1-hidroxibenzotriazol, "DIAD" se define como azodicarboxilato de diisopropilo y "polymerlab NCO" se define como poliestireno isocianato de metilo.
15

A. Preparación de los compuestos intermedios

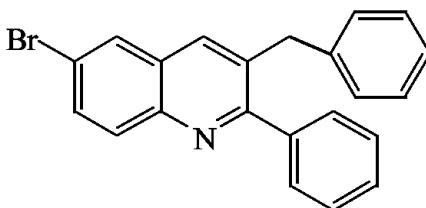
Ejemplo A1

a) Preparación del compuesto intermedio 1



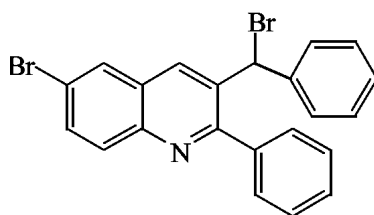
20 Una mezcla de 5-bromo-1*H*-indol-2,3-diona (0,066 mol) en NaOH 3*N* (150 ml) se agitó a 80°C durante 30 minutos y después se llevó a temperatura ambiente. Se añadió 1,3-difenil-1-propanona (0,066 mol) y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche, luego se enfrió y se acidificó a pH 5 con ácido acético. El precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O y éter diisopropílico y se secó. Rendimiento: 15 g de compuesto intermedio 1 (55%).

25 b) Preparación del compuesto intermedio 2



Una mezcla de compuesto intermedio 1 (15 g) en difenil-éter (150 ml) se agitó a 300°C durante la noche. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano: 100). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 3,0 g de compuesto intermedio 2 (22%).

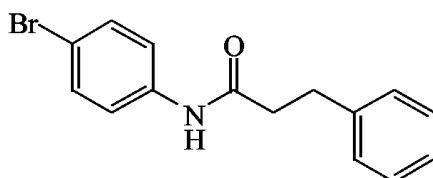
30 c) Preparación del compuesto intermedio 3



5 Una mezcla de compuesto intermedio 2 (0,0027 mol), 1-bromo-2,5-pirrolidinadiona (0,0027 mol) y peróxido de dibenzoilo (0,00005 mol) en CCl_4 (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora, luego se vertió en H_2O y se extrajeron con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1 g de compuesto intermedio 3 (80%).

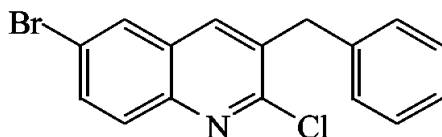
Ejemplo A2

a) Preparación del compuesto intermedio 4



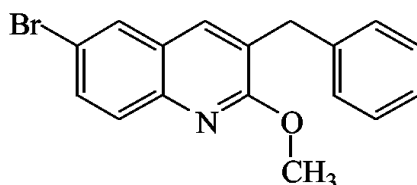
10 Se añadió cloruro de propanoilo benceno (0,488 mol) gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de 4-bromobencenammina (0,407 mol) en Et_3N (70 ml) y CH_2Cl_2 (700 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y NH_4OH concentrado y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en dietil-éter. El residuo (119,67 g) se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 1N. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 107,67 g de compuesto intermedio 4 (87%).

15 b) Preparación del compuesto intermedio 5



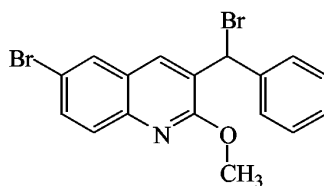
20 La reacción se llevó a cabo dos veces. Se añadió POCl_3 (1,225 mol) gota a gota a 10°C a DMF (0,525 mol). A continuación, se añadió el compuesto intermedio 4 (0,175 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a 80°C , se vertió en hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 77,62 g de compuesto intermedio 5 (67%).

c) Preparación del compuesto intermedio 6



25 Una mezcla de compuesto intermedio 5 (0,233 mol) en CH_3ONa al 30% en CH_3OH (222,32 ml) y CH_3OH (776 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante la noche, luego se vertió en hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 :ciclohexano 20/80 y luego 100:0; 20-45 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 25 g de compuesto intermedio 6 (33%).

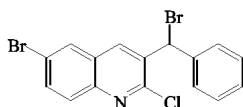
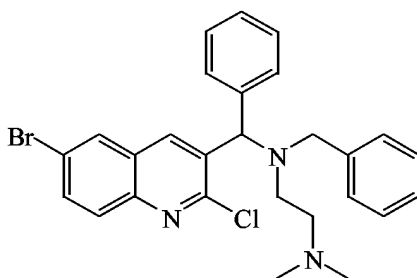
d) Preparación del compuesto intermedio 7



- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 6 (0,03 mol), 1-bromo-2,5-pirrolidinadiona (0,03 mol) y peróxido de dibenzoílo (0,1 g) en CCl₄ (100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se añadió K₂CO₃ al 10% y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 12,2 g de compuesto intermedio 7 (98%).

Ejemplo A3

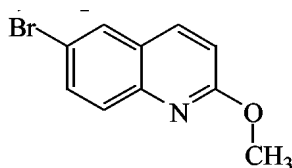
Preparación del compuesto intermedio 8



- 10 Una mezcla del compuesto intermedio (preparada de una manera análoga a A2.d) (0,0036 mol), 6-bromo-3-(bromo-fenil-metil)-2-cloro-quinolina (0,0036 mol) y K₂CO₃ (0,0036 mol) en CH₃CN (20 ml) se agitó a 80°C durante 12 horas. El disolvente se evaporó. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂/H₂O. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,3 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 70-200 μm). La fracción deseada se recogió y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,4 g de compuesto intermedio 8.

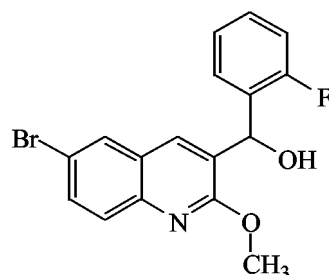
15 Ejemplo A4

a) Preparación del compuesto intermedio 9



- 20 Una mezcla de 6-bromo-2-cloroquinolina (0,06 mol) en CH₃ONa al 30% CH₃OH (70 ml) y CH₃OH (140 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante la noche, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (12,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ciclohexano 40/60; 15-35 μm). La fracción deseada se recogió y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 7,5 g de compuesto intermedio 9.

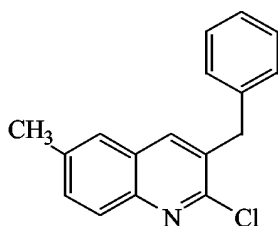
b) Preparación del compuesto intermedio 34



Se añadió *n*BuLi 1,6 M (0,03 mol) gota a gota a una temperatura entre -20°C y -10°C a una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,03 mol) en THF (90 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y después se enfrió a -70°C. Se añadió gota a gota una disolución del compuesto intermedio 9 (0,025 mol) en THF (39,6 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de 2-fluorobenzaldehído (0,03 mol) en THF (11,1 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas y 30 minutos, a continuación se llevó a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 9,96 g. Esta fracción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente: ciclohexano/CH₂Cl₂ 50/50 a 100/0; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,52 g de la fracción A y 0,75 g de la fracción 2. Una tercera fracción se obtuvo lavando la columna con CH₃OH. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 4,10 g de compuesto intermedio 34 (45%).

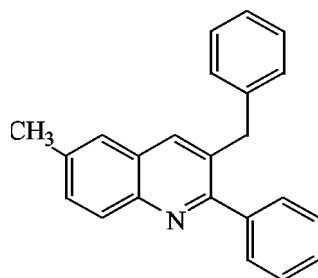
Ejemplo A5

a) Preparación del compuesto intermedio 10

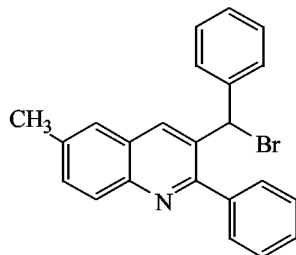


POCl₃ (327 ml) se añadió lentamente a 5°C a DMF (120 ml). Después de la adición completa, se añadió *N*-(4-metilfenil)benzenopropanamida (0,501 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche, y luego se llevó a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. Se añadió EtOAc. La mezcla se agitó durante 1 hora, mientras que se añadió hielo y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 182,2 g del compuesto intermedio 10.

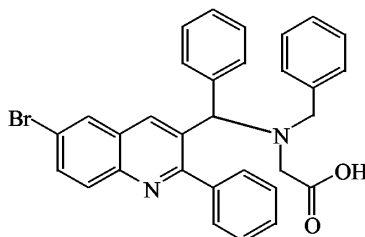
b) Preparación del compuesto intermedio 11



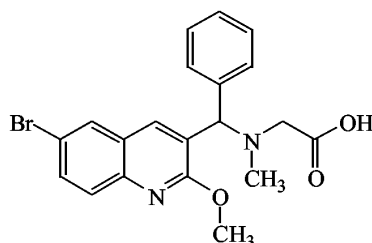
Una mezcla de compuesto intermedio 10 (0,0112 mol), ácido fenilborónico (0,034 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,0011 mol) y Na₂CO₃ 2 M (0,056 mol) en DME (50 ml) se agitó a 90°C, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (5 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1 g (29%). Esta fracción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10; 15-0 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2 g de compuesto intermedio 11 (58%).

c) Preparación del compuesto intermedio 12

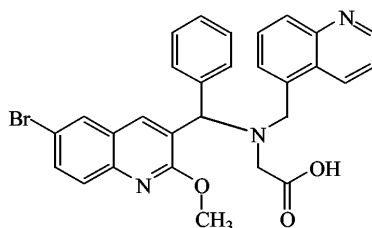
5 Una mezcla de compuesto intermedio 11 (0,0088 mol) y NBS (0,0098 mol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 3,6 g de compuesto intermedio 12.

Ejemplo A6a) Preparación del compuesto intermedio 13

10 LiOH, H₂O (0,0035 mol) se añadió a una mezcla de compuesto final 146 (preparado de acuerdo con B1.a) (0,0018 mol) en THF (10 ml) y H₂O (10 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. El THF se evaporó. Se añadió HCl 3N. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1 g de compuesto intermedio 13 (100%).

b) Preparación del compuesto intermedio 14

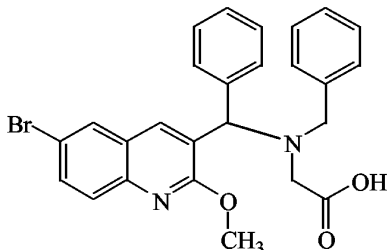
15 El compuesto intermedio 14 se preparó de una manera análoga al compuesto intermedio 13, pero partiendo del compuesto final 131 (preparado de acuerdo con B2.a). Rendimiento: compuesto intermedio 14 (86%).

c) Preparación del compuesto intermedio 15

20 Una mezcla del compuesto final 145 (preparado de acuerdo con B2.c) (0,0008 mol) y LiOH, H₂O (0,0026 mol) en THF (8 ml) y H₂O (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se agitó a 60°C durante 12 horas, se vertió en H₂O. Se añadió HCl 5N hasta que el pH se ajustó a 5. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa

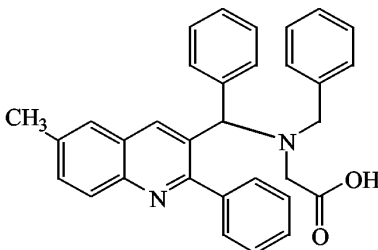
orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,45 g del compuesto intermedio 15 (97%).

d) Preparación del compuesto intermedio 16



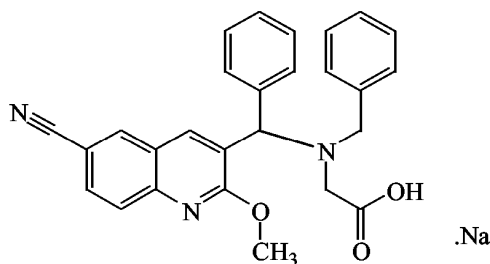
- 5 Una mezcla del compuesto final 137 (preparado de acuerdo con B2.b) (0,0069 mol) y LiOH , H_2O (0,0143 mol) en THF (20 ml) y H_2O (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se agitó a 60°C durante 24 horas. El THF se evaporó. El residuo se recogió en $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ 3N. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 3 g del compuesto intermedio 16 (56%).

