

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 689**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2007 E 07847811 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2099758**

54 Título: **Derivados antibacterianos de quinolina**

30 Prioridad:

**06.12.2006 EP 06125499**

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

**09.06.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, JÉRÔME EMILE GEORGES;  
LANÇOIS, DAVID FRANCIS ALAIN;  
DORANGE, ISMET;  
ANDRIES, KOENRAAD JOZEF LODEWIJK  
MARCEL y  
KOUL, ANIL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 573 689 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 antibacterianos de quinolina

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados sustituidos de quinolina útiles para el tratamiento de enfermedades bacterianas, con inclusión pero sin carácter limitante de enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*, o estafilococos o estreptococos patógenos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 *Mycobacterium tuberculosis* es el agente causante de la tuberculosis (TB), una infección grave y potencialmente fatal con distribución mundial. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que más de 8 millones de personas contraen TB cada año, y 2 millones de personas mueren anualmente de tuberculosis. En la última década, los casos de TB han aumentado 20% mundialmente con la carga máxima en las comunidades más empobrecidas. Si continúan estas tendencias, la incidencia de TB aumentará 41% en los próximos 20 años. Cincuenta años después de la introducción de una quimioterapia eficaz, TB sigue siendo, después del SIDA, la causa infecciosa principal de mortalidad de adultos en el mundo. La TB epidémica se ve complicada por la creciente  
15 ola de cepas multi-fármaco-resistentes, y la simbiosis letal con el HIV. Las personas que son HIV-positivas y se infectan con TB tienen una probabilidad 30 veces mayor de desarrollar TB activa que quienes son HIV-negativos, y la TB es responsable de la muerte de una de cada tres personas con HIV/SIDA en todo el mundo.

Los métodos existentes de tratamiento de la tuberculosis implican todos ellos la combinación de agentes múltiples. Por ejemplo, el régimen recomendado por el Servicio de Salud Pública de los EE.UU. es una combinación de  
20 isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguido por isoniazida y rifampicina solas durante cuatro meses más. Estos fármacos se continúan durante 7 meses más en los pacientes infectados con HIV. Para los pacientes infectados con cepas multifármaco-resistentes de *M. tuberculosis*, se añaden a las terapias de combinación agentes tales como etambutol, estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ciprofloxacino y ofloxacino. No existe ningún agente individual que sea eficaz en el tratamiento clínico de  
25 la tuberculosis, ni combinación alguna de agentes que ofrezca la posibilidad de terapia de duración inferior a 6 meses.

Existe una alta necesidad médica de nuevos fármacos que mejoren el tratamiento actual haciendo posibles regímenes que faciliten la aceptación por el paciente y el suministrador. Regímenes más cortos y aquéllos que requieren menos supervisión son la mejor manera de conseguir esto. La mayor parte del beneficio del tratamiento se  
30 alcanza en los dos primeros meses, durante la fase intensiva, o bactericida, en la que se administran juntos cuatro fármacos; la carga bacteriana se reduce notablemente, y los pacientes dejan de ser infecciosos. La fase de 4 a 6 meses de continuación, o fase esterilizante, se requiere para eliminar los bacilos persistentes y minimizar el riesgo de recaída. Un fármaco esterilizante potente que acorte el tratamiento a 2 meses o menos sería extremadamente beneficioso. Se necesitan también fármacos que faciliten la aceptación por requerir supervisión menos intensiva.  
35 Evidentemente, un compuesto que reduzca a la vez la duración total de tratamiento y la frecuencia de administración de fármacos proporcionaría el beneficio máximo.

Un factor que complica la TB epidémica es la incidencia creciente de cepas multifármaco-resistentes o MDR-TB. Hasta 4% de todos los casos mundiales se consideran MDR-TB - aquéllos que resisten a los fármacos más eficaces del estándar de cuatro fármacos, isoniazida y rifampicina. La MDR-TB es letal cuando no se trata y no puede  
40 tratarse adecuadamente por la terapia estándar, por lo que el tratamiento requiere hasta 2 años de fármacos de "segunda línea". Estos fármacos son a menudo tóxicos, caros y marginalmente eficaces. En ausencia de una terapia eficaz, los pacientes de MDR-TB infecciosos continúan propagando la enfermedad, produciendo nuevas infecciones con cepas MDR-TB. Existe una gran necesidad médica de un nuevo fármaco con un nuevo mecanismo de acción, que sea capaz de demostrar actividad contra las cepas MDR.

45 El término "fármaco-resistente" como se utiliza anteriormente o en lo sucesivo en esta memoria es un término bien comprendido por las personas expertas en microbiología. Una Micobacteria fármaco-resistente es una Micobacteria que ya no es sensible 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 fármaco-resistente puede transmitir a su progenie dicha capacidad de resistencia. Dicha resistencia puede ser debida a mutaciones genéticas  
50 aleatorias en la célula bacteriana que alteran su sensibilidad a un solo fármaco o a diversos fármacos.

La tuberculosis MDR es una forma específica de tuberculosis fármaco-resistente debida a una bacteria resistente a al menos isoniazida y rifampicina (con o sin resistencia a otros fármacos) que son en el momento actual los dos

fármacos anti-TB más potentes. Así pues, siempre que se utilice o en lo sucesivo en esta memoria "fármaco-resistente" incluye multifármaco-resistente.

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 2000 millones de personas están infectadas por *M. tuberculosis*, si bien asintóticamente. Aproximadamente el 10% de estos individuos corren el riesgo de desarrollar TB activa a lo largo de su vida. La epidemia global de TB es alimentada por infección de pacientes de HIV con TB y aumento de cepas de TB multifármaco-resistente (MDR-TB). La reactivación de la TB latente es un factor de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad y da cuenta de 32% de los fallecimientos en los individuos infectados por HIV. Para controlar la TB epidémica, es necesario descubrir nuevos fármacos que puedan matar los bacilos durmientes o latentes. La TB durmiente puede llegar a reactivarse para causar la enfermedad por varios factores como la supresión de la inmunidad del hospedador por el uso de agentes inmunosupresores como anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  o interferón- $\gamma$ . En el caso de los pacientes HIV-positivos, el único tratamiento profiláctico disponible para la TB latente consiste en regímenes de 2-3 meses de rifampicina, pirazinamida. La eficacia del régimen de tratamiento no está clara todavía y adicionalmente la duración de los tratamientos es una limitación importante en los ambientes con recursos limitados. Por tanto, existe una necesidad drástica de identificar nuevos fármacos, que puedan actuar como agentes quimioprofilácticos para los individuos que albergan bacilos de TB latentes. Los bacilos tuberculosos penetran en los individuos sanos por inhalación; los mismos son fagocitados por los macrófagos alveolares de los pulmones. Esto conduce a una respuesta inmunitaria potente y la formación de granulomas, que consisten en macrófagos infectados con *M. tuberculosis* rodeados por células T. Después de un periodo de 6-8 semanas, la respuesta inmunitaria del hospedador causa la muerte de las células infectadas por necrosis y acumulación de material caseoso con algunos bacilos extracelulares, rodeados por macrófagos, células epitelioides y capas de tejido linfóide en la periferia. En el caso de los individuos sanos, la mayor parte de las micobacterias están muertas en estos entornos, pero una pequeña proporción de bacilos sobreviven todavía y se cree que existen en un estado hipometabólico no replicante y son tolerantes a la destrucción por los fármacos anti-TB como isoniazida. Estos bacilos pueden permanecer en los ambientes fisiológicos alterados incluso durante toda la vida del individuo sin presentar síntoma clínico alguno de enfermedad. No obstante, en el 10% de los casos estos bacilos latentes pueden reactivarse para causar la enfermedad. Una de las hipótesis concerniente al desarrollo de estas bacterias persistentes es el ambiente pato-fisiológico en las lesiones humanas, a saber tensión de oxígeno reducida, limitación de nutrientes, y pH ácido. Se ha postulado que estos factores hacen que estas bacterias se vuelvan fenotípicamente tolerantes a los principales fármacos anti-micobacterianos.

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

Las consecuencias de la resistencia a los agentes antibióticos son graves. Las infecciones causadas por los microbios resistentes no logran responder al tratamiento, dando como resultado enfermedad prolongada y mayor riesgo de muerte. Los fallos del tratamiento conducen también a periodos de infectividad más duraderos, que aumentan los números de personas infectadas que se mueve en la comunidad y por tanto exponen a la población general al riesgo de contraer una infección por la cepa resistente. Los hospitales son un componente crítico del problema de resistencia antimicrobiana en todo el mundo. La combinación de pacientes altamente sensibles, el uso intensivo y prolongado de antimicrobianos, y la infección cruzada ha dado como resultado infecciones con patógenos bacterianos sumamente resistentes.

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

La aceptación por los pacientes con el tratamiento recomendado es otro problema importante. Los pacientes olvidan tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando comienzan a sentirse mejor, o pueden ser incapaces de pagar un tratamiento completo, creando con ello un ambiente ideal para que los microbios se adapten en lugar de ser destruidos.

Debido a la resistencia emergente a antibióticos múltiples, los médicos se ven enfrentados a infecciones para las cuales no existe terapia eficaz alguna. La morbilidad, la mortalidad, y los costes financieros de tales infecciones imponen una carga creciente para los sistemas de atención sanitaria en todo el mundo.

Por consiguiente, existe una gran necesidad de nuevos compuestos para tratar las infecciones bacterianas, especialmente infecciones micobacterianas que incluyen infecciones fármaco-resistentes y latentes, así como otras infecciones bacterianas, especialmente las causadas por cepas bacterianas resistentes.

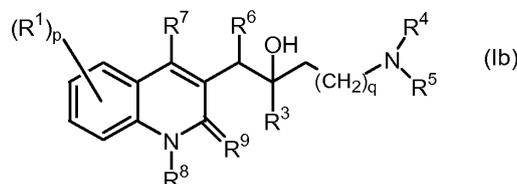
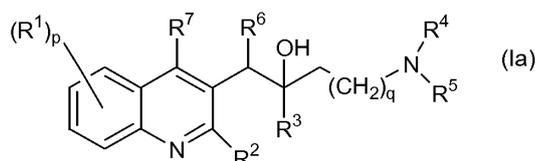
5 WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 and WO2005/075428 describen ciertos derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra *Micobacterias*, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. WO 2005/117875 describe derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra cepas *Micobacteria*-resistentes. WO 2006/067048 describe derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra la tuberculosis latente. Un compuesto particular de estos derivados de quinolina sustituidos se describe en Science (2005), 307, 223-227 y modo de acción se describe en WO 2006/035051.