10 e) Preparación del compuesto intermedio 17



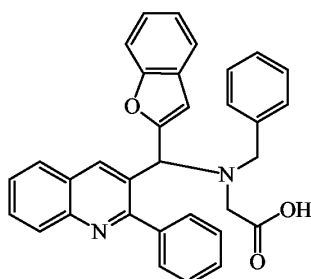
- 15 Una mezcla del compuesto final 150 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,0007 mol) y LiOH , H_2O (0,0023 mol) en THF (10 ml) y H_2O (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se vertió en H_2O . Se añadió HCl 3N. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,3 g del compuesto intermedio 17.

f) Preparación del compuesto intermedio 18



- 20 Una mezcla del compuesto final 151 (preparado de acuerdo con B2.d) (0,0038 mol) y LiOH , H_2O (0,0077 mol) en H_2O (20 ml) y THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadieron H_2O y EtOAc . Se añadió NaOH 3N. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,6 g del compuesto intermedio 18 (90%).

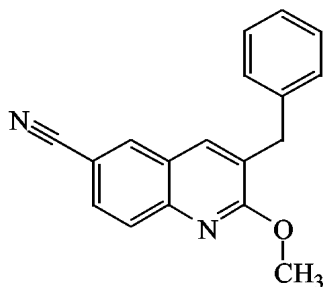
g) Preparación del compuesto intermedio 37



Una mezcla del compuesto final 130 (preparado de acuerdo con B2.h) (0,0015 mol) y LiOH, H₂O (0,0045 mol) en THF (8 ml) y H₂O (8 ml) se agitó a 65°C durante 24 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl 3N. La mezcla se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 0,85 g del compuesto intermedio 37 (100%).

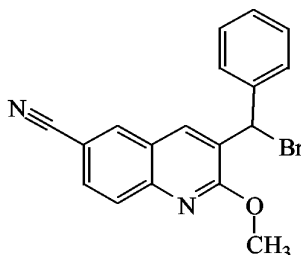
5 Ejemplo A7

a) Preparación del compuesto intermedio 19



10 Una mezcla del compuesto intermedio 6 (preparado de acuerdo con A2.c) (0,0076 mol) y CuCN (0,028 mol) en DMF (25 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. El precipitado se filtró, se recogió en H₂O/etilendiamina y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. La mezcla se filtró sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂). El filtrado se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 1,1 g del compuesto intermedio 19 (53%).

b) Preparación del compuesto intermedio 20

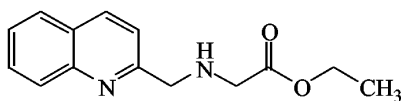


15 Una mezcla del compuesto intermedio 19 (0,0066 mol), NBS (0,0066 mol) y peróxido de dibenzoilo (0,0003 mol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (3,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 92/8; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,9 g de compuesto intermedio 20 (81%).

20

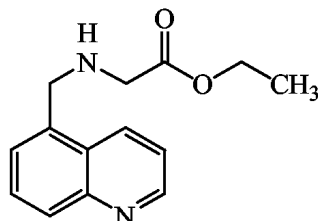
Ejemplo A8

a) Preparación del compuesto intermedio 21



- Una mezcla de 2-quinolinacarboxaldehído (0,0019 mol), hidrocloreto de éster etílico de glicina (0,002 mol) y NaBH_3CN (0,0028 mol) en CH_3OH (1 ml) y CH_3COOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en H_2O y K_2CO_3 al 10% y se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,7 g del compuesto intermedio 21 (37%).

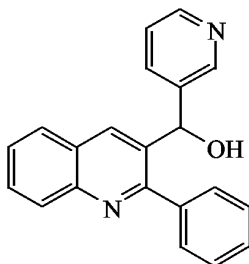
b) Preparación del compuesto intermedio 27



- 10 Cianoborohidruro de sodio (0,0334 mol) se añadió en porciones a una mezcla de 5-quinolinacarboxaldehído (0,0223 mol), hidrocloreto de éster etílico de glicina (0,0245 mol) y ácido acético (0,5 ml) en metanol (80 ml) a 0°C . La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, después se vertió en K_2CO_3 al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97,5/2,5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,3 g del compuesto intermedio 27 (43%).

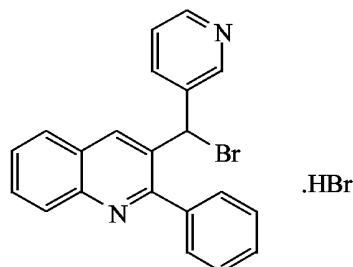
15 Ejemplo A9

a) Preparación del compuesto intermedio 22

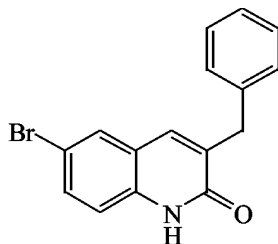


- 20 $n\text{BuLi}$ 1,6 M en hexano (0,0103 mol) se añadió a -70°C a una disolución de 3-bromopiridina (0,0103 mol) en dietiléter (20 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se llevó a -45°C y después se enfrió de nuevo a -70°C . Se añadió una disolución de 2-fenil-3-quinolinacarboxaldehído (0,0008 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó de -70°C a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en dietiléter. La mezcla se filtró, se lavó con dietiléter y se secó a 50°C bajo vacío. Rendimiento: 2,1 g del compuesto intermedio 22 (79%).

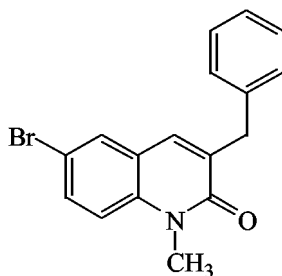
b) Preparación del compuesto intermedio 23



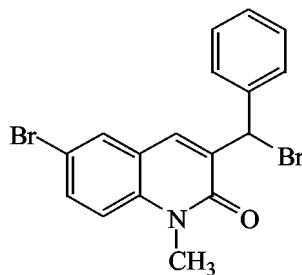
- 25 Una mezcla de compuesto intermedio 22 (0,0046 mol) en PBr_3 (3 ml) y tolueno (45 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con dietiléter y se secó a 60°C bajo vacío. Rendimiento: 2,4 g del compuesto intermedio 23 (> 100%) (punto de fusión: 161°C).

Ejemplo A10a) Preparación del compuesto intermedio 24

- 5 Una mezcla del compuesto intermedio 5 (preparado según A2.b) (0,009 mol) en HCl (6N) (50 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O, después con DIPE y se secó. Rendimiento: 2,8 g del compuesto intermedio 24.

b) Preparación del compuesto intermedio 25

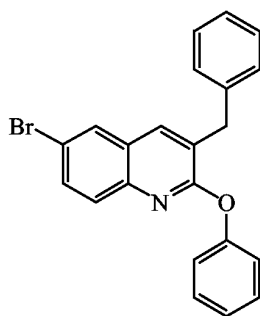
- 10 Una mezcla del compuesto intermedio 24 (0,0089 mol), ICH₃ (0,026 moles) y BTEAC (0,0044 moles) en NaOH (40 ml) y THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,5 g de compuesto intermedio 25 (79%).

c) Preparación del compuesto intermedio 26

- 15 Una mezcla de compuesto intermedio 25 (0,0043 mol) y NBS (0,0048 mol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas y se vertió en H₂O. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2 g del compuesto intermedio 26.

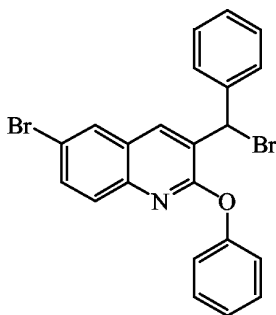
Ejemplo A11

- 20 a) Preparación del compuesto intermedio 28



- 5 Fenol (0,066 mol) se añadió en porciones a una mezcla de NaH al 60% (0,069 mol) en 1,4-dioxano (200 ml) y DMF (80 ml) y luego se añadió compuesto intermedio 5 (preparado según A2.b) (0,033 mol) y la suspensión se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en K_2CO_3 al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ CH_2Cl_2 : 70/30). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 7,3 g de compuesto intermedio 28 (57%) (punto de fusión: 111°C).

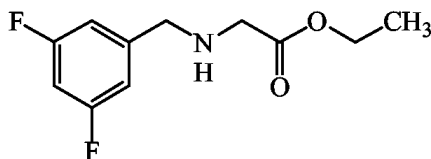
b) Preparación del compuesto intermedio 29



- 10 Una mezcla del compuesto intermedio 28 (0,0026 mol), NBS (0,0028 mol) y peróxido de dibenzoilo (0,00005 mol) se agitó a 80°C durante 3 horas, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,3 g del compuesto intermedio 29 (100%) (punto de fusión: 110°C).

Ejemplo A12

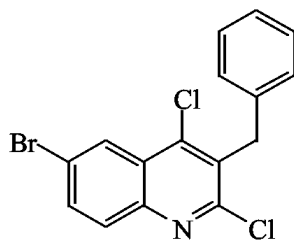
- 15 Preparación del compuesto intermedio 30



- 20 Una mezcla de 3,5-difluorobencilamina (4,2 mmol), cloroacetato de etilo (4,2 mmol) y carbonato de potasio (4,2 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,58 g de compuesto intermedio 30 (60%).

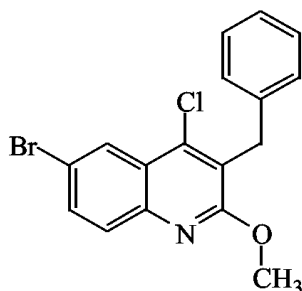
Ejemplo A13

- a) Preparación del compuesto intermedio 31



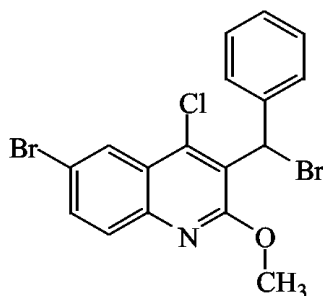
5 Una mezcla de 4-bromoanilina (0,011 mol), ácido bencilmalónico (0,011 mol) y oxiclورو de fósforo (10 ml) se calentó durante 5 horas a 80°C y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en agua y CH₂Cl₂, se basificó, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,48 g del compuesto intermedio 31 (62%).

b) Preparación del compuesto intermedio 32



10 Una mezcla de compuesto intermedio 31 (0,011 mol) y metóxido de sodio (al 30% en MeOH, 0,011 mol) en MeOH se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. El precipitado se separó por filtración, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/CH₂Cl₂: 70/30). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,6 g del compuesto intermedio 32 (40%).

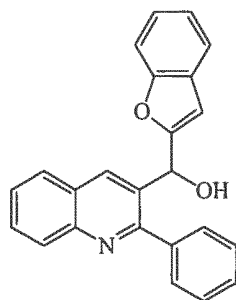
c) Preparación del compuesto intermedio 33



15 Una mezcla de compuesto intermedio 32 (0,0053 mol), NBS (0,0053 mol) y peróxido de dibenzoilo (0,0002 mol) en trifluorotolueno (31 ml) se agitó a 80°C durante 5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,68 g) se cristalizó en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2,4 g de compuesto intermedio 33 (85%) (punto de fusión: 117°C).

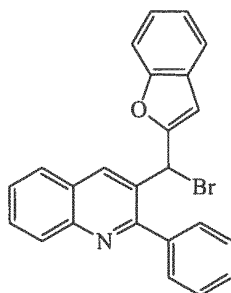
20 Ejemplo A14

a) Preparación del compuesto intermedio 35



- 5 *n*BuLi 1,6 M en hexano (0,0257 mol) se añadió a -70°C a una disolución de benzofurano (0,0257 mol) en THF (30 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas. Se añadió una disolución de 2-fenil-quinolina-3-carbaldehído (preparado de acuerdo con las enseñanzas de la publicación de solicitud de patente de EE.UU. (2004) 2004009976) (0,0129 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas y después se vertió sobre hielo a -20°C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 3,75 g de compuesto intermedio 35 (83%) (punto de fusión: 184°C).

b) Preparación del compuesto intermedio 36

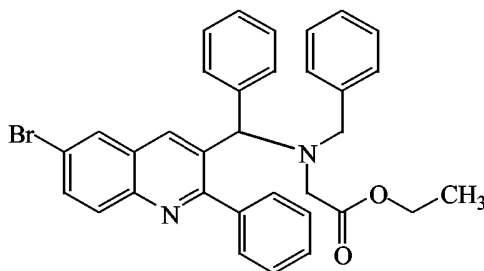


- 10 Se añadió PBr_3 (0,0006 mol) gota a gota a temperatura ambiente a una disolución del compuesto intermedio 35 (0,0005 mol) en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: compuesto intermedio 36.

B. Preparación de los compuestos finales

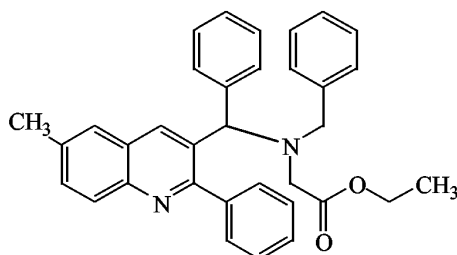
15 Ejemplo B1

a) Preparación del compuesto 146



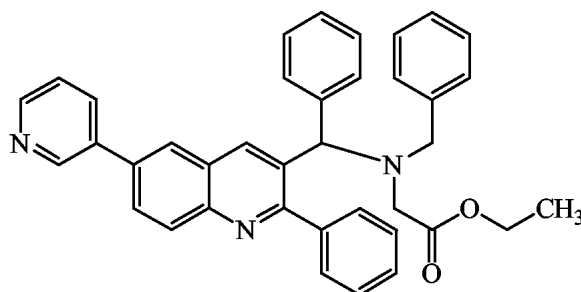
- 20 Una mezcla del compuesto intermedio 3 (preparado de acuerdo con A1.c) (0,0004 mol), éster etílico de *N*-(fenilmetil)glicina (0,0008 mol) y K_2CO_3 (0,0013 mol) en CH_3CN (6 ml) se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,3 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,165 g de compuesto final 146 (66%).

b) Preparación del compuesto 150



- 5 Una mezcla del compuesto final 146 (preparado de acuerdo con B1.a) (0,0007 mol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,00007 mol) y $(\text{CH}_3)_4\text{Sn}$ (0,0014 mol) en tolueno (8 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 90/10; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,109 g del compuesto final 150 (31%).

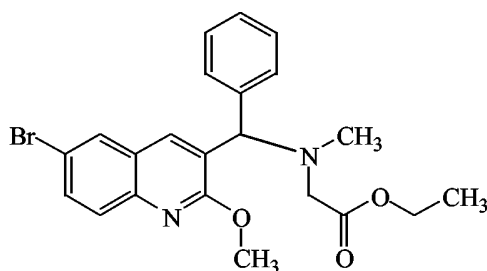
c) Preparación del compuesto 152



- 10 Una mezcla del compuesto final 146 (preparado de acuerdo con B1.a) (0,53 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,053 mmol), éster cíclico de 1,3-propanodiol del ácido piridina-borónico (0,0016 mol) y carbonato de sodio acuoso (2M, 0,0027 mol) en dimetilglicol (7 ml) se agitó a 90°C durante 2 horas, luego se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 62 mg del compuesto final 152 (21%).
- 15

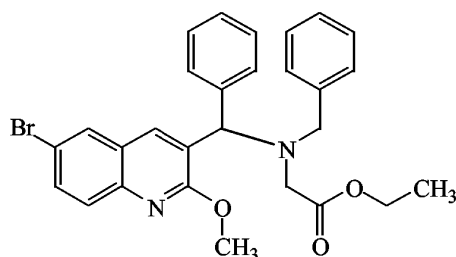
Ejemplo B2

a) Preparación del compuesto 131



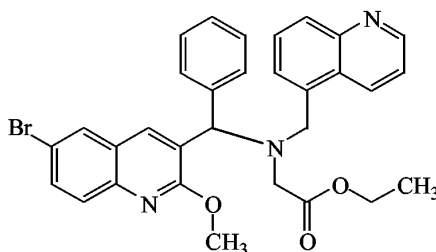
- 20 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (preparado de acuerdo con A2.d) (0,24 mmol), hidrocloreto de éster etílico de sarcosina (0,24 mmol) y K_2CO_3 (0,24 mmol) en CH_3CN (5 ml) se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en diisopropiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto final 137 (100%).

b) Preparación del compuesto 137



5 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (preparado de acuerdo con A2.d) (0,004 mol), éster etílico de *N*-(fenilmetil)glicina (0,0009 mol) y K_2CO_3 (0,0014 mol) en CH_3CN (8 ml) se agitó a $80^\circ C$ durante la noche, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,3 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ $EtOAc$ 90/10; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,054 g del compuesto final 137 (21%).

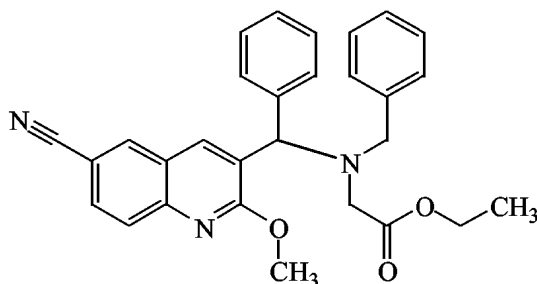
c) Preparación del compuesto 145



10 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (preparado de acuerdo con A2.d) (0,0098 mol), compuesto intermedio 27 (preparado de acuerdo con A8.b) (0,0098 mol) y K_2CO_3 (0,0108 mol) en CH_3CN (80 ml) se agitó a $80^\circ C$ durante 12 horas. El disolvente se evaporó. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2/H_2O . La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (5,4 g) se purificó dos veces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2 a 99/1; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,66 g del compuesto final 145 (12%) (punto de fusión: $96^\circ C$).

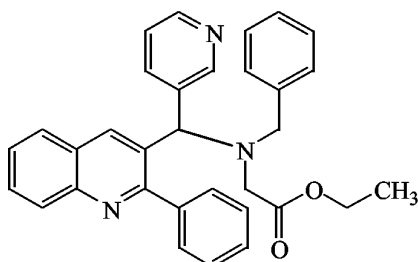
15

d) Preparación del compuesto 151



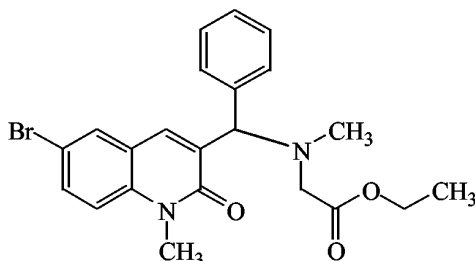
20 Una mezcla del compuesto intermedio 20 (preparado de acuerdo con A7.b) (0,0053 mol), éster etílico de *N*-(fenilmetil)glicina (0,008 mol) y K_2CO_3 (0,008 mol) en CH_3CN (20 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 18 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H_2O y $EtOAc$. La capa orgánica se lavó con $NaCl$ saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (3 g) se cristalizó en dietiléter. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 1,85 g del compuesto final 151 (74%) (punto de fusión: $148^\circ C$).

e) Preparación del compuesto 129



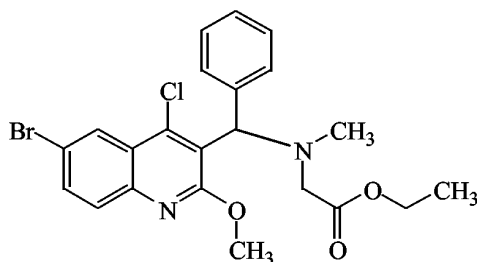
5 Una disolución del compuesto intermedio 23 (preparado de acuerdo con A9.b) (0,0037 mol) en éster etílico de *N*-(fenilmetil)glicina (7 ml) se agitó a 125°C durante 6 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,4 g. Esta fracción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 60/40; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,65 g de fracción 1 y 0,35 g de fracción 2 (19%). La fracción 1 se recogió en CH₂Cl₂/polymerlab NCO. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,32 g del compuesto final 129 (18%).

10 f) Preparación del compuesto 153



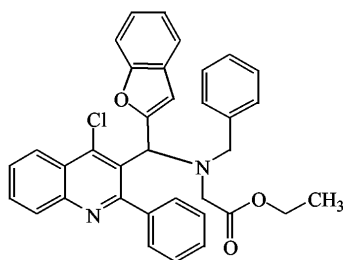
15 Una mezcla del compuesto intermedio 26 (preparado de acuerdo con A10.c) (0,0012 mol), hidrocloreto de éster etílico de *N*-metilglicina (0,0019 mol) y K₂CO₃ (0,0024 mol) en CH₃CN (15 ml) se agitó a 80°C durante 6 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,46 g del compuesto final 153.

g) Preparación del compuesto 132



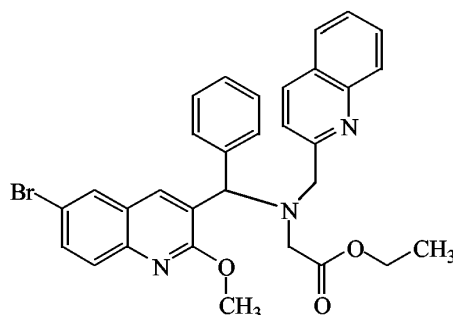
20 Una mezcla de compuesto intermedio 33 (preparado de acuerdo con A13.c) (0,0027 mol), hidrocloreto de éster etílico de *N*-metilglicina (0,0027 mol) y K₂CO₃ (0,004 mol) en CH₃CN (12 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 23 horas. Se añadieron hidrocloreto de éster etílico de *N*-metilglicina (1 equivalente) y después K₂CO₃ (1 equivalente). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,15 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 95/5; 15-40 μm). La fracción deseada se recogió y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,68 g del compuesto final 132 (52%).

h) Preparación del compuesto 130



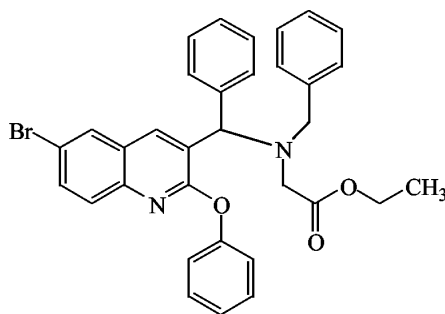
- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 36 (preparado de acuerdo con A14.b) (0,0056 mol), éster etílico de *N*-(fenilmetil)glicina (0,0171 mol) y K_2CO_3 (0,0171 mol) en CH_3CN (50 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 18 horas, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con $NaCl$ saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ $EtOAc$ 90/10). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,79 g del compuesto final 130 (27%).

i) Preparación del compuesto 143



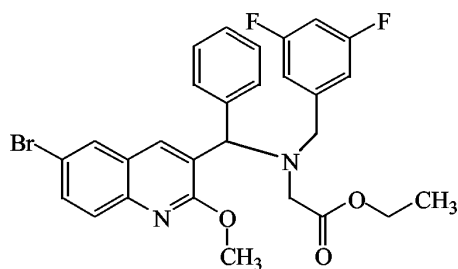
- 10 El compuesto final 143 se preparó de una manera análoga a B2.c partiendo del compuesto intermedio 21.

j) Preparación del compuesto 148



El compuesto final 148 se preparó de una manera análoga a B2.c partiendo del compuesto intermedio 29.