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

10 El propósito de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, en particular derivados de quinolina sustituidos, que tienen la propiedad de inhibir el crecimiento bacterianos, especialmente de micobacterias, pero también de otras bacterias tales como *Streptococos* y *Estafilococos* y los compuestos son, por consiguiente, útiles para el tratamiento de enfermedades bacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por bacterias patógenas tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis* (con inclusión de la enfermedad latente y de las cepas fármaco-resistentes de *M. tuberculosis*), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*.

### SUMARIO DE LA INVENCION

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



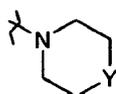
20 con inclusión de cualquier forma estereoquímicamente isómera de los mismos, en donde

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

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

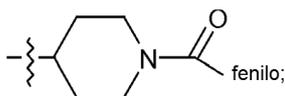
25  $R^1$  es alquenoilo, alquinoilo,  $-C=N-OR^{11}$ , amino, mono- o di(alquil)amino, aminoalquilo, mono- o di(alquil)aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil)aminocarbonilo, arilcarbonilo,  $R^{5a}R^{4a}N$ alquilo,  $R^{5a}R^{4a}N-$ ,  $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ ;

$R^2$  es hidrógeno, alquiloxi, arilo, ariloxi, hidroxilo, mercapto, alquiloalquiloxi, alquiltio, mono- o di(alquil)amino, pirrolidino o un radical de fórmula



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

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



R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cada uno independientemente, son hidrógeno; alquilo o bencilo; o

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, juntos e incluyendo el N al cual están unidos, pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, estando cada radical sustituido opcionalmente con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

10 R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un radical seleccionado del grupo constituido por pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, estando sustituido opcionalmente cada radical con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de alquilo, haloalquilo, halo, arilalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiltioalquilo, arilo, piridilo o pirimidinilo;

15

R<sup>6</sup> es arilo<sup>1</sup> o Het;

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

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

20 R<sup>8</sup> es oxo; o

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

R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo;

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

30 arilo<sup>1</sup> es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando sustituido opcionalmente cada uno con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, alquiltio, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono- o dialquilaminocarbonilo;

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 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 sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de halo, hidroxilo, alquilo o alquiloxi;

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

40 Siempre que se utilice en esta memoria, la expresión "compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)" o "compuestos de acuerdo con la invención" debe entenderse que incluye también sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas de *N*-óxido o sus solvatos.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) están interrelacionados en el sentido de que, v.g., un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib), en la que R<sup>9</sup> es oxo, es el equivalente tautómero del compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) en la que R<sup>2</sup> es hidroxilo (tautomería ceto-enólica).

En la definición de Het, debe entenderse que incluye todas las formas isómeras posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

Los sustituyentes arilo, arilo<sup>1</sup> o Het incluidos en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) (véase por ejemplo R<sup>3</sup>) como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en esta memoria pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (Ia) o (Ib) por cualquier carbono o heteroátomo del anillo según sea apropiado, si no se especifica otra cosa. Así, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, el mismo puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y análogos.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en esta memoria debe entenderse que comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que pueden formar los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) o (Ib). Dichas sales de adición de ácido pueden obtenerse por tratamiento de la forma de base de los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) o la fórmula (Ib) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, tales como hidrácidos halogenados, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiácido, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metales o aminas farmacéuticamente activas y no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las sales farmacéuticamente aceptables como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en esta memoria debe entenderse que comprenden también las formas de sal de adición de metal o amina terapéuticamente activas y no tóxicas (formas de sal de adición de base) que pueden formar los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib). Formas apropiadas de sal de adición de base comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, v.g. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogas, sales con bases orgánicas, v.g. aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, las 4 butilaminas isómeras, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos.

Inversamente, dichas formas de sal de adición de ácido o base pueden convertirse en las formas libres por tratamiento con una base o un ácido apropiados.

El término sal farmacéuticamente aceptable comprende también las sales de amonio cuaternario (aminas cuaternarias) que pueden formar los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) por relación 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 C<sub>1-6</sub>alquilo, haluro de arilC<sub>1-6</sub>alquilo, haluro de C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, haluro de arilcarbonilo, haluro de HetC<sub>1-6</sub>alquilo o haluro de Hetcarbonilo, opcionalmente sustituido, v.g. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Preferiblemente, Het representa un heterociclo monocíclico seleccionado de furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada sustituyente del grupo de halo, alquilo y arilo. Preferiblemente, el agente de cuaternización es haluro de C<sub>1-6</sub>alquilo. Pueden utilizarse también otras sustancias reaccionantes con grupos lábiles adecuados, tales como trifluorometanosulfonatos de C<sub>1-6</sub>alquilo, metanosulfonatos de C<sub>1-6</sub>alquilo, y p-toluenosulfonatos de C<sub>1-6</sub>alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los iones de carga opuesta farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato y sulfonato. Preferiblemente, el ion de carga opuesta es yodo. El ion de carga opuesta de elección puede introducirse utilizando resinas cambiadoras de iones.

El término solvato comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), así como las sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son v.g. hidratos, alcoholatos y análogos.

En el contexto de esta solicitud de patente, un compuesto de acuerdo con la invención tiene por objeto comprender inherentemente todas las formas estereoquímicamente isómeras del mismo. La expresión "formas estereoquímicamente isómeras" como se utiliza anteriormente o en lo sucesivo en esta memoria define todas las

formas estereoisómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), y sus *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o derivados fisiológicamente funcionales. A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles.

- 5 En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que comprenden enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E (del alemán entgegen, "en oposición") o Z (del alemán zusammen, "juntos") en dicho enlace doble. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son bien conocidos para las personas expertas en la técnica.
- 10 Obviamente, debe entenderse que las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

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

- 15 Siguiendo las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando están presentes en una molécula dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida, se asigna un descriptor R o S (basado en la regla de secuencias Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de número más bajo, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica utilizando descriptores relativos  $[R^*,R^*]$  o  $[R^*,S^*]$ , donde  $R^*$  se especifica siempre como el centro de referencia y  $[R^*,R^*]$  indica centros con la misma quiralidad y  $[R^*,S^*]$  indica centros de quiralidad opuesta. Por ejemplo, si el centro quiral de número más bajo en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el estereodescriptor se especificaría como S- $[R^*,S^*]$ . Si se utilizan "α" y "β": la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de carbono asimétrico del sistema de anillos que tiene número de anillo 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 del sistema de anillos con relación a la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de referencia se denomina "α", si éste se encuentra en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β", si éste se encuentra en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.
- 20
- 25

- 30 Cuando se indica una forma estereoisómera específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente exenta, es decir asociada con menos de 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 10%, aún más preferiblemente menos de 5%, todavía más preferiblemente menos de 2% y muy preferiblemente menos de 1% del otro u otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) se especifica por ejemplo como (R,S), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S,R).

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) y algunos de los compuestos intermedios tienen invariablemente al menos dos centros estereogénicos en su estructura, lo que puede conducir a al menos 4 estructuras estereoquímicamente diferentes.

- 35 Los compuestos de cualquier fórmula (Ia) y (Ib) pueden sintetizarse en la forma de mezcla, en particular mezclas racémicas, de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de cualquier fórmula (Ia) y (Ib) pueden convertirse en las formas de sal diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas diastereoméricas de sal 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 enantiómeras de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.
- 40
- 45

Debe entenderse que las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) comprenden aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en la cual v.g. un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enólica). Debe entenderse que las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o de compuestos intermedios de la presente invención están abarcadas en el ámbito de esta invención.

- 50 Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en donde uno o varios átomos de nitrógeno terciarios están considerados para formar el denominado *N*-óxido.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden convertirse en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para conversión de un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de oxidación en *N* puede llevarse a cabo generalmente por reacción del material de partida de fórmula (Ia) o (Ib) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico halo-sustituido, v.g. ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.g., etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g., diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

En el contexto de esta solicitud, un compuesto de acuerdo con la invención tiene por objeto inherentemente comprender todas las combinaciones de isótopos de sus elementos químicos. En el contexto de esta solicitud, un elemento químico, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) o (Ib), comprende todos los isótopos y mezclas de isótopos de este elemento, sean existentes naturalmente o producidas por síntesis, con la abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. En particular, cuando se menciona hidrógeno, debe entenderse que se hace referencia a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, debe entenderse que se hace referencia a  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  y mezcla de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, debe entenderse que se hace referencia a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, debe entenderse que se hace referencia a  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  y mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, debe entenderse que se hace referencia a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  y mezclas de los mismos.

Un compuesto de acuerdo con la invención comprende inherentemente por tanto un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, con inclusión de compuesto radiactivo, denominado también compuesto radiomarcado, en el cual uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos radiactivos. Por la expresión "compuesto radiomarcado" se entiende cualquier compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) o (Ib), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo o un solvato del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede estar marcado con isótopos radiactivos emisores de positrones o emisores gamma. Para técnicas de fijación de radioligandos (ensayo de receptores de membrana) el átomo  $^3\text{H}$  o el átomo  $^{125}\text{I}$  es el átomo de elección a reemplazar. Para formación de imágenes, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) utilizados más comúnmente son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , todos los cuales se producen en aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Dado que las semividas de estos isótopos reactivos tan cortas, únicamente es factible utilizarlos en instituciones que dispongan de un acelerador in situ para su producción, limitando con ello su uso. Los más ampliamente utilizados de éstos son  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ . La manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en la molécula son conocidos por las personas expertas.

En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Preferiblemente, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono y halógeno.

En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

En el contexto de esta solicitud, 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 unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo,  $\text{C}_{1-6}$ alquiloxi u oxo.

Preferiblemente, 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; en donde cada átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente con hidroxilo o  $\text{C}_{1-6}$ alquiloxi.

Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo o ciclohexilmetilo, más preferiblemente metilo o etilo. Una realización interesante de alquilo en todas las definiciones utilizadas anteriormente o en lo sucesivo en esta memoria es  $\text{C}_{1-6}$ alquilo que representa 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 y análogos. Un subgrupo preferido de  $\text{C}_{1-6}$ alquilo es  $\text{C}_{1-4}$  alquilo, 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 y análogos.

En el contexto de esta solicitud,  $\text{C}_{2-6}$ alqueno es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un enlace doble, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y

análogos; C<sub>2-6</sub>alquinilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un enlace triple, tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y análogos; C<sub>3-6</sub>cicloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

5 En el contexto de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y 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 es 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 de halógeno. Preferiblemente, halo es bromo, fluoro o cloro; en particular cloro o bromo.  
10 Preferiblemente, haloalquilo es polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo que se define como C<sub>1-6</sub>alquilo mono- o polihalosustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos fluoro, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y análogos. En el caso en que más de un átomo halo está unido a un grupo alquilo o C<sub>1-6</sub>alquilo dentro de la definición de haloalquilo o polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, los mismos pueden ser iguales o diferentes.

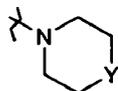
15 Una primera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo tal como se ha mencionado antes en esta memoria como realización interesante, en donde

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

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

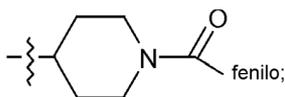
20 R<sup>1</sup> es -C=N-OR<sup>11</sup>, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilaminoC<sub>1-6</sub>alquilo, aminocarbonilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino-carbonilo, arilcarbonilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>Nalquilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-C(=O)-;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, arilo, ariloxi, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiltio, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, pirrolidino o un radical de fórmula



25 en donde Y es CH<sub>2</sub>, O, S, NH o N-C<sub>1-6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, arilC<sub>1-6</sub>alquilo, aril-O-C<sub>1-6</sub>alquilo, aril-C<sub>1-6</sub>alquil-O-C<sub>1-6</sub>alquilo, arilo, Het, Het-C<sub>1-6</sub>alquilo, Het-O-C<sub>1-6</sub>alquilo, Het-C<sub>1-6</sub>alquil-O-C<sub>1-6</sub>alquilo o



R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cada uno independientemente, son hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo o bencilo; o

30 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, juntos e incluyendo el N al cual están unidos, pueden formar un radical seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, estando sustituido opcionalmente cada radical con C<sub>1-6</sub>alquilo, halo, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiltioC<sub>1-6</sub>alquilo y pirimidinilo;  
35

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual 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, hexahidro-1H-azepinilo, hexahidro-1H-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, sustituido opcionalmente cada radical con 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes, seleccionado independientemente cada sustituyente de C<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, halo, arilC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi,  
40

C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo, amino, mono- o diC<sub>1-6</sub>alquilamino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiltioC<sub>1-6</sub>alquilo, arilo, piridilo o pirimidinilo;

R<sup>6</sup> es arilo<sup>1</sup> o Het;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, halo, C<sub>1-6</sub>alquilo, arilo o Het;

5 R<sup>8</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo;

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

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

R<sup>11</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo;

10 arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, sustituido independientemente cada uno con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilo, polihalo C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, haloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, carboxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo;

15 arilo<sup>1</sup> es un monociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, sustituido independientemente cada uno con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiltio, haloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, carboxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo;

20 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando sustituido opcionalmente cada heterociclo monocíclico y bicíclico con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de halo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alquiloxi.

25 Una segunda realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde R<sup>1</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, -C=N-OR<sup>11</sup>, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino-C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilaminoC<sub>1-6</sub>alquilo, aminocarbonilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>Nalquilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-C(=O)-; en particular donde R<sup>1</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, -C=N-OR<sup>11</sup>, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>Nalquilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-C(=O)-, incluso más en particular, en donde R<sup>1</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo o -C=N-OR<sup>11</sup>.

Una tercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde p es igual a 1.

35 Una cuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquiloxi o alquiltio, en particular hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquiloxi o C<sub>1-6</sub>alquiltio. Más en particular, R<sup>2</sup> es C<sub>1-6</sub>alquiloxi, preferiblemente metiloxi.

40 Una quinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde R<sup>3</sup> es alquilo, arilalquilo, arilo o Het; en particular C<sub>1-6</sub>alquilo, arilC<sub>1-6</sub>alquilo, arilo o Het; más en particular, C<sub>1-6</sub>alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, arilC<sub>1-6</sub>alquilo, en donde arilo representa fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido, o Het; incluso más en particular fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, arilC<sub>1-6</sub>alquilo, en donde arilo representa fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido; en donde el sustituyente opcional es preferiblemente halo, p. ej., cloro. Preferiblemente, R<sup>3</sup> es fenilo, naftilo; fenilC<sub>1-6</sub>alquilo o naftilC<sub>1-6</sub>alquilo.

45 Una sexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde q es igual a 1, 2 o 3. Más preferiblemente, q es igual a 1 o 3.

Una séptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde  $R^4$  y  $R^5$  representan, cada uno independientemente, hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo, en particular  $C_{1-6}$ alquilo, de modo más particular metilo o etilo. Preferiblemente,  $R^4$  y  $R^5$  son metilo.

5 Una octava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un radical seleccionado del grupo constituido por piperidino, piperazino, morfolino, imidazolilo, triazolilo, estando cada uno de dichos anillos sustituido opcionalmente con  $C_{1-6}$ alquilo; de modo más particular piperidino.

10 Una novena realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde  $R^6$  es fenilo opcionalmente sustituido con halo, ciano o  $C_{1-6}$ alquilo; en particular, fenilo opcionalmente sustituido con halo.

Una décima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde  $R^7$  es hidrógeno.

15 Una undécima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia).

Una duodécima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib) y en donde  $R^8$  es hidrógeno y  $R^9$  es oxo.

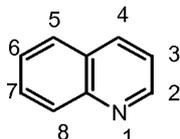
20

Una decimotercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib), en particular en donde  $R^8$  es alquilo, más preferiblemente  $C_{1-6}$ alquilo, p. ej., metilo.

Una decimocuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde  $R^1$  está dispuesto en la posición 6 del anillo de quinolina.

25

En el contexto de esta solicitud, el anillo de quinolina del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) se numera como sigue:



30 Una decimocuarta realización interesante es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde arilo es naftilo o fenilo, más preferiblemente fenilo, sustituido cada uno opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, por ejemplo cloro; ciano; alquilo, por ejemplo metilo; o alquiloxi, por ejemplo metiloxi.

35 Una decimoquinta realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana con una bacteria Gram-positiva y/o Gram-negativa, preferiblemente una infección bacteriana con una bacteria Gram-positiva.

40 Una decimosexta realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, en donde el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene un valor  $CI_{90} < 15 \mu\text{l/ml}$  contra al menos una bacteria, en particular una bacteria Gram-positiva; preferiblemente un valor  $CI_{90} < 10 \mu\text{l/ml}$ ; más preferiblemente un valor  $CI_{90} < 5 \mu\text{l/ml}$ ; determinándose el valor  $CI_{90}$  como se describe más adelante en esta memoria.

45 Una decimoséptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, en donde se aplican una o más, preferiblemente la totalidad, de las definiciones siguientes:

R<sup>1</sup> es C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquino, -C=N-OR<sup>11</sup>, amino, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilaminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo, arilcarbonilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>Nalquilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-C(=O);

R<sup>2</sup> es alquilo, en particular C<sub>1-6</sub>alquilo, preferiblemente metilo;

5 R<sup>3</sup> es arilalquilo o arilo, en particular fenilo, naftilo o fenilC<sub>1-6</sub>alquilo, opcionalmente sustituido con halo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son C<sub>1-6</sub>alquilo; en particular metilo; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman piperidino;

R<sup>6</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con halo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno;

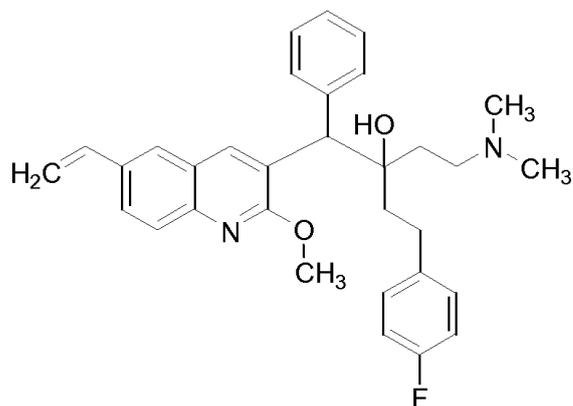
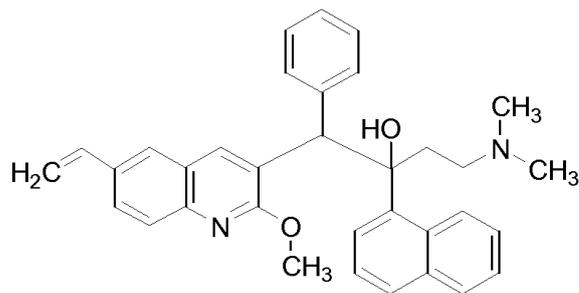
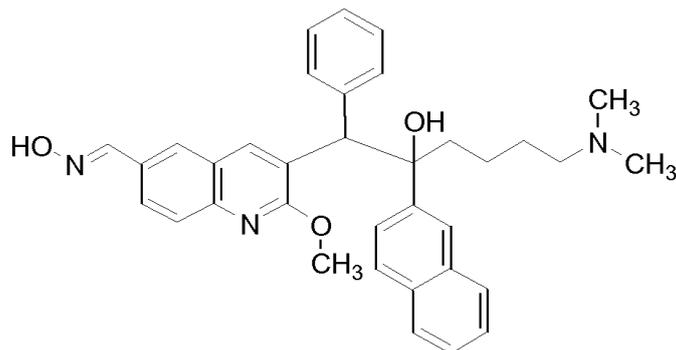
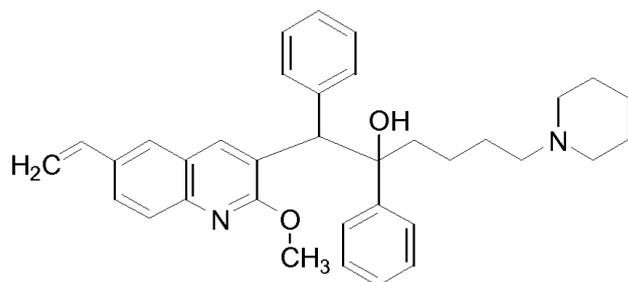
10 R<sup>11</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo, en particular hidrógeno o metilo;

q es 1 ó 3;

p es 1.

15 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en esta memoria como realización interesante, el término "alquilo" representa C<sub>1-6</sub>alquilo, más preferiblemente C<sub>1-4</sub>alquilo, y el término "haloalquilo" representa polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo.

Compuestos más preferidos de fórmula (Ia) son compuestos seleccionados de



que incluyen cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma de *N*-óxido de los mismos o un solvato de los mismos.

5 En particular, compuestos preferidos de fórmula (Ia) son los compuestos 7, 33, 9 ó 34 (véanse las tablas que figuran más adelante en esta memoria), una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma de *N*-óxido de los mismos o un solvato de los mismos.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es una mezcla particular de enantiómeros (indicada en lo sucesivo como un diastereoisómero A o B particular) y por tanto está sustancialmente exento del otro u otros diastereoisómeros. En el caso en que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene dos centros quirales, esto significa

que el compuesto es una mezcla, en particular una mezcla racémica, y de los enantiómeros (R,S) y (S,R) o una mezcla, en particular una mezcla racémica, de los enantiómeros (R,R) y (S,S). En lo sucesivo, las mezclas, en particular las mezclas racémicas, de dos enantiómeros se indican como diastereoisómero A o D. El que la mezcla racémica se indique como A o B depende de si la misma se aísla en primer lugar en el protocolo de síntesis (a saber, A) o en segundo lugar (a saber, B). Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un enantiómero particular (sustancialmente exento de los otros enantiómeros). En el caso en que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene dos centros quirales, esto significa que el compuesto es el enantiómero (R,S), (S,R), (R,R) o (S,S). En lo sucesivo, dichos enantiómeros particulares se indican como A1, A2, B1 o B2. El que el enantiómero se indique como A1, A2, B1 o B2 depende de si el mismo se aísla en primer lugar o en segundo lugar (1 ó 2) en el protocolo de síntesis y de si el mismo se separa del diastereoisómero A (A1, A2) o B (B1, B2).