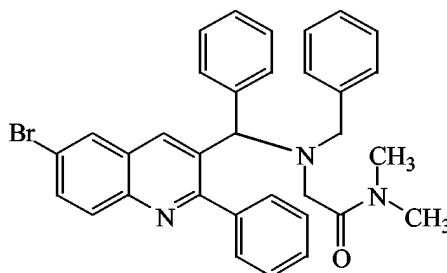
k) Preparación del compuesto 141



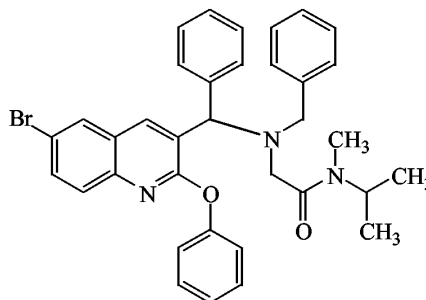
- 15

El compuesto final 141 se preparó de una manera análoga a B2.c partiendo del compuesto intermedio 30.

Ejemplo B3

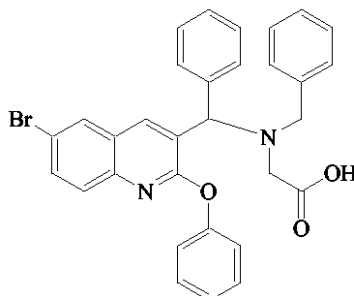
a) Preparación del compuesto 53

- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 13 (preparado según A6.a) (0,0003 mol), dimetilamina (0,0005 mol), EDCI (0,0005 mol), HOBT (0,0005 mol) y Et₃N (0,0005 mol) en CH₂Cl₂/THF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,2 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,053 g del compuesto final 53 (punto de fusión: 110°C).

b) Preparación del compuesto 30

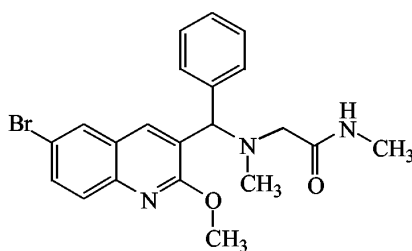
10

Una mezcla del compuesto



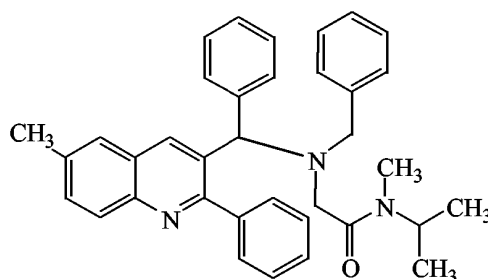
- 15 (ácido (bencil- {[6-bromo-2-fenoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-acético) (preparado de una manera análoga a A6.c) (0,0002 mol), hidrocloreto de *N*-metil-2-propanamina (0,0003 mol), EDCI (0,0004 mol) y HOBT (0,0004 mol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y, a continuación, se vertió sobre H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,25 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (15 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: compuesto final 30 (37%).

c) Preparación del compuesto 3



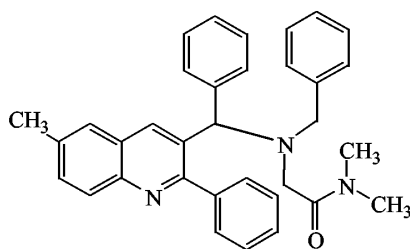
- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 14 (preparado de acuerdo con A6.b) (0,0002 mol), hidrocloreto de metilamina (0,0002 mol), EDCI (0,0003 mol) y HOBT (0,0003 mol) en CH_2Cl_2 (2 ml), THF (2 ml) y trietilamina (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, a continuación se vertió sobre H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,15 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH_2Cl_2 100 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,063 g de compuesto final 3 (62%) (punto de fusión: 190°C).

d) Preparación del compuesto 41



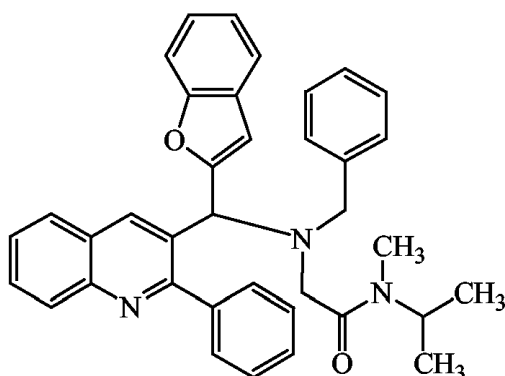
- 10 Una mezcla del compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A6.e) (0,0008 mol), *N*-metil-2-propanamina (0,001 mol), EDCI (0,0012 mol) y HOBT (0,0012 mol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en H_2O y CH_2Cl_2 y después se agitó durante 5 minutos. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,42 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó.
- 15 Rendimiento: 0,14 g de la fracción 1 y 0,064 g de la fracción 2. La fracción 1 se cristalizó en DIPE/dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,138 g de compuesto final 41 (31%) (punto de fusión: 126°C).

e) Preparación del compuesto 45



- 20 Una mezcla del compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A6.e) (0,0002 mol), dimetilamina (0,0003 mol), Et_3N (0,0004 mol), EDCI (0,0003 mol) y HOBT (0,0003 mol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,1 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó.
- 25 g de la fracción A y 0,1 g de la fracción B. La fracción A se recogió en dietiléter. La mezcla se evaporó. Rendimiento: 0,055 g del compuesto final 45 (52%).

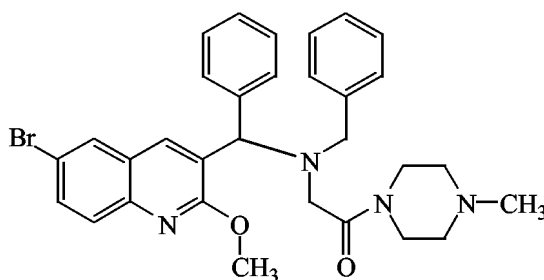
f) Preparación del compuesto 36



5 Una mezcla del compuesto intermedio 37 (preparado de acuerdo con A6.g) (0,0004 mol), *N*-metil-2-propanamina (0,0004 mol), EDCI (0,0006 mol) y HOBT (0,0006 mol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y después se filtró. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,12 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (gradiente de eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 a 98/2; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,073 g del compuesto final 36 (33%).

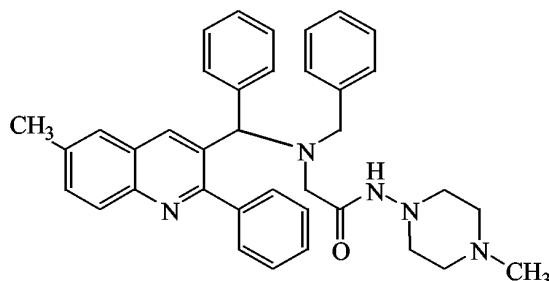
Ejemplo B4

a) Preparación del compuesto 104



10 Una mezcla de compuesto intermedio 16 (preparado de acuerdo con A6.d) (0,0006 mol), 1-metilpiperazina (0,0009 mol), EDCI (0,0009 mol) y HOBT (0,0009 mol) en CH₂Cl₂ (8 ml) y THF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,4 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE/dietiléter. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,107 g de compuesto final 104 (31%) (punto de fusión: 152°C).

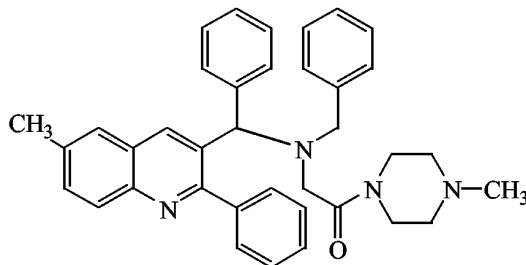
b) Preparación del compuesto 69



20 Una mezcla de compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A6.e) (0,0002 mol), 4-metilpiperazinamina (0,0002 mol), EDCI (0,0003 mol) y HOBT (0,0003 mol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en EtOH. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento 0,3 g. Esta fracción se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y se

evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,082 g de la fracción A (34%) y 0,03 g de la fracción B. La fracción A se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,2; 3,5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,05 g del compuesto final 69 (21%).

c) Preparación del compuesto 72

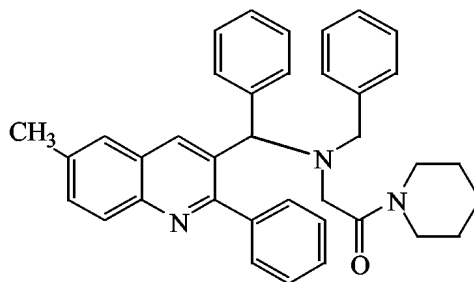


5

Una mezcla del compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A6.e) (0,0021 mol), *N*-metilpiperazina (0,0003 mol), EDCI (0,0033 mol) y HOBT (0,0033 mol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,1 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,1; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,06 g de la fracción A y 0,007 g de la fracción B. La fracción A se disolvió en dietiléter. La mezcla se evaporó. Rendimiento: 0,056 g del compuesto final 72 (48,5%).

10

d) Preparación del compuesto 66

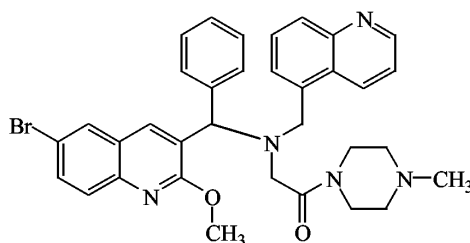


15

Una mezcla del compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A6.e) (0,0008 mol), piperidina (0,001 mol), EDCI (0,0012 mol) y HOBT (0,0012 mol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,46 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,094 g de la fracción A y 0,048 g de la fracción B. La fracción A se cristalizó en DIPE/dietiléter. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,094 g de compuesto final 66 (21%) (punto de fusión: 78°C)

20

e) Preparación del compuesto 114

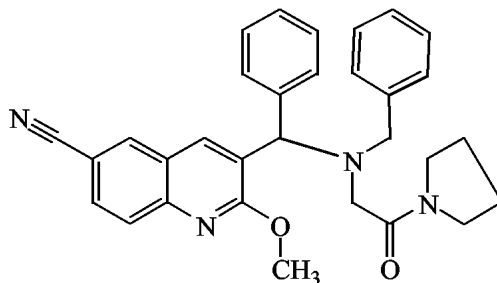


25

Una mezcla del compuesto intermedio 15 (preparado de acuerdo con A6.c) (0,0001 mol), *N*-metil-piperazina (0,0002 mol), EDCI (0,0002 mol) y HOBT (0,0002 mol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y a continuación se vertió en H₂O/CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,11 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil

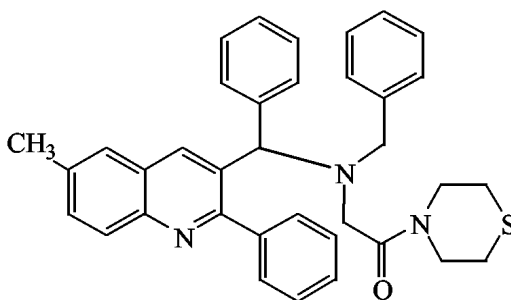
(eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se secó con dietiléter. Rendimiento: 0,062 g del compuesto final 114 (55%).

f) Preparación del compuesto 122



- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 18 (preparado de acuerdo con A6.f) (0,0004 mol), pirrolidina (0,0006 mol), EDCI (0,0006 mol) y HOBT (0,0006 mol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron H₂O y CH₂Cl₂. La mezcla se filtró. El filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,14 g) se cristalizó en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó a 50°C bajo vacío. Rendimiento: 0,068 g de compuesto final 122 (32%) (punto de fusión: 161°C).