## FARMACOLOGÍA

Sorprendentemente, se ha demostrado que los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de una infección bacteriana con inclusión de una infección micobacteriana, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis* (con inclusión de la forma latente y fármaco-resistente de la misma), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*. La presente invención se refiere así pues también a compuestos de la fórmula (Ia) o (Ib) como se define anteriormente en esta memoria, a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o a las formas de *N*-óxido de los mismos o a los solvatos de los mismos, para uso como medicamento, en particular para uso como medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana con inclusión de una infección micobacteriana.

Adicionalmente, la presente invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), las formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo o las formas de *N*-óxido del mismo o los solvatos del mismo, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas del mismo como se describen más adelante en esta memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana con inclusión de una infección micobacteriana.

De acuerdo con ello, en otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que sufre, o corre el riesgo de sufrir, una infección bacteriana, con inclusión de una infección micobacteriana, 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 activos también contra otras bacterias. En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse como patógenos Gram-positivos o Gram-negativos. Los compuestos antibióticos con actividad contra los patógenos tanto Gram-positivos como Gram-negativos se consideran generalmente como poseedores de 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 contra patógenos bacterianos Gram-positivos. 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 Gram-positivas y Gram-negativas aerobias y anaerobias, incluyen Estafilococos, por ejemplo *S. aureus*; Enterococos, por ejemplo *E. faecalis*; Estreptococos, por ejemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; Bacilos, por ejemplo *Bacillus subtilis*; Listeria, por ejemplo *Listeria monocytogenes*, Haemophilus, por ejemplo *H. influenzae*; Moraxella, por ejemplo *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*; y Escherichia, por ejemplo *E. coli*. Los patógenos Gram-positivos, por ejemplo Estafilococos, Enterococos y Estreptococos son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son a la vez difíciles de tratar y difíciles de erradicar de, por ejemplo, un ambiente hospitalario una vez establecidos. Ejemplos de tales cepas son *Staphylococcus aureus* metilicina-resistentes (MRSA), estafilococos metilicina-resistentes coagulasa-negativos (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* penicilina-resistentes y *Enterococcus faecium* multirresistentes.

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

Los compuestos de la presente invención son especialmente activos contra *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, con inclusión de *Staphylococcus aureus* resistente, tal como por ejemplo *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (MRSA). Los compuestos de la presente invención son, en particular, activos contra *Streptococcus pneumoniae*.

Por consiguiente, la presente invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo o las formas de *N*-óxidos del mismo, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas del mismo como se describen más adelante en esta memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana con inclusión de una infección causada por Estafilococos y/o Estreptococos.

De acuerdo con ello, en otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que sufre, o se encuentra en riesgo de sufrir, una infección bacteriana, con inclusión de una infección causada por Estafilococos y/o Estreptococos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Sin desear ligarse a teoría alguna, se cree que la actividad de los presentes compuestos reside en la inhibición de la ATP-sintasa F1F0, en particular la inhibición del complejo F0 de la ATP-sintasa F1F0, de modo más particular la inhibición de la subunidad c del complejo F0 de la ATP-sintasa F1F0, lo que conduce a la destrucción de las bacterias por empobrecimiento de los niveles celulares de ATP de la bacteria. Por esta razón, en particular, los compuestos de la presente invención son activos sobre aquellas bacterias cuya viabilidad depende del funcionamiento apropiado de la ATP-sintasa F1F0.

Infecciones bacterias que pueden ser tratadas por los presentes compuestos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones oftálmicas, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, las encías y la mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de huesos y articulaciones, infecciones de la piel y las estructuras de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis anti-bacteriana de la cirugía, y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunodeficientes, tales como pacientes sometidos a quimioterapia contra el cáncer, o pacientes de trasplantes de órganos.

Siempre que se utiliza anteriormente en esta memoria o en lo sucesivo, que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana se entenderá que los compuestos pueden tratar una infección con una o más cepas bacterianas.

La invención se refiere también a una composición que comprende un vehículo 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 pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas aquellas composiciones empleadas usualmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, en particular, para administración 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 usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegradores y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Por ejemplo, pueden prepararse soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco tiempo antes de su utilización, en preparaciones de forma líquida.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, aún más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del o de los ingredientes activos, y de 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, aún más preferiblemente de 50 a 99,9% en peso, de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

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

5 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria como se utiliza en esta memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplo de tales formas de dosis unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, supositorios, 10 soluciones o suspensiones inyectables y análogas, y múltiples segregados de las mismas.

La dosis diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará por supuesto con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana indicada. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios cuando el compuesto de acuerdo con la invención se administra a una dosis diaria que no excede de 1 gramo, v.g., comprendida en el intervalo de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

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

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

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

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

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

La relación en peso de (a) el compuesto de acuerdo con la invención y (b) el otro u otros agentes antibacterianos cuando se administra como combinación puede ser determinada por la persona experta en la técnica. Dicha relación y la dosis y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro u otros agentes antibacterianos utilizados, la afección particular de que se trate, la gravedad de la condición que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el tiempo de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como otra medicación que pueda estar tomando el paciente, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o incrementarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del 30 médico prescriptor de los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y otro agente antibacteriano puede estar comprendida entre 1/10 y 10/1, de modo más particular entre 1/5 y 5/1, y de modo aún más particular entre 1/3 y 3/1.

Los compuestos de acuerdo con la invención y los uno o más otros agentes antibacterianos pueden combinarse en una sola preparación o pueden formularse en preparaciones separadas de tal modo que los mismos puedan administrarse simultánea, separada o secuencialmente. Así pues, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de acuerdo con la invención, y (b) uno o más agentes antibacterianos distintos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

Los otros agentes antibacterianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son por ejemplo 45 agentes antibacterianos conocidos en la técnica. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo de las  $\beta$ -lactamas tales como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefems, ácidos clavulánicos, penems, carbapenems, nocardinas, monobactamas; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antracilinas; aminoglucósidos, nucleósidos tales como *N*-nucleósidos, C-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blastidina S; macrólidos tales como macrólidos cíclicos de 12 miembros, macrólidos cíclicos de 14 miembros, macrólidos cíclicos de 16 miembros; ansamicinas; péptidos tales como bleomicinas, gramidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos de anillo grande que contienen 50 eslabones lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracinas, mikamicina,

neocarcinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina, sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina, cloranfenicol; mitomicinas, fumagilina; monensinas, pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico, D-(*p*-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; y enedíinas.

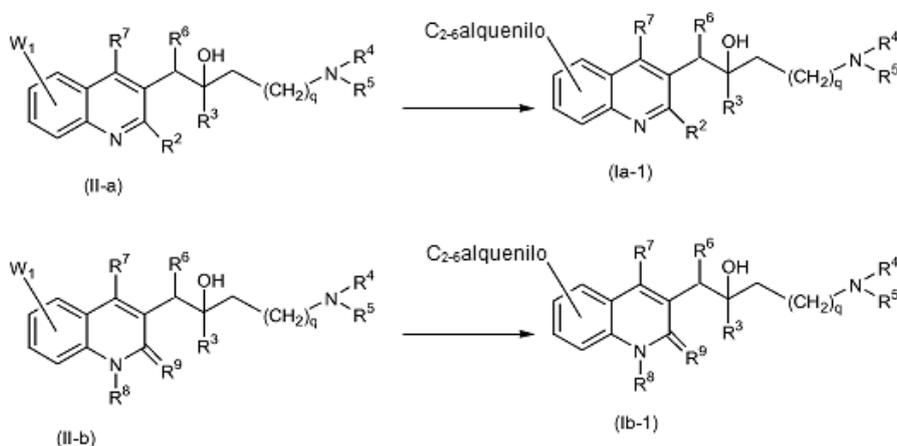
Antibióticos específicos que pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son por ejemplo bencilpenicilina (potásica, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potásica), feneticilin-potasio, propicilina, carbenicilina (disódica, fenil-sódica, indanil-sódica), sulbenicilina, tiocarilina disódica, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hecetilina, sulbactam-sodio, talampicilina hidrocloreto, bacampicilina hidrocloreto, pivmecicilina, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxil, cefradina, cefroxadina, cefapirina sódica, cefalotina sódica, cefacetil sódico, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefatricia, cefoperazona sódica, cefamandol, vefotiam hidrocloreto, cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaximo sódico, cefmenoxima hidrocloreto, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftazidima, ceftoxitina, cefmetazol, cefotetán, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, clorotetraciclina hidrocloreto, desmetilclorotetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, daunorrubicina hidrocloreto, doxorubicina, aclarubicina, kanamicina sulfato, bekanamicina, tobramicina, gentamicina sulfato, dibckacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, neomicina sulfato, paromomicina sulfato, estreptomycin sulfato, dihidroestreptomycin, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, netilmicina sulfato, espectinomicina hidrocloreto, astromicina sulfato, validamicina, kasugamicina, polioxina, blasticidina S, eritromicina, eritromicina estolato, oleandomicina fosfato, triacetiloleandomicina, kitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, bleomicina sulfato, peplomycin sulfato, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, colistina sulfato, colistinametasulfonato sódico, enramicina, mikamicina, virginiamicina, capreomicina sulfato, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarcinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomycin, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, clindamicina-palmitato hidrocloreto, favofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, cloranfenicol palmitato, 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, etambutol; estreptomycin; ácido para-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas tales como por ejemplo moxifloxacin, gatifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacino, esparfloxacino; macrólidos tales como por ejemplo claritromicina, clofazimina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina; y los compuestos descritos en WO 2004/011436.

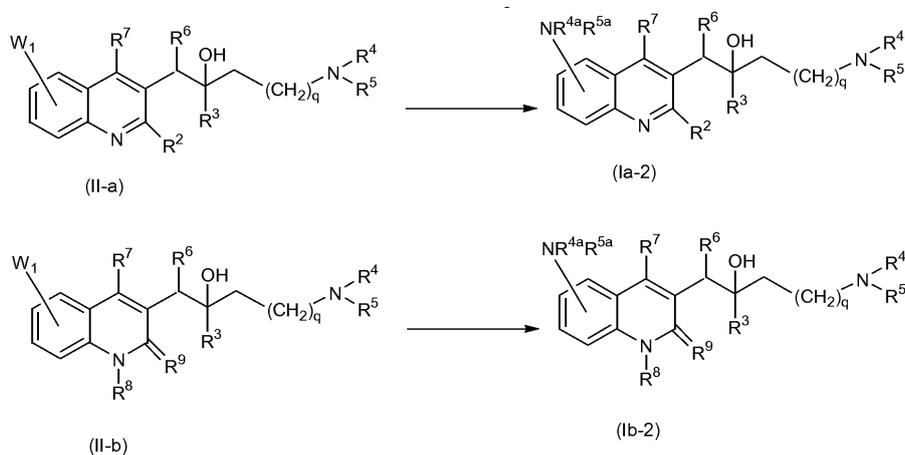
#### PREPARACIÓN GENERAL

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse generalmente por una sucesión de pasos, cada uno de los cuales es conocido por las personas expertas.

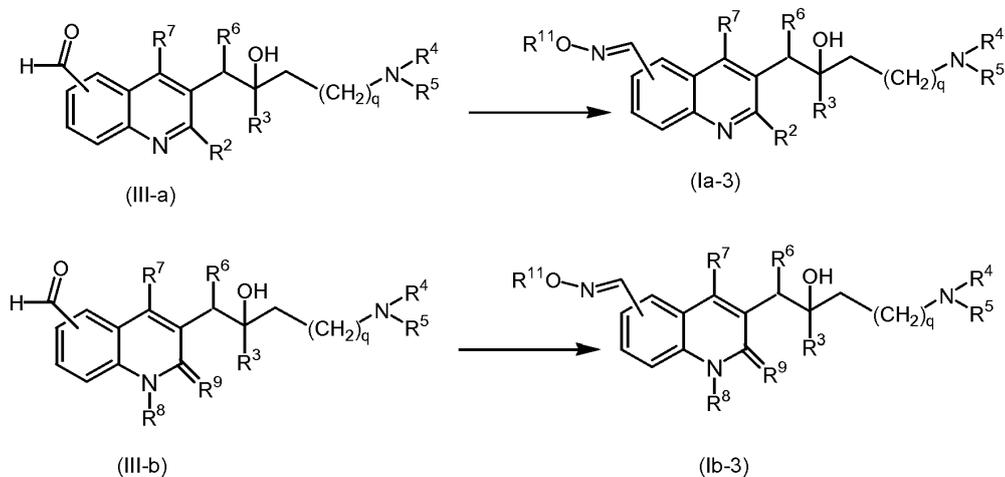
Compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^1$  representa  $C_{2-6}$ alqueno, estando dichos compuestos representados por la fórmula (Ia-1) o (Ib-1), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IIa) o (IIb), en donde  $W_1$  representa un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halo, v.g. bromo y análogos, con tributil( $C_{2-6}$ alqueno)estaño tal como, por ejemplo, tributil(vinil)estaño, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo,  $Pd(PPh_3)_4$ , en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura elevada.



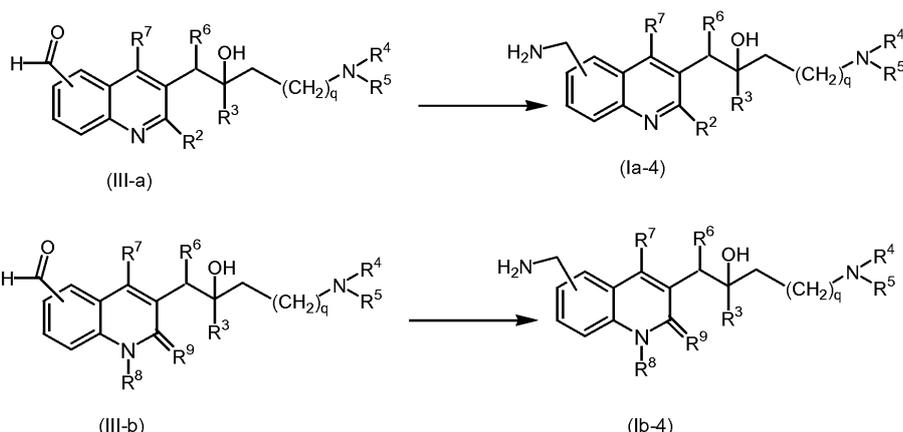
5 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^1$  representa  $R^{5a}R^{4a}N-$ , estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-2) o (Ib-2), se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de fórmula (II-a) o (II-b), por reacción con  $R^{5a}R^{4a}NH$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-(di-*t*-butil-fosfino)bifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo terc-butóxido de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno.



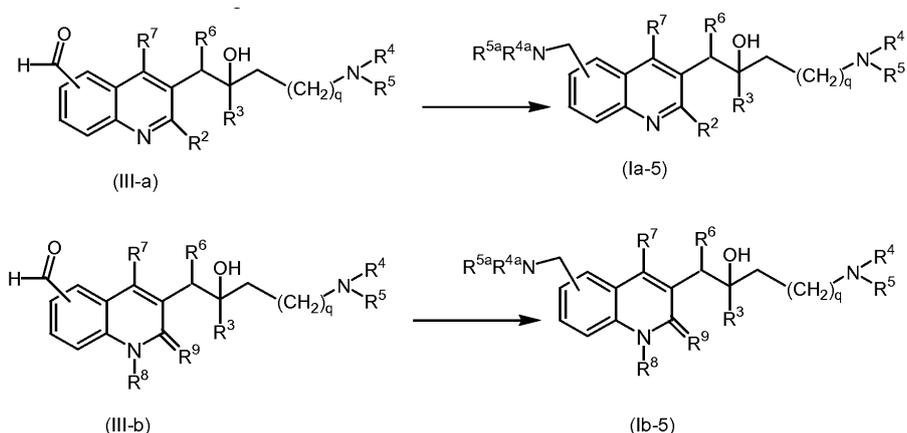
10 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^1$  representa  $-C=N-OR^{11}$ , estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-3) o (Ib-3), se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de fórmula (III-a) o (III-b), por reacción con hidrocloreto de hidroxilamina o hidrocloreto de  $C_{1-6}$ alcoxilamina en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo piridina.



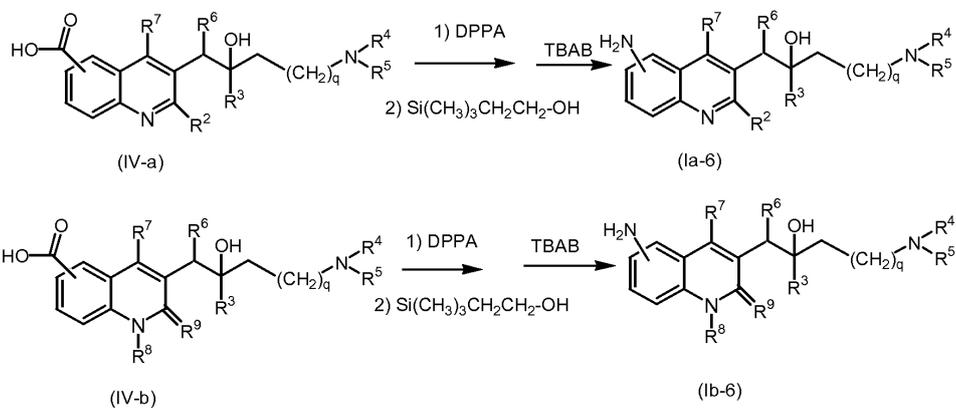
15 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^1$  representa  $-CH_2-NH_2$ , estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-4) o (Ib-4), se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de fórmula (III-a) o (III-b), por reducción en presencia de  $H_2$ , un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo,  $NH_3$ /alcohol, v.g.  $NH_3$ /metanol.



5 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^1$  representa  $R^{5a}R^{4a}N-CH_2-$ , estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-5) o (Ib-5), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (III-a) o (III-b), con un reactivo adecuado de fórmula  $R^{5a}R^{4a}N-H$  en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo,  $BH_3CN$ , un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo y tetrahidrofurano, y un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético.

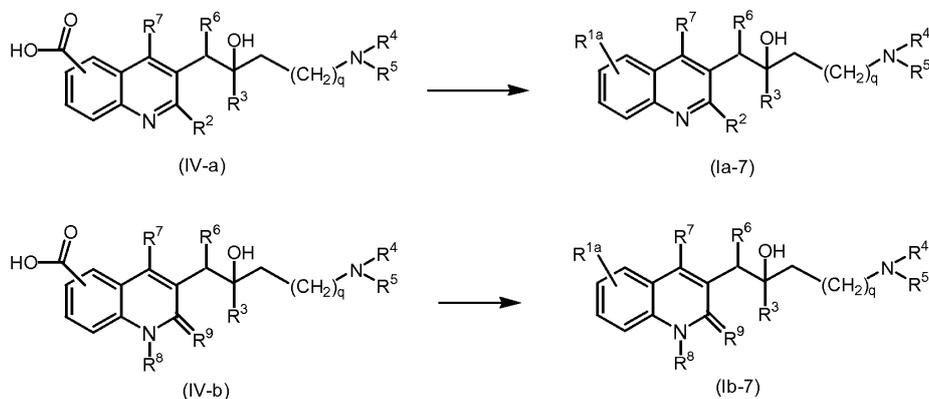


10 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^1$  representa amino, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-6) o (Ib-6), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV-a) o (IV-b) con una azida adecuada tal como, por ejemplo, difenilfosforilazida (DPPA), y una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno. El producto obtenido sufre una reacción de Curtius modificada, y por adición de trimetilsililanol se forma un compuesto intermedio carbamato. En un paso subsiguiente, este compuesto intermedio se hace reaccionar con bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano para obtener el derivado amino.