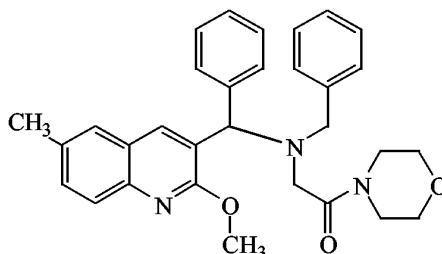
g) Preparación del compuesto 70



- 15 Una mezcla del compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A6.e) (0,0008 mol), tiomorfolina (0,001 mol), EDCI (0,0012 mol) y HOBT (0,0012 mol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en H₂O y CH₂Cl₂ y después se agitó durante 5 minutos. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,48 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,117 g) se cristalizó en DIPE/dietiléter. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,029 g de compuesto final 70 (25%) (punto de fusión: 144°C).

20 Ejemplo B5

Preparación del compuesto 59

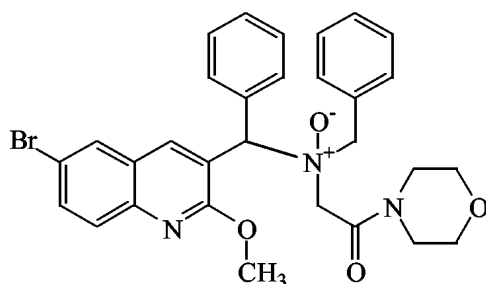


- 25 Una mezcla del compuesto final 105 (preparado de una manera análoga a B4.a) (0,0002 mol), ácido metilborónico (0,0005 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,00002 mol) y Na₂CO₃ 2 M (0,0011 mol) en DME (2,9 ml) se agitó a 90°C durante 6 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se

- 5 separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,238 g. Esta fracción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,08 g de la fracción A y 0,06 g de la fracción B. La fracción B cristalizó en DIPE. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,047 g del compuesto final 59 (33%) (punto de fusión: 126°C).

Ejemplo B6

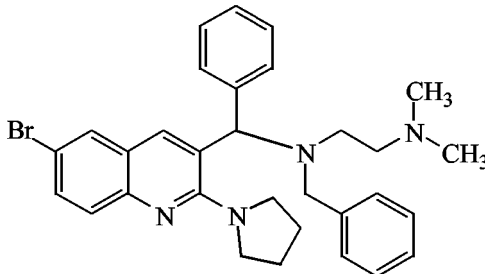
Preparación del compuesto 154



- 10 Ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,0005 mol) se añadió a 5°C a una disolución del compuesto final 105 (preparado de una manera análoga a B4.a) (0,0005 mol) en CH₂Cl₂ (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,3 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 a 98/2; 5 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,07 g de la fracción A y 0,013 g del compuesto final 154 (4%).

15 Ejemplo B7

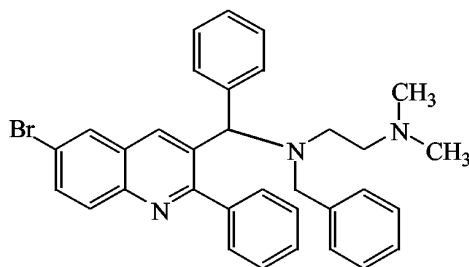
Preparación del compuesto 29



- 20 Una mezcla de compuesto intermedio 8 (preparado de acuerdo con A3.a) (0,0002 mol) en pirrolidina (0,5 ml) se agitó a 140°C durante 12 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en dietiléter y se secó. Rendimiento: 0,08 g del compuesto final 29 (58%).

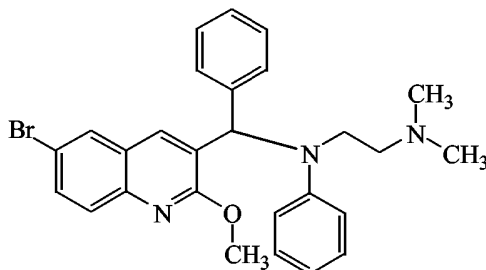
Ejemplo B8

a) Preparación del compuesto 51



Una mezcla del compuesto intermedio 3 (preparado de acuerdo con A1.c) (0,0006 mol), *N,N*-dimetil-*N'*-(fenilmetil)-1,2-etanodiamina (0,0009 mol) y K_2CO_3 (0,0009 mol) en CH_3CN (6 ml) se agitó a 80°C durante la noche, se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,44 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,5; 20 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,17 g del compuesto final 51 (47%).

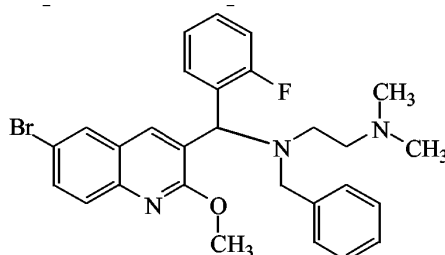
b) Preparación del compuesto 18



Una mezcla del compuesto intermedio 7 (preparado de acuerdo con A2.d) (0,0012 mol), *N,N*-dimetil-*N'*-fenil-1,2-etanodiamina (0,0018 mol) y K_2CO_3 (0,0018 mol) en CH_3CN (10 ml) se agitó a 80°C durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,86 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,64 g de la fracción A y 0,01 g de la fracción B. La fracción A se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,03 g del compuesto final 18 (punto de fusión: 120°C).

Ejemplo B9

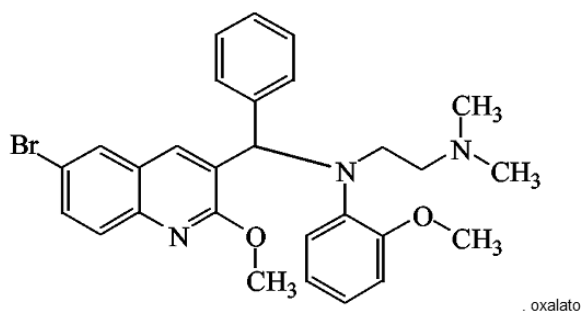
Preparación del compuesto 22



Se añadió DIAD (0,0027 mol) gota a gota a 0°C a una mezcla del compuesto intermedio 34 (preparado de acuerdo con A4.b) (0,0014 mol), *N,N*-dimetil-*N'*-(fenilmetil)-1,2-etanodiamina (0,0027 mol) y PPh_3 (0,0027 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,086 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,05 g del compuesto final 22 (7%).

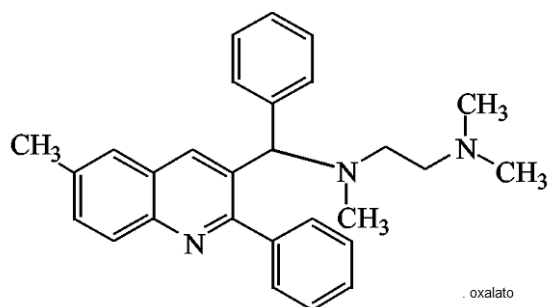
Ejemplo B10

a) Preparación del compuesto 20



5 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (preparado de acuerdo con A2.d) (0,0013 mol) y *N,N*-dimetil-*N'*-(2-metoxifenil)-1,2-etanodiamina (0,0026 mol) se agitó a 90°C durante 2 horas y después se recogió en H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,084 g) se disolvió en CH₃COCH₃ y se convirtió en la sal de ácido etanodioico. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,099 g de compuesto final 20 (18%) (punto de fusión: 142°C).

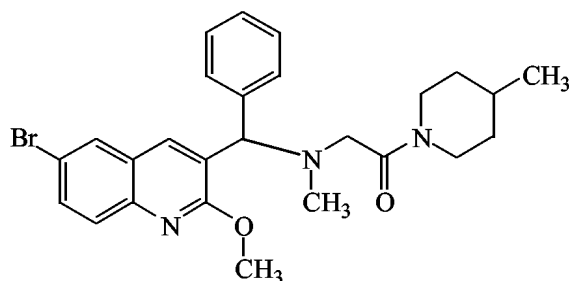
b) Preparación del compuesto 37



10 Una mezcla de compuesto intermedio 12 (preparado de acuerdo con A5.c) (0,0013 mol) y *N,N,N'*-trimetil-1,2-etanodiamina (0,0026 mol) se agitó a 90°C durante 2 horas y después se recogió en H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,084 g) se disolvió en CH₃COCH₃ y se convirtió en la sal de ácido etanodioico. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,099 g de compuesto final 37 (18%) (punto de fusión: 142°C).

Ejemplo B11

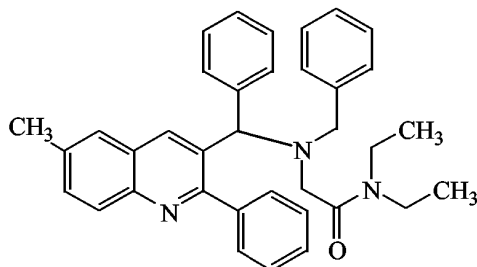
a) Preparación del compuesto 83



20 Una mezcla de compuesto intermedio 14 (preparado de acuerdo con A6.b) (0,17 mmol), 4-metilpiperidina (0,255 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,255 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,03 g, 0,255 mmol) en THF/CH₂Cl₂ (1:1, 4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua y la capa orgánica se separó. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Kromasil 5 μm, 250x20 mm,

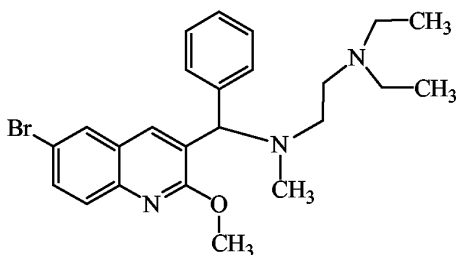
CH₂Cl₂: 100 a CH₂Cl₂/MeOH; 90:10). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: compuesto final 83 (58%).

b) Preparación del compuesto 47



5 Una mezcla de compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A6.e) (0,15 mmol), dietilamina (0,225 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,225 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,255 mmol) en THF/CH₂Cl₂ (1:1, 4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua y la capa orgánica se separó. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Kromasil 5 μm, 250x20 mm, CH₂Cl₂: 100 a CH₂Cl₂/MeOH; 95:5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 10 compuesto final 47 (44%).

c) Preparación del compuesto 2



15 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (preparado de acuerdo con A2.d) (0,25 mmol), *N,N*-diethyl-*N'*-metiletilendiamina (0,25 mmol) y carbonato de potasio (0,25 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y la capa orgánica se separó. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Kromasil 5 μm, 250x20 mm, CH₂Cl₂: 100 a CH₂Cl₂/MeOH; 95:5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: compuesto final 2 (69%).

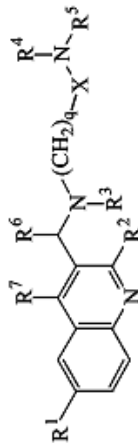
Las Tablas 1-6 listan los compuestos que se prepararon de una manera análoga a uno de los Ejemplos anteriores (Ej. No.).