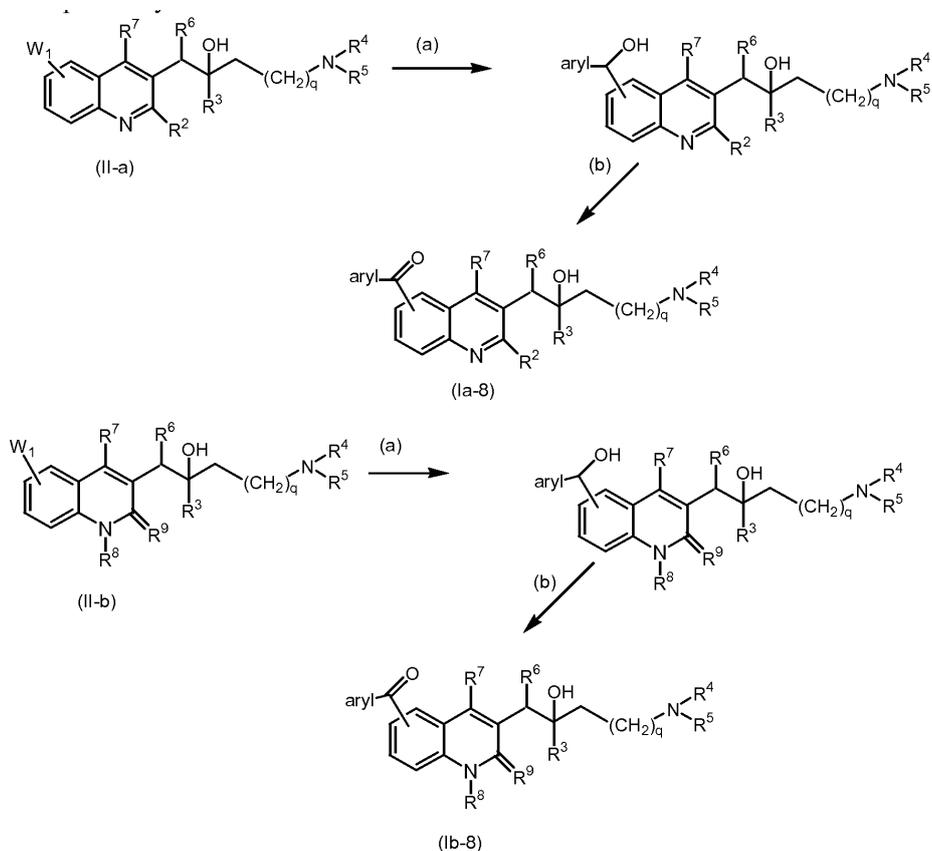


15

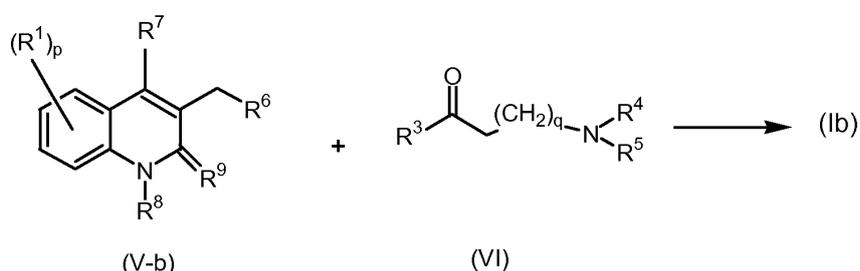
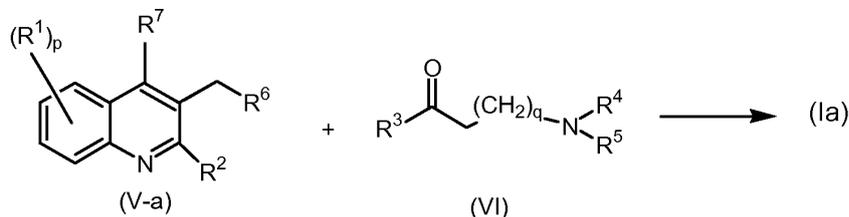
- 5 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^1$  representa aminocarbonilo, mono- o di(alquil)aminocarbonilo o  $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ , estando dicho  $R^1$  representado por  $R^{1a}$  y estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-7) o (Ib-7), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV-a) o (IV-b), con una amina adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado tal como por ejemplo hidroxibenzotriazol, un reactivo de activación adecuado tal como una carbodiimida adecuada tal como por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol o *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y cloruro de metileno.



- 10 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^1$  representa arilcarbonilo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-8) o (Ib-8), se pueden preparar por reacción en un primer paso (a) de un compuesto intermedio de fórmula (II-a) o (II-b), con un arilaldehído adecuado en presencia de *n*BuLi y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a baja temperatura tal como, por ejemplo,  $-70^\circ\text{C}$ . En un paso siguiente (b), el producto obtenido en el paso (a) se oxida con un oxidante adecuado tal como, por ejemplo, óxido de manganeso, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno.
- 15

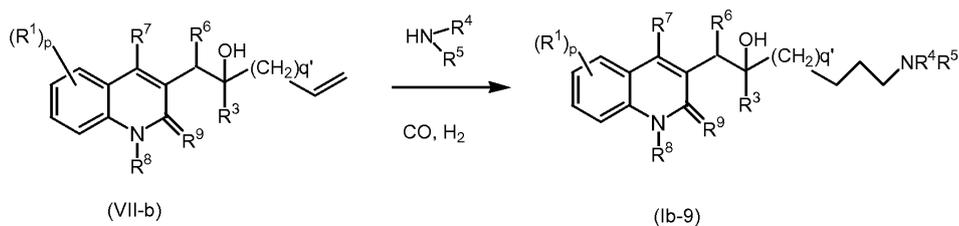
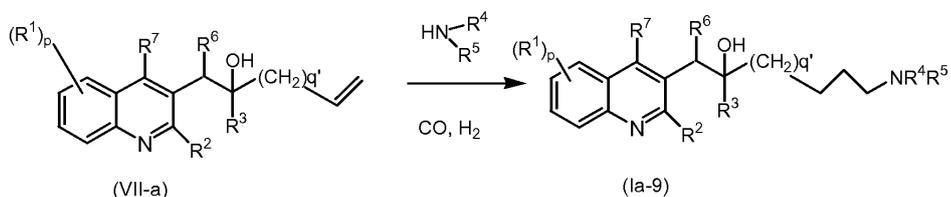


Los compuestos de fórmula (I-a) o (Ib) también se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (V-a) o (V-b) con un compuesto intermedio de fórmula (VI) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



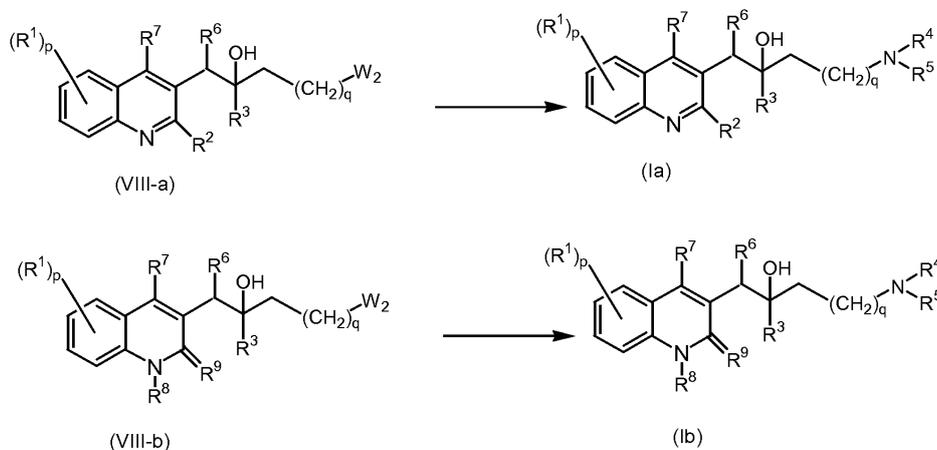
- 5 utilizando n-BuLi en mezcla con una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en donde todas las variables se definen como en la fórmula (Ia) o (Ib). La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo, convenientemente, a una temperatura que oscila entre  $-20$  y  $-70^{\circ}\text{C}$ .

- 10 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en donde q es igual a 2, 3 ó 4, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-9) o (Ib-9), se pueden preparar también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VII-a) o (VII-b), en donde q' es 0, 1 ó 2, con amina  $\text{HNR}^4\text{R}^5$  primaria o secundaria en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo,  $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ , en presencia de un segundo catalizador (para la reducción) tal como, por ejemplo,  $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ , en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, Xantphos, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y un alcohol, v.g. metanol, en presencia de CO y  $\text{H}_2$  (bajo presión) a temperatura elevada. Esta reacción se realiza preferiblemente para compuestos intermedios de fórmula (VII), en donde q' es 1.



Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) también se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VIII-a) u (VIII-b), en donde  $\text{W}_2$  representa un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halo, v.g., cloro o

bromo con una amina  $\text{HNR}^4\text{R}^5$  primaria o secundaria, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo.



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

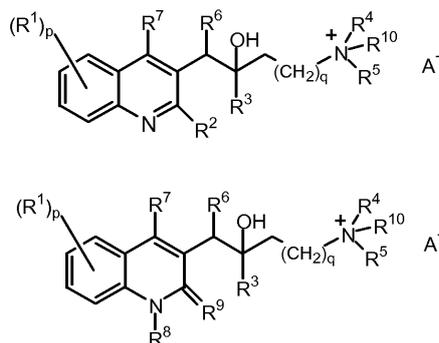
Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden preparar, además, convirtiendo los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) entre sí de acuerdo con reacciones de transformación del grupo conocidas en la técnica.

10 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procesos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (Ia) o (Ib) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, v.g., peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halo-sustituido, v.g., ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g., hidro-peróxido de terc.-butilo.

15 Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.g., etanol y similares, hidrocarburos, v.g., tolueno, cetonas, v.g., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g., diclorometano, y mezclas de disolventes de este tipo.

20 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) se pueden convertir también en una amina cuaternaria por reacción con un agente de cuaternización adecuado, tal como, por ejemplo, un haluro de  $\text{C}_{1-6}$ alquilo, haluro de aril $\text{C}_{1-6}$ alquilo, haluro de  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonilo, haluro de arilcarbonilo, haluro de  $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}$ alquilo, o haluro de  $\text{Het}^1$ carbonilo opcionalmente sustituido, v.g. yoduro de metilo o yoduro de bencilo, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona, en donde  $\text{Het}^1$  representa furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3

25 sustituyentes, seleccionado cada sustituyente independientemente del grupo de halo,  $\text{C}_{1-6}$ alquilo y arilo. Dichas aminas cuaternarias se representan por la fórmula siguiente en donde  $\text{R}^{12}$  representa  $\text{C}_{1-6}$ alquilo,  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonilo, aril $\text{C}_{1-6}$ alquilo, arilcarbonilo,  $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}$ alquilo o  $\text{Het}^1$ carbonilo y en donde  $\text{A}^-$  representa un ion de carga opuesta farmacéuticamente aceptable, tal como por ejemplo yoduro:



5 Compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^6$  representa fenilo sustituido con halo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^6$  representa fenilo sustituido con Het mediante reacción con  $Het-B(OH)_2$  en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo,  $Pd(PPh_3)_4$ , en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $Na_2CO_3$ , y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME) y un alcohol, por ejemplo metanol.

10 Compuestos de fórmula (Ia-4) o (Ib-4) se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^1$  representa alquilcarbonilamino- $CH_2-$ , mediante reacción con un cloruro de alquilcarbonilo adecuado, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno.

Compuestos de fórmula (Ia-4) o (Ib-4) se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), en donde  $R^1$  representa  $-CH_2-N(C_{1-6}alquilo)_2$  mediante reacción con un reactivo de aldehído o cetona adecuado tal como, por ejemplo, paraformaldehído o formaldehído, en presencia de cianoborohidruro de sodio, ácido acético y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

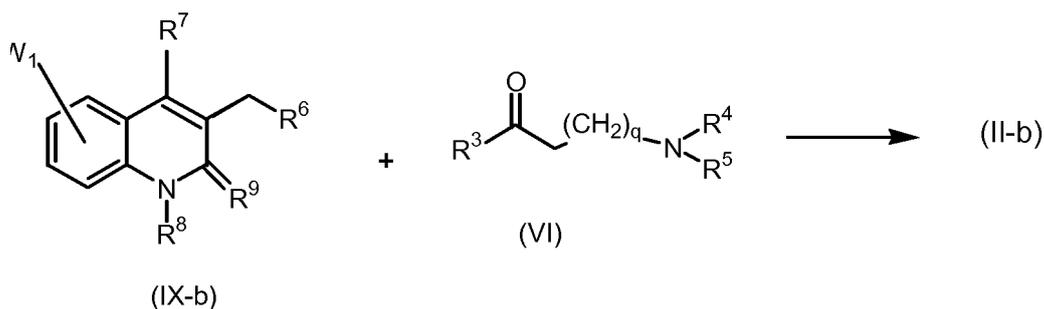
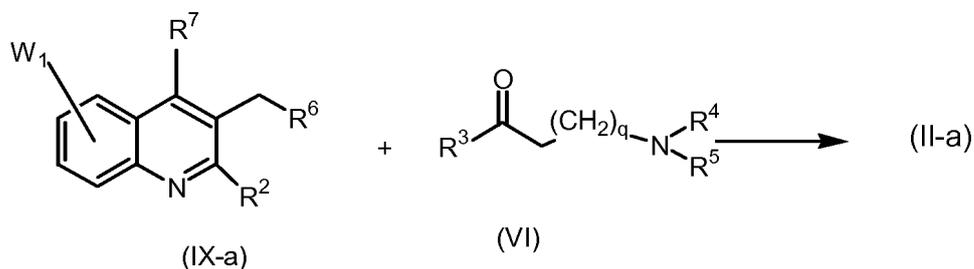
15 Un compuesto de fórmula (Ia), en donde  $R^2$  representa metoxi, se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (Ib), en donde  $R^8$  es hidrógeno y  $R^9$  es oxo, mediante hidrólisis en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano.

20 Es evidente que en lo que antecede y en las reacciones siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, en caso necesario, purificarse ulteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es evidente, además, 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, cromatografía quiral. Los diastereoisómeros individuales o enantiómeros individuales pueden obtenerse también por Cromatografía con Fluidos Supercríticos (SCF).

25 Los materiales de partida y los compuestos intermedios son compuestos que están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con procesos de reacción convencionales, generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmulas (IIa) a (II-d) se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en los documentos WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 o WO2005/075428, cuyos contenidos se incorporan en esta memoria como referencia.

30 En particular, los compuestos intermedios de fórmula (II-a) o (II-b) se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de fórmula (IX-a) o (IX-b) y un compuesto intermedio de fórmula (VI) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente (1):

Esquema 1

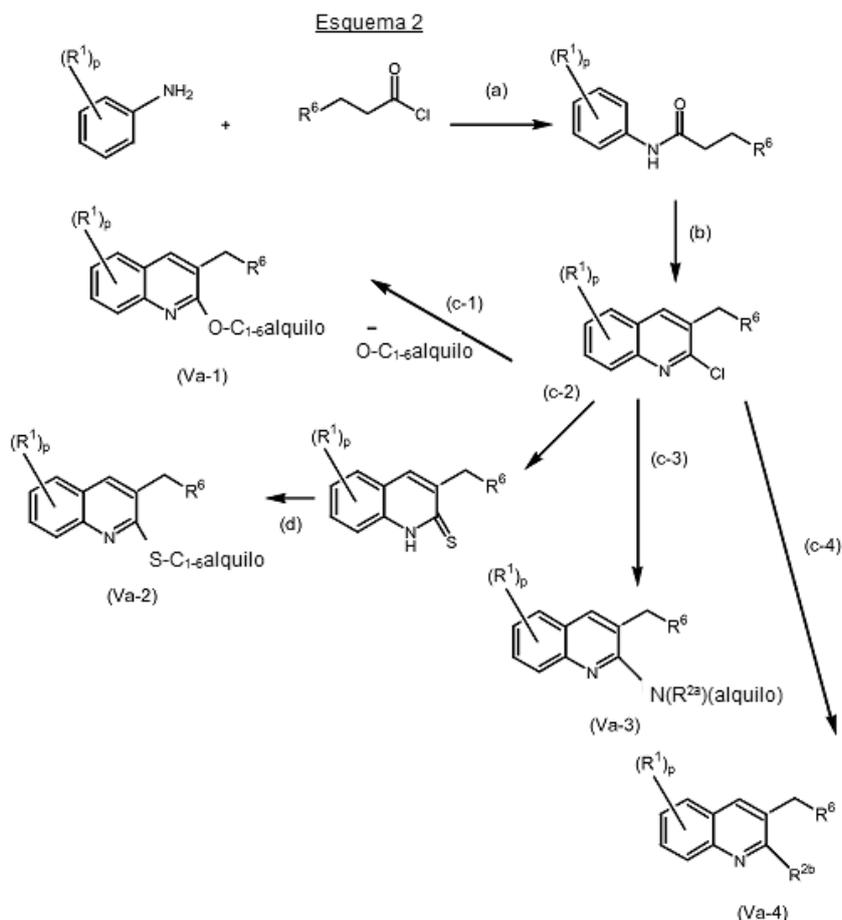


- 5 utilizando nBuLi en una mezcla de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en donde todas las variables se definen como en la fórmula (Ia) o (Ib). La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que oscile entre -20 y -70°C.

Compuestos intermedios de fórmula (III-a) o (III-b) se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de fórmula (II-a) o (II-b) mediante reacción con *N,N*-dimetilformamida en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. La reacción se realiza preferiblemente a baja temperatura, v.g., -70°C.

- 10 Compuestos intermedios de fórmula (IV-a) o (IV-b) se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de fórmula (II-a) o (II-b) mediante reacción con CO<sub>2</sub> en presencia de nBuLi y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. La reacción se realiza preferiblemente a baja temperatura, v.g., -70°C.

Compuestos intermedios de fórmula (V-a) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (2):

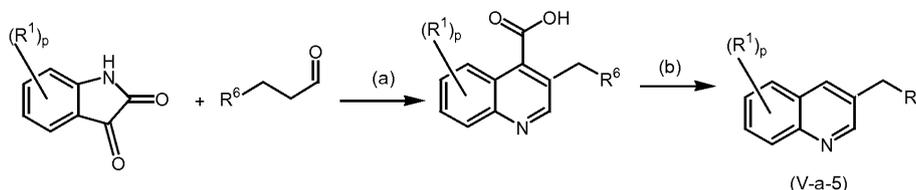


en donde todas las variables se definen como en la fórmula (1a). El esquema de reacción (2) comprende un paso (a) en el cual una anilina adecuadamente sustituida se hace reaccionar con un cloruro de acilo apropiado tal como, por ejemplo, cloruro de 3-fenilpropionilo, cloruro de 3-fluorobenzenopropionilo o cloruro de p-clorobenzenopropionilo, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, y un disolvente inerte en la reacción adecuado tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En un paso inmediatamente siguiente (b), el aducto obtenido en el paso (a) se hace reaccionar con cloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ) en presencia de *N,N*-dimetilformamida (formilación de Vilsmeier-Haack seguida por ciclación). La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En un paso siguiente (c-1) se introduce un grupo  $\text{R}^2$  específico, en donde  $\text{R}^2$  es, por ejemplo, un radical  $\text{C}_{1-6}$ alquilo, por reacción del compuesto intermedio obtenido en el paso (b) con  $\text{O-C}_{1-6}$ alquilo en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo,  $\text{HO-C}_{1-6}$ alquilo. El compuesto intermedio obtenido en el paso (b) puede convertirse también en un compuesto intermedio en el que  $\text{R}^2$  es, por ejemplo, un radical  $\text{C}_{1-6}$ alquiltio por reacción con  $\text{S=C(NH}_2)_2$  en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, v.g. etanol, o una mezcla alcohol/agua, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $\text{KOH}$  (véase el paso (c-2)) seguido por reacción con  $\text{C}_{1-6}$ alquil-I en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-propanona (véase el paso (d)). El compuesto intermedio obtenido en el paso (d) puede convertirse también en un compuesto intermedio en donde  $\text{R}^2$  es  $-\text{N(R}^{2a})$ (alquilo) en donde  $\text{R}^{2a}$  es hidrógeno o alquilo, por reacción con una sal adecuada de  $\text{NH(R}^{2a})$ (alquilo) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo (paso (c-3)). El compuesto intermedio obtenido en el paso (c) puede convertirse también en un compuesto intermedio en donde  $\text{R}^2$  es  $\text{C}_{1-6}$ alquilo o  $\text{C}_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con  $\text{C}_{1-6}$ alquilo, representándose dicho  $\text{R}^2$  por  $\text{R}^{2b}$ , por reacción con  $\text{C}_{1-6}$ alquilo o  $\text{C}_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con  $\text{C}_{1-6}$ alquilo, en presencia de  $\text{NaH}$  y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano (paso (c-4)).

Los compuestos intermedios de fórmula (V-a), en donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^7$  representan hidrógeno, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (Va-5), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción siguiente (3), en donde en un primer paso (a) una indol-2,3-dioxa sustituida se hace reaccionar con un 3-fenilpropionaldehído

opcionalmente sustituido en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio (reacción de Pfitzinger), después de lo cual el compuesto ácido carboxílico se descarboxila en un paso sucesivo (b) a temperatura elevada en presencia de un disolvente adecuado inerte en la reacción tal como difeniléter.