20

25




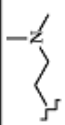





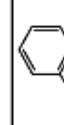




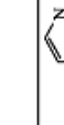




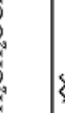



30

Tabla 1



Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
1	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
2	B11.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
3	B3.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-H	-CH ₃		190°C
4	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
5	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
6	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		

(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
7	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
8	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
9	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
10	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
11	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
12	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃			
13	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
14	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			-CH ₂ CH ₂ CN		
15	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1		-CH ₃	-CH ₃		130°C

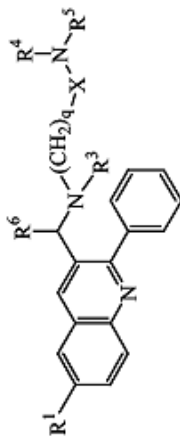
(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
16	B3	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
17	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
18	B8.b	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		120°
19	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		192°C
20	B10.a	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		oxalato; 148°C
21	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
22	B9	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
23	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-H	-CH ₃		172°C
24	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		66°C

(continúa)



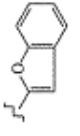















Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
25	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
26	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
27	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
28	B3	-Br	-OCH ₃		-H	2	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
29	B7	-Br			-H	1	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
30	B3.b	-Br			-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
31	B11	-CN	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		191°C

Tabla 2
























Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
32	B4	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
33	B4	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
34	B3	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
35	B3	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		

(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
36	B3.f	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
37	B10.b	-CH ₃	-CH ₃	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		oxalato; 142°C
38	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-H	-CH ₃		
39	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-CH ₃	-CH ₃		
40	B4	-CH ₃		1		-H	-CH ₃		
41	B3.d	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		126°C
42	B4	-CH ₃		1		-H			

(continua)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
43	B4	-CH ₃		1		-H			
44	B4	-CH ₃		1		-H			
45	B3.e	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₃		
46	B3	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
47	B11.b	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
48	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃			

(continúa)















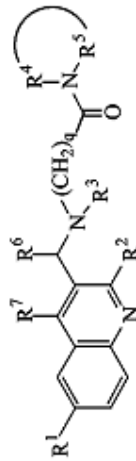
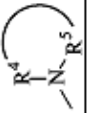


















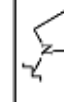



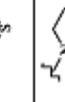



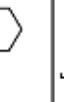





Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
49	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		
50	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
51	B8.a	-Br		1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
52	B3	-Br		1		-H	-CH ₃		
53	B3.a	-Br		1		-CH ₃	-CH ₃		110°C

Tabla 3

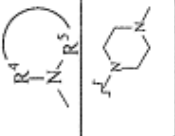


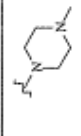



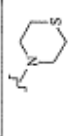



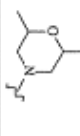



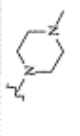



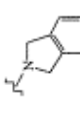



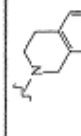



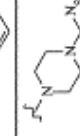



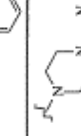



Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
54	B3	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
55	B3	-H			-H	1			96°C
56	B3	-H			-H	1			
57	B3	-H			-H	1			
58	B3	-H			-H	1			
59	B5	-CH ₃	-OCH ₃		-H	1			126°C

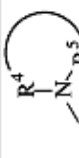
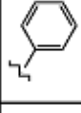
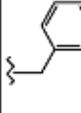
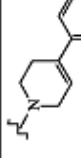
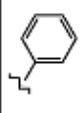
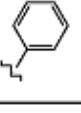
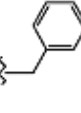
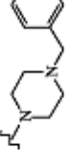
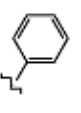
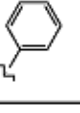
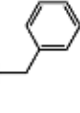
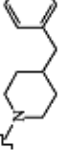
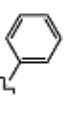

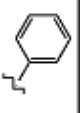
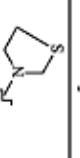
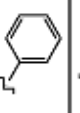
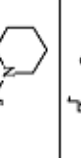
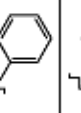
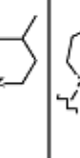
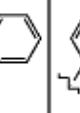
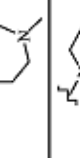
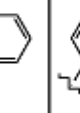
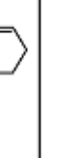
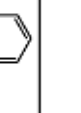
(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
60	B3	-CH ₃	-OCH ₃		-H	2			
61	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
62	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
63	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
64	B4	-CH ₃			-H	1			
65	B4	-CH ₃			-H	1			
66	B4.d	-CH ₃			-H	1			78°C
67	B4	-CH ₃			-H	1			
68	B4	-CH ₃			-H	1			

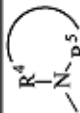
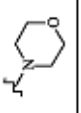
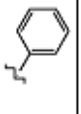
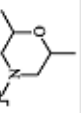
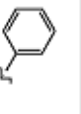
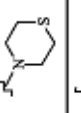
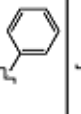
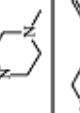
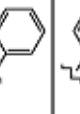

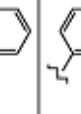
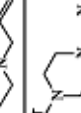
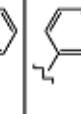
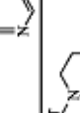
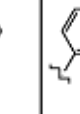
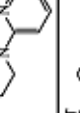
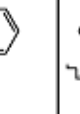
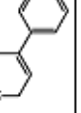
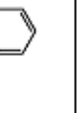
continúa

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
69	B4.b	-CH ₃			-H	1			
70	B4.g	-CH ₃			-H	1			144°C
71	B4	-CH ₃			-H	1			
72	B4.c	-CH ₃			-H	1			
73	B4	-CH ₃			-H	1			
74	B4	-CH ₃			-H	1			
75	B4	-CH ₃			-H	1			
76	B4	-CH ₃			-H	1			

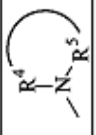
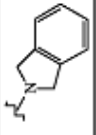
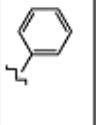
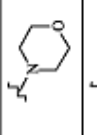
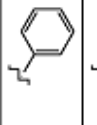
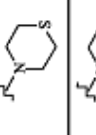
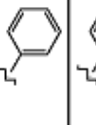
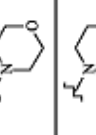
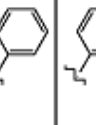
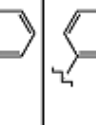
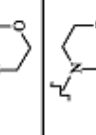
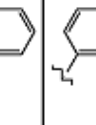
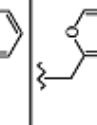
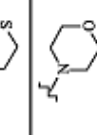
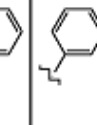
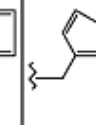
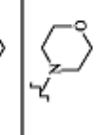
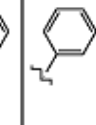
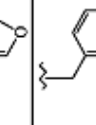

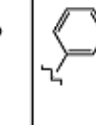
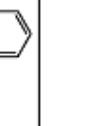
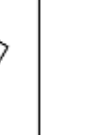

(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Datos fis.: punto de fusión(°C)
77	B4	-CH ₃			-H	1			
78	B4	-CH ₃			-H	1			
79	B4	-CH ₃			-H	1			
80	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			88°C
81	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
82	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
83	B11.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
84	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
85	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

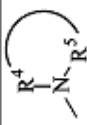

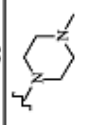


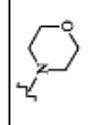


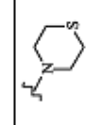


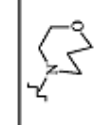


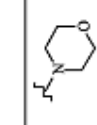


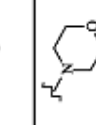





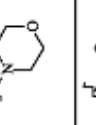

(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
86	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
87	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
88	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
89	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			138°C
90	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
91	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
92	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
93	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
94	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
95	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
96	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			68°C
97	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			
98	B11	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1			
99	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			195°C
100	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			208°C
101	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			
102	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			138°C
103	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			142°C

(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ 	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
104	B4.a	-Br	-OCH ₃		-H	1			152°C
105	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			160°C
106	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			168°C
107	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			136°C
108	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			90°C
109	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			198°C
110	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			156°C
111	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	R ⁴ R ⁵	R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
112	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			126°C
113	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
114	B4,e	-Br	-OCH ₃		-H	1			
115	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
116	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
117	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
118	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
119	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

(continúa)

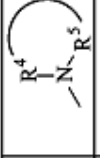

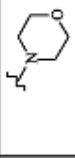



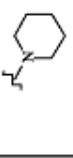


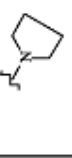





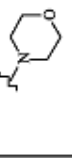


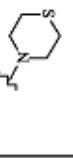



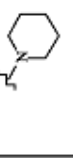





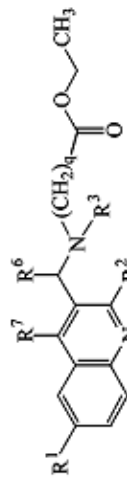
















Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Datos fis.: punto de fusión (°C)
120	B4	-Br	-OCH ₃		-H	2			
121	B4	-Br			-H	1			
122	B4.f	-CN	-OCH ₃		-H	1			161°C
123	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			158°C
124	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			140°C
125	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			193°C
126	B4	-H			-H	1			
127	B4	-H			-H	1			

Tabla 4



Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Datos fis.: punto de fusión (°C)
128	B2	-H			1		-H	
129	B2.e	-H			1		-H	
130	B2.h	-H			1		-H	
131	B2.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	1		-H	
132	B2.g	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	1		-Cl	
133	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
134	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	

(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Datos fis.: punto de fusión (°C)
135	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	98°C
136	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	120°C
137	B2.b	-Br	-OCH ₃		1		-H	
138	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
139	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
140	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
141	B2.k	-Br	-OCH ₃		1		-H	
142	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	

(continúa)

Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Datos fis.: punto de fusión (°C)
143	B2.i	-Br	-OCH ₃		1		-H	220°C
144	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	128°C
145	B2.c	-Br	-OCH ₃		1		-H	96°C
146	B1.a	-Br			1		-H	
147	B1	-Br			2		-H	
148	B2.j	-Br			1		-H	
149	B1	-CH ₃		-CH ₃	1		-H	
150	B1.b	-CH ₃			1		-H	

(continúa)

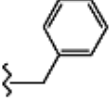
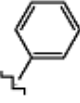
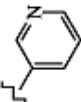
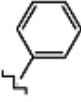
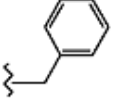
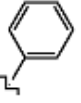
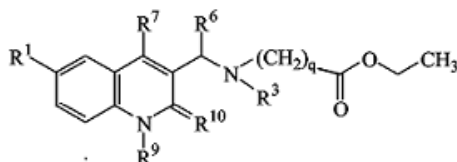
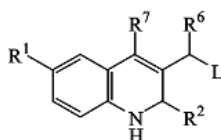
Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Datos fis.: punto de fusión (°C)
151	B2.d	-CN	-OCH ₃		1		-H	148°C
152	B1.c				1		-H	

Tabla 5



Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ³	q	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹⁰	Datos fis.: punto de fusión (°C)
153	B2.f	-Br	-CH ₃	1		-H	-CH ₃	O	

Tabla 6



Co. no.	Ej. no.	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	L	Datos fis.: punto de fusión (°C)
154	B6	-Br	-OCH ₃		-H		

C. Datos analíticos

- 5 Para un número de compuestos, se registraron los puntos de fusión o los datos de LCMS.

1. Puntos de fusión

Si es posible, los puntos de fusión (o intervalos) se obtuvieron con un banco de Leica VMHB Koffler. Los puntos de fusión están sin corregir.

2. Condiciones LCMS

10 Método 1:

La LCMS se llevó a cabo (ionización por electroproyección en modo positivo, modo de exploración de 100 a 900 amu) en un Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR) 5 µm, 4,6 x 150 mm); caudal 1 ml/minuto. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 30% de acetato de amonio 6,5 mM + 40% de acetonitrilo + 30% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% de A durante 1 minuto a 100% de B en 4 minutos, 100% de B durante 5 minutos a 100% de A en 3 minutos, y reequilibrado con 100% de A durante 2 minutos).