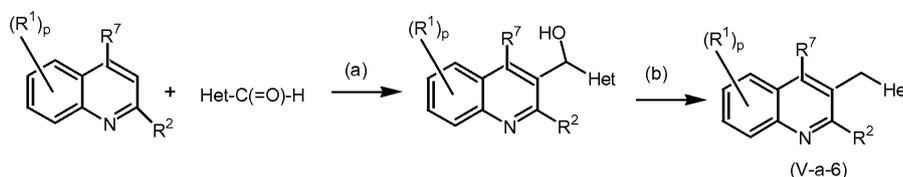
Esquema 3



5

Los compuestos intermedios de fórmula (V-a), en donde R<sup>6</sup> representa Het, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (Va-6), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción siguiente 3a:

Esquema 3a

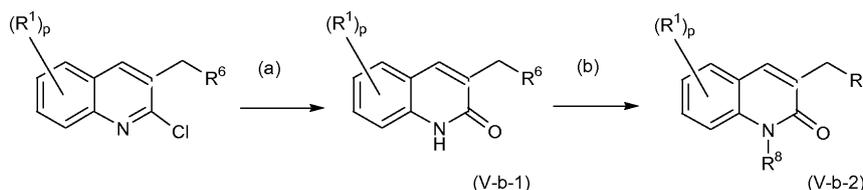


- 10 El esquema de reacción (3a) comprende un paso (a) en el cual un resto quinolina apropiado se hace reaccionar con Het-C(=O)-H utilizando nBuLi en una mezcla de una base adecuada tal como, por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre -20 y -70°C. En un paso inmediatamente siguiente (b), el producto obtenido en el paso (a) se convierte en un
- 15 compuesto intermedio de fórmula (Va-6) por reacción con un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, y triisopropilsilano, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno.

Los compuestos intermedios de fórmula (V-b), en particular (V-b-1) o (V-b-2), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción (4) siguiente:

20

Esquema 4



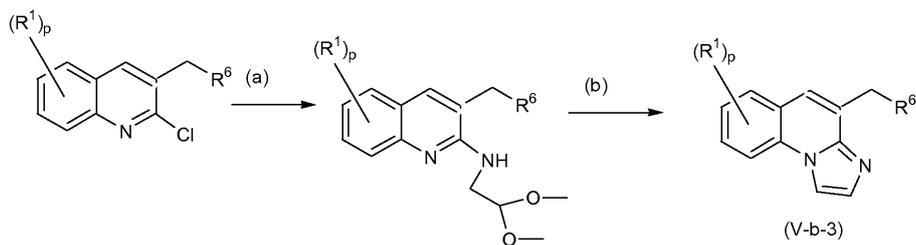
25

El esquema de reacción (4) comprende un paso (a) en el cual el resto quinolina se convierte en el resto quinolinona por reacción con un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico. En un paso (b) siguiente, se introduce un sustituyente R<sup>8</sup> por reacción del compuesto intermedio obtenido en el paso (a) con un agente de alquilación adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de alquilo, v.g. yoduro de metilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaOH o cloruro de benciltriethylamonio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

30

Los compuestos intermedios de fórmula (V-b), en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se consideran juntos para formar el radical -CH=CH-N=, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (V-b-3), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción (5) siguiente:

Esquema 5

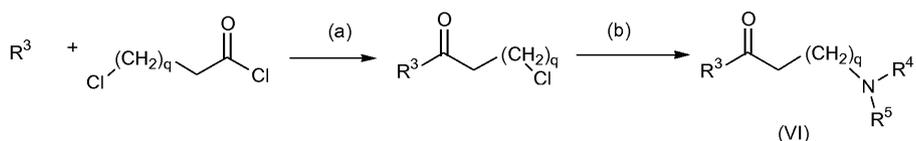


5 El esquema de reacción (5) comprende un paso (a) en el cual el compuesto intermedio se hace reaccionar con  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(OCH}_3)_2$ . En un paso (b) siguiente, se forma el resto imidazolilo condensado por reacción con ácido acético en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, xileno.

Los compuestos intermedios de fórmula (VI) son compuestos que, o bien están disponibles comercialmente, o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción (6) siguiente:

10

Esquema 6



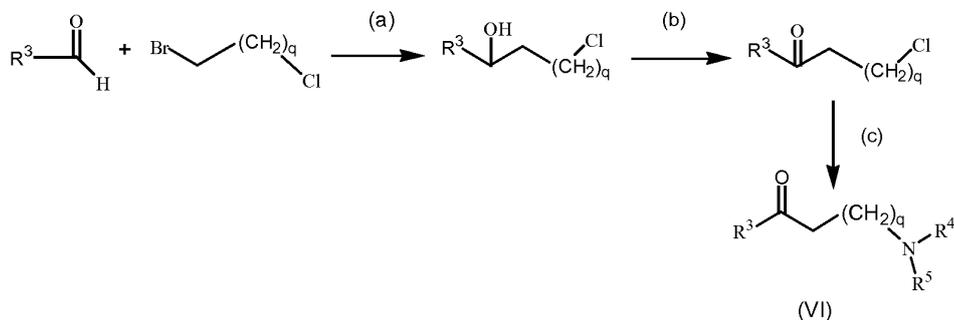
15

El esquema de reacción (6) comprende el paso (a) en el cual  $\text{R}^3$ , en particular un arilo apropiadamente sustituido, más en particular un fenilo apropiadamente sustituido, se hace reaccionar mediante una reacción de Friedel-Craft con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-cloropropionilo o cloruro de 4-clorobutirilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como, por ejemplo,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$  o  $\text{ZnCl}_2$  y un disolvente inerte para la reacción, adecuado, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que oscile entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En un paso (b) siguiente, se introduce un grupo amino ( $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ), haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en el paso (a) con una amina ( $\text{HNR}^4\text{R}^5$ ) primaria o secundaria.

20

Los compuestos intermedios de fórmula (VI) se pueden preparar también de acuerdo con el esquema de reacción (7) siguiente:

Esquema 7



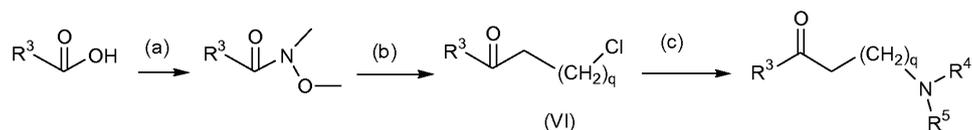
25

El esquema de reacción (7) comprende un paso (a) en el cual  $\text{R}^3\text{-C(=O)-H}$ , por ejemplo un arilcarboxaldehído apropiadamente sustituido, más en particular un fenilo o naftilcarboxaldehído apropiadamente sustituido, se hace reaccionar con un compuesto intermedio apropiado tal como, por ejemplo, 1-bromo-4-clorobutano, en presencia de un reactivo de Grignard y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dietil-éter, tetrahidrofurano. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una baja temperatura, por ejemplo  $5^\circ\text{C}$ . En un paso (b) siguiente, se realiza una oxidación en presencia de reactivo de Jones en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetona. En un

paso (c) siguiente, se introduce un grupo amino (-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>) haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en el paso (b) con una amina HNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> primaria o secundaria, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, y una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

5 Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción (8) siguiente:

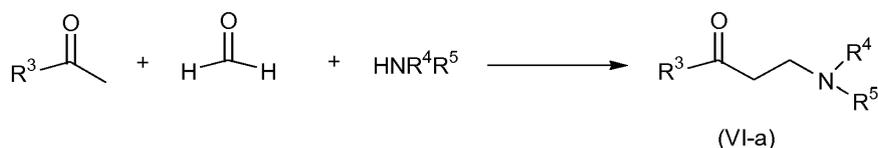
Esquema 8



10 El esquema de reacción (8) comprende el paso (a), en la que, por ejemplo, un ácido adecuado se hace reaccionar con NH(CH<sub>3</sub>)(OCH<sub>3</sub>) en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. En un paso (b) siguiente, el producto obtenido en el paso (a) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard adecuado, v.g., bromuro de 4-clorobutil-magnesio, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. En un paso (c) siguiente, se introduce un grupo amino (-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>) haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en el paso (b) con una amina HNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> primaria o secundaria, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, y una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

15 Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (VI), en donde q es 1, estando dichos compuestos intermedios representados por la fórmula (VI-a), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción (9) siguiente:

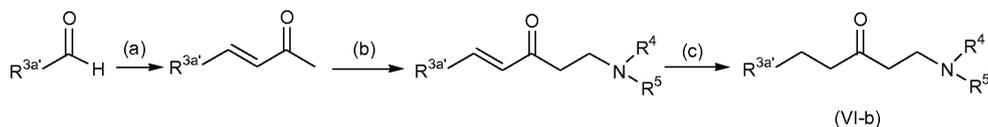
Esquema 9



20 El esquema de reacción (9) comprende el paso en el que un derivado de acetilo adecuado de R<sup>3</sup> tal como, por ejemplo, acetilciclohexano, se hace reaccionar con paraformaldehído y una amina HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> primaria o secundaria adecuada, preferiblemente en su forma de sal, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico y similares, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, v.g., etanol

25 Los compuestos intermedios de fórmula (VI), en donde R<sup>3</sup> representa R<sup>3a'</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (que es posible para aquellos compuestos intermedios de fórmula (VI), en donde R<sup>3</sup> representa alquilo, aralquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, Het-alquilo, Het-O-alquilo o Het-alquil-O-alquilo y R<sup>3a'</sup> es igual que R<sup>3</sup>, pero con 2 átomos de carbono menos en la cadena alquilo fijada al resto de la molécula, y en donde q representa 1, estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (VI-b), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción (10) siguiente:

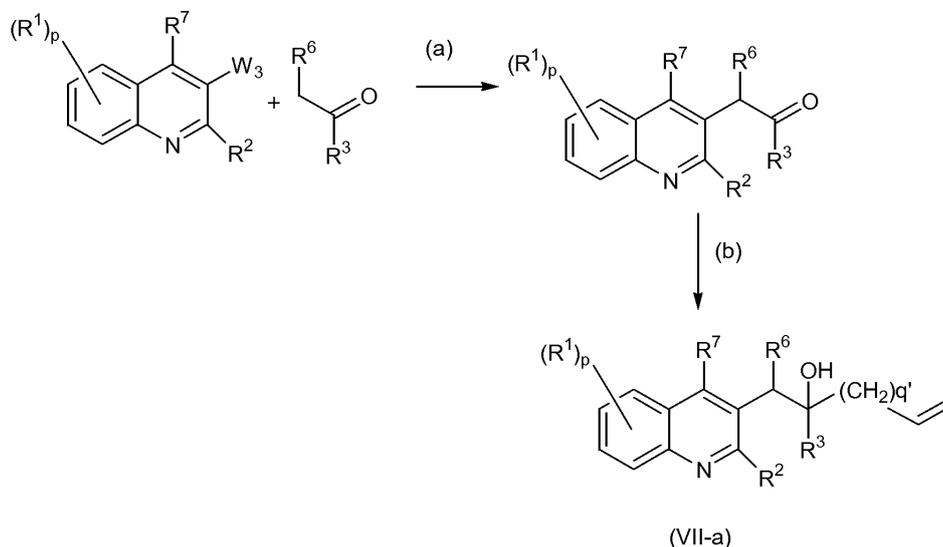
Esquema 10



30 El esquema de reacción (10) comprende