- 15

Método 2:

- 5 La LCMS se llevó a cabo (ionización por electroproyección tanto en modo positivo como negativo (pulsado)) en un Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR) 3,5 μm , 4,6 x 150 mm); caudal 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 ejecutar una condición de gradiente desde 100% de A durante 1 minuto a 100% de B en 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 en 3 minutos, y reequilibrado con 100% de A durante 1,5 minutos).

Método 3:

- 10 La LCMS se llevó a cabo (ionización por electroproyección tanto en modo positivo como negativo (pulsado) modo de exploración de 100 a 1000 amu) en un Sunfire C18 (Waters, Millford. EE.UU.) 3,5 μm , 4,6 x 150 mm); caudal 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 ejecutar una condición de gradiente desde 100% de A durante 1 minuto a 100% de B en 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 en 3 minutos, y reequilibrado con 100% de A durante 1,5 minutos).

15 Método 4:

- 20 La LCMS se llevó a cabo (ionización por electroproyección en modo positivo, modo de exploración de 100 a 900 amu) en un Xterra MS C18 (Waters, Millford. EE.UU.) 5 μm , 3,9 x 150 mm); caudal 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 ejecutar una condición de gradiente desde 100% de A durante 3 minutos a 100% de B en 5 minutos, 100% de B durante 6 minutos a 100% de A en 3 minutos, y reequilibrado con 100% de A durante 3 minutos).

Tabla 7 : Pico parental de LCMS

Compuesto No.	Pico parental de LCMS (MH ⁺)	Método LCMS
1	428	1
2	456	2
4	442	1
5	470	1
6	484	1
7	467	1
8	499	1
9	513	1
10	518	1
11	470	1
12	533	1

ES 2 554 924 T3

Compuesto No.	Pico parental de LCMS (MH⁺)	Método LCMS
13	530	1
14	558	1
16	470	1
17	484	4
21	504	1
22	522	1
25	569	1
27	442	2
28	513	2
29	543	1
30	608	1
33	514	2
34	515	1
35	526	1
36	554	1
38	410	1
39	424	1
40	486	1
42	526	1
43	554	1
44	557	1

ES 2 554 924 T3

Compuesto No.	Pico parental de LCMS (MH⁺)	Método LCMS
45	500	1
46	525	1
47	528	1
48	590	1
49	556	1
50	588	1
51	550	1
52	550	4
54	450	1
56	545	1
57	552	1
58	584	1
60	510	1
61	482	1
62	479	1
63	466	1
64	526	1
65	544	1
67	554	1
68	542	1
69	286	3

ES 2 554 924 T3

Compuesto No.	Pico parental de LCMS (MH⁺)	Método LCMS
71	570	1
72	555	1
73	574	1
74	588	1
75	618	1
76	619	1
77	614	1
78	631	1
79	630	1
81	486	1
82	482	1
83	496	1
84	511	1
85	480	1
86	484	1
87	512	1
88	500	1
90	572	1
91	573	1
92	561	1
93	235	1

ES 2 554 924 T3

Compuesto No.	Pico parental de LCMS (MH⁺)	Método LCMS
94	556	1
95	516	1
97	536	1
98	512	1
101	550	1
111	561	1
113	627	1
114	624	1
115	627	1
116	611	1
117	627	1
118	611	1
119	334	1
120	574	1
121	620	1
126	526	1
127	544	1
128	487	1
129	488	1
130	527	1
131	443	1

Compuesto No.	Pico parental de LCMS (MH ⁺)	Método LCMS
132	477	1
133	471	1
134	485	1
137	519	1
138	520	1
139	520	1
140	520	1
141	555	1
142	555	1
146	565	1
147	533	1
148	581	1
149	425	1
150	501	1
152	564	1
153	443	1
154	576	1

D. Ejemplos farmacológicos

D.1. Método in-vitro para ensayar compuestos contra *M. tuberculosis*.

5 Placas de microtitulación de plástico, de fondo plano, de 96 pocillos, estériles se llenaron con 100 µl de medio de caldo Middlebrook (1x). Subsiguientemente, se añadieron disoluciones patrón (10 x concentración de ensayo final) de compuestos en volúmenes de 25 µl a una serie de pocillos duplicados en la columna 2 a fin de permitir la evaluación de sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Diluciones en serie quíntuples se realizaron directamente en las placas de microtitulación desde las columnas 2 a 11 utilizando un sistema de robot personalizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Puntas de pipeta se cambiaron después de cada 3 diluciones para minimizar los errores de pipeteado con compuestos hidrofóbicos altos. Muestras de control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo se incluyeron en cada una de las placas de microtitulación. Aproximadamente 5000 CFU por pocillo de

10

5 Mycobacterium tuberculosis (cepa H37RV), en un volumen de 100 µl en medio de caldo Middlebrook (1x), se añadieron a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 7 días en una atmósfera húmeda (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Un día antes del final de la incubación, 6 días después de la inoculación, se añadió resazurina (1:5) a todos los pocillos en un volumen de 20 µl y las placas se incubaron durante otras 24 horas a 37°C. El día 7 el crecimiento bacteriano se cuantificó fluorométricamente.

10 La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por ordenador (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. El porcentaje de inhibición del crecimiento alcanzado por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándares y se expresó como valores de pIC₅₀. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

D.2. Método in-vitro para ensayar compuestos en cuanto a la actividad anti-bacteriana contra la cepa M. Smegmatis ATCC607.

15 Placas de microtitulación de plástico, de fondo plano, de 96 pocillos, estériles se llenaron con 180 µl de agua desionizada estéril, suplementado con BSA al 0,25%. Subsiguientemente, se añadieron disoluciones patrón (7,8 x concentración de ensayo final) de compuestos en volúmenes de 45 µl a una serie de pocillos duplicados en la columna 2 a fin de permitir la evaluación de sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Diluciones en serie quíntuples (45 µl en 180 µl) se realizaron directamente en las placas de microtitulación desde las columnas 2 a 11 utilizando un sistema de robot personalizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Puntas de pipeta se cambiaron después de cada 3 diluciones para minimizar los errores de pipeteado con compuestos hidrofóbicos altos. Muestras de control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo se incluyeron en cada una de las placas de microtitulación. Aproximadamente 250 CFU por pocillo de inóculo de bacterias, en un volumen de 100 µl en medio de caldo 2.8x Mueller-Hinton, se añadieron a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 48 horas en una atmósfera húmeda de 5% de CO₂ (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, dos días después de la inoculación, el crecimiento bacteriano se cuantificó fluorométricamente. Por lo tanto, se añadió Alamar Blue (10x) a todos los pocillos en un volumen de 20 µl y las placas se incubaron durante otras 2 horas a 50°C.

30 La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por ordenador (Cytofluor, Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm (ganancia 30). El porcentaje de inhibición del crecimiento alcanzado por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándares y se expresó como valores de pIC₅₀. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de exploración in vitro de los compuestos de acuerdo con la invención para *M. smegmatis* (pIC₅₀) y *M. tuberculosis* (pIC₅₀).

Co.No.	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
21	5,8	5,1
1	5,1	-
18	5,7	-
2	5,7	-
27	5,5	-
131	6,0	4,5
28	5,1	-
146	6,3	4,3

ES 2 554 924 T3

Co.No.	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
51	6	5,1
150	6,4	4,4
152	5,6	-
53	6,5	4,7
4	5,1	-
86	4,9	-
80	5,1	-
89	5	-
88	4,9	4,05
3	4,05	<4
52	5,8	-
122	4,2	-
123	5,2	-
82	4,4	-
11	5,1	-
5	5,1	-
14	5,2	-
7	4,9	-
8	5,1	-
85	5,1	-
6	5,1	-

ES 2 554 924 T3

Co.No.	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
124	5,05	-
91	4,1	-
84	5,1	-
13	4,6	-
83	5,6	-
95	4,9	-
10	4,7	-
12	5,1	-
81	5	-
87	5,1	-
92	5,1	-
9	5	-
133	5,7	4,4
16	4,4	-
17	5,3	-
15	4,8	-
96	5,2	-
97	4,4	4,2
24	5,1	-
105	6,0	-
104	5,8	-

ES 2 554 924 T3

Co.No.	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
106	6,4	<4
103	4,5	-
32	5,7	-
55	6,0	4,3
98	5,3	-
111	5,8	-
139	4,3	-
107	5,8	-
54	5,0	-
61	5,1	-
62	5,1	-
63	5,1	-
39	4,5	-
38	4,5	-
154	5,4	-
108	5,9	4,0
64	6,5	5,0
68	6,5	5,1
113	4,5	-
115	4,8	-
114	4,7	-

ES 2 554 924 T3

Co.No.	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
116	5,3	-
25	5,4	-
20	5,9	-
117	4,3	-
118	5,6	-
26	5,7	-
119	5,5	-
101	4,9	-
59	5,8	-
110	5,2	-
145	4,5	-
136	4,4	-
37	4,7	-
120	5,6	-
22	5,8	-
102	5,8	-
60	5,3	-
74	5,2	5,0
66	5,6	4,4
41	7,0	5,2
46	5,8	5,0

ES 2 554 924 T3

Co.No.	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
75	4,0	5,4
49	5,2	4,6
77	4,0	-
78	4,0	6,05
79	4,0	5,7
67	6,0	5,7
73	4,0	4,5
65	6,5	5,0
71	5,7	5,1
76	4,0	5,0
70	6,6	5,5
47	6,5	5,2
48	4,0	4,1
50	5,8	-
40	5,6	-
72	5,8	-
45	6,0	5,0
112	5,8	-
30	6,2	-
33	6,5	-
127	6,5	-

Co.No.	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
126	6,4	-
42	5,8	-
44	5,1	-
43	5,2	-
34	5,8	-
56	5,8	-
129	5,8	-
36	6,5	-
58	6,1	-
35	5,6	-
57	5,9	-
69	5,8	-

D.3. Método in-vitro para ensayar compuestos en cuanto a la actividad anti-bacteriana contra diversas cepas no micobacterianas

Preparación de suspensiones bacterianas para el ensayo de susceptibilidad:

- 5 Las bacterias utilizadas en este estudio se cultivaron durante la noche en matraces que contenían 100 ml de caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson – n° de cat. 275730) en agua desionizada estéril, con agitación, a 37°C. Los materiales de partida (0,5 ml/tubo) se almacenaron a -70°C hasta su uso. Las titulaciones de bacterias se realizaron en placas de microtitulación para detectar la TCID₅₀, en que la TCID₅₀ representa la dilución que da lugar a crecimiento bacteriano en el 50% de los cultivos inoculados.
- 10 En general, se utilizó un nivel de inóculo de aproximadamente 100 TCID₅₀ para el ensayo de sensibilidad.

Ensayo de susceptibilidad anti-bacteriana: determinación de IC₉₀

Ensayo de placa de microtitulación

- 15 Placas de microtitulación de plástico, de fondo plano, de 96 pocillos, estériles se llenaron con 180 µl de agua desionizada estéril, suplementado con BSA al 0,25%. Subsiguientemente, se añadieron disoluciones patrón (7,8 x concentración de ensayo final) de compuestos en volúmenes de 45 µl en la columna 2. Diluciones en serie quintuplas (45 µl en 180 µl) se realizaron directamente en las placas de microtitulación desde las columnas 2 hasta alcanzar la columna 11. Muestras de control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo se incluyeron en cada una de las placas de microtitulación. Dependiendo del tipo de bacteria aproximadamente 10 a 60 CFU por pocillo de inóculo de bacterias (100 TCID₅₀), en un volumen de 100 µl en medio de caldo 2.8x Mueller-Hinton, se

añadieron a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 24 horas en una atmósfera normal (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, un día después de la inoculación, el crecimiento bacteriano se cuantificó fluorométricamente. Por lo tanto, se añadió resazurina (0,6 mg/ml) a todos los pocillos en un volumen de 20 µl 3 horas después de la inoculación y las placas se volvieron a incubar durante una noche. Un cambio de color de azul a rosa indicó el crecimiento de bacterias.

La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por ordenador (Cytofluor, Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. El % de inhibición del crecimiento alcanzado por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándares. La IC₉₀ (expresada en µg/ml) se definió como la concentración inhibitoria al 90% para el crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Método de dilución en agar

Los valores de MIC₉₉ (la concentración mínima para obtener un 99% de inhibición del crecimiento bacteriano) pueden determinarse realizando el método de dilución en agar estándar de acuerdo con los estándares NCCLS * en donde el medio utilizado incluye agar Mueller-Hinton.

* Instituto estándar de laboratorio clínico. 2005. Métodos de dilución para los tests de sensibilidad antimicrobiana de bacterias que crecen aeróbicamente: sexta edición estándar aprobada.

Ensayos de exterminio en el tiempo

La actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos se puede determinar en un ensayo de exterminio en el tiempo utilizando el método de microdilución en caldo *. En un ensayo de exterminio en el tiempo en *Staphylococcus aureus* y *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), el inóculo de partida de *S. aureus* y MRSA es 10⁶ CFU/ml en caldo Mueller Hinton. Los compuestos antibacterianos se utilizan a la concentración de 0,1 a 10 veces la MIC (es decir, IC₉₀ tal como se determina en el ensayo de placa de microtitulación). Los pocillos que no reciben agente antibacteriano constituyen el control de crecimiento del cultivo. 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 las muestras para la determinación de los recuentos viables por dilución en serie (10⁻¹ a 10⁻⁶) en PBS estéril y siembra (200 µl en agar de Mueller Hinton. Las placas se incuban a 37°C durante 24 h y se determina el número de colonias. Pueden construirse curvas de exterminio trazando el log₁₀ de CFU por ml en función del tiempo. Un efecto bactericida se define comúnmente como una disminución de 3-log₁₀ en el número de CFU por ml en comparación con el inóculo sin tratar. El efecto de arrastre potencial de los fármacos se elimina mediante diluciones en serie y contando las colonias en la dilución más alta utilizada para la siembra.

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

Determinación de los niveles de ATP celulares

Con el fin de analizar el cambio en la concentración total de ATP celular (utilizando el kit de bioluminiscencia ATP, Roche), se llevan a cabo ensayos mediante el crecimiento de un cultivo de un patrón de *S. aureus* (ATCC29213) en matraces de Mueller Hinton de 100 ml y se incuba en un agitador-incubadora durante 24 h a 37°C (300 rpm). Medir la DO₄₀₅ nm y calcular las CFU/ml. Diluir los cultivos a 1 x 10⁶ CFU/ml (concentración final para la medición de ATP: 1 x 10⁵ CFU/100 µl por pocillo) y añadir compuesto de ensayo a 0,1 a 10 veces la MIC (es decir, IC₉₀ tal como se determina en el ensayo de placa de microtitulación). Incubar estos tubos durante 0, 30 y 60 minutos a 300 rpm y 37°C. Utilizar 0,6 ml de suspensión bacteriana de los tubos de tapa a presión y añadir a nuevos tubos eppendorf de 2 ml. Añadir 0,6 ml de reactivo de lisis celular (kit de Roche), vórtice a velocidad máxima, e incubar durante 5 minutos a temperatura ambiente. Dejar enfriar en hielo. Deje que el luminómetro se caliente a 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems con inyector). Llenar una columna (= 6 pocillos) con 100 µl de la misma muestra. Añadir 100 µl de reactivo de luciferasa a cada uno de los pocillos utilizando el sistema inyector. Medir la luminiscencia durante 1 s.

Tabla 9: Valores de IC₉₀ (µg/ml) determinados de acuerdo con el ensayo de placa de microtitulación.

Comp. No.	IC90 (µg/ml)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
21	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
147	10,1	12,7	10,1	12,7	12,7	12,7	10,1	12,7	10,1		11,3	10,1	
137		13,4											
146		13,0									11,6		
51		14,2											
152		13,8	11,0	13,8	13,8	11,0	6,9	2,8	2,8		12,3	11,0	12,3
53		14,2											
52		13,8											
122		12,3											
123		13,1						13,1					
11												11,8	
124		12,7											
105		14,1											
104	12,8	14,4				14,4	11,4	14,4	11,4		12,8	11,4	12,8
106		14,5											
103		13,7											
55		12,9											
111		14,1											
107		14,4											

Comp. No.	IC90 (µg/ml)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
108		14,9											
114		62,5		12,5	49,6		15,7			12,5		12,5	
20		15,7		15,7	15,7		12,5	15,7	12,5			14,0	14,0
59		12,4											
120		14,4											
22	41,5	52,2	41,5	10,4	8,3	13,1					8,3	10,4	
102		13,8											
74		14,8											
66		13,6											
41		13,3											
65		13,7											
70		14,0		14,0	14,0								
72	8,8	55,5			11,1		13,9			11,1	11,1	11,1	
112												14,1	
34												51,5	
69												9,0	

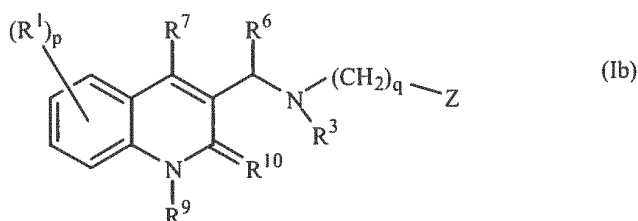
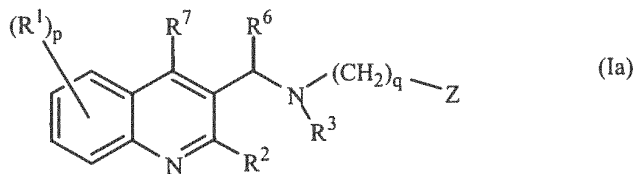
ES 2 554 924 T3

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

10

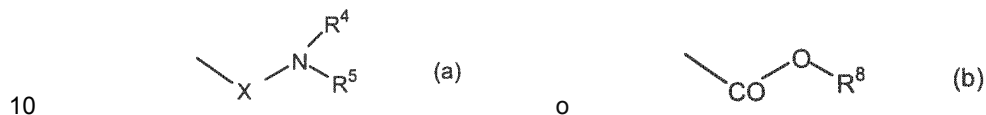
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (Ia) o la Fórmula general (Ib):



5 una sal por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina cuaternaria del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma tautomérica del mismo o un N-óxido del mismo, en donde:

p es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4;
 q es un número entero igual a 1, 2 ó 3;
 Z es un radical seleccionado de las fórmulas:



R¹ es ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, arilalquilo, di(aril)alquilo, arilo o Het;
 R² es hidrógeno, alquilo, arilo, arilo, arilo, hidroxilo, mercapto, alquiloalquilo, alquiltio, mono- o di-(alquil)amino, pirrolidino o un radical de fórmula



20 en donde Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo;
 R³ es alquilo, arilalquilo, arilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, Het o Het-alquilo;
 R⁴ y R⁵, cada uno independientemente, es hidrógeno; alquilo; alquiloalquilo; arilalquilo; Het-alquilo; mono- o di-alquilaminoalquilo; Het; o arilo; o
 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical seleccionado del grupo constituido por pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisoindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,4-diazacicloheptilo, 1-aza-4-oxacicloheptilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionándose independientemente cada uno de los sustituyentes de alquilo, haloalquilo, halo, arilalquilo, hidroxilo, alquilo, amino, mono- o di-alquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, arilo, piridilo o pirimidinilo;
 R⁶ es arilo o Het;
 R⁷ es hidrógeno, halo, alquilo, arilo o Het;

- R⁸ es un radical hidrocarbonado, saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
 R⁹ es hidrógeno o alquilo;
 R¹⁰ es oxo; y
 X es -CH₂- o -CO-;
- 5 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono fijados a un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada uno de los átomos de carbono puede estar opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alquiloxi u oxo;
- 10 arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada uno de los sustituyentes independientemente entre hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o di-alquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono- o di-alquilaminocarbonilo;
- 15 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o es un heterociclo bicíclico seleccionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando cada heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada uno de los
- 20 sustituyentes de halo, hidroxilo, alquilo o alquiloxi;
 halo es un sustituyente seleccionado entre fluoro, cloro, bromo o yodo; y
 haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde uno o más átomos de carbono
- 25 están sustituidos con uno o más átomos halo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que p es 0 ó 1; R¹ es halo o alquilo; R² es alquiloxi o arilo; R³ es arilo, arilalquilo o Het-alquilo; q es 1; R⁴ y R⁵, cada uno independientemente, son alquilo o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical 4-tiomorfolino, piperidino o piperazino sustituido con alquilo o arilalquilo; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con un halo, o R⁶ es benzofuranilo; R⁷ es hidrógeno; y R⁸ es un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que p es 1; Z es un radical de fórmula (a); R¹ es bromo o metilo; R² es metiloxi o fenilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con metiloxi, o bencilo; q es 1; R⁴ y R⁵, cada uno, son metilo, etilo o isopropilo, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical 4-tiomorfolino, un radical piperidino radical sustituido con metilo en la posición 4 o un radical piperazino sustituido con bencilo en la posición 4; R⁶ es fenilo o benzofuranilo; y R⁷ es hidrógeno.

35

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que p es 0 ó 1; R¹ es bromo, o metilo; R² es metiloxi o fenilo; R³ es fenilo, bencilo o quinolina-5-ilmetilo; q es 1; R⁴ y R⁵, cada uno, son metilo, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical piperazino sustituido con metilo en la posición 4; R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con un fluoro en la posición 2; R⁷ es hidrógeno; y R⁸ es etilo.

40

5. Un compuesto seleccionado de:
 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-*N*-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
 45 *N*-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-*N*,*N*-dimetil-*N*-feniletano-1,2-diamina;
N-bencil-*N*-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-*N*,*N*-dimetil-etano-1,2-diamina;
 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-quinolin-5-ilmetil-amino}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-{bencil-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 50 *N*-bencil-*N*-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-(2-fluoro-fenil)-metil]-*N*,*N*-dimetil-etano-1,2-diamina;
 éster etílico del ácido {bencil-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-acético; y
 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-piperidin-1-il-etanona,
 una sal por adición de ácidos o bases 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

55 forma de *N*-óxido de los mismos.

6. Un compuesto seleccionado de:

- 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-etanona;
N-[(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-fenil-metil]-*N*-(2-metoxi-fenil)-*N*',*N*'-dimetil-etano-1,2-diamina;
 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-*N,N*-dimetilacetamida;
N-bencil-*N*-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-*N*',*N*'-dimetil-etano-1,2-diamina;
- 5 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-(4-metil-piperidin-1-il)-etanona;
 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-*N,N*-dietilacetamida;
 2-{bencil-[(6-bromo-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-*N,N*-dimetilacetamida;
 2-[[benzofuran-2-il-(2-fenil-quinolin-3-il)-metil]-bencil-amino]-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida;
- 10 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-1-tiomorfolin-4-il-etanona; y
 2-{bencil-[(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metil]-amino}-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida;
 una sal por adición de ácidos o bases 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.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como un medicina.
- 15 8. Una composición que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una
 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición de acuerdo
 con la reivindicación 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad bacteriana.
- 20 10. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento de una
 enfermedad bacteriana.
11. Una combinación de (a) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y (b) uno o
 más agentes antibacterianos para uso como una medicina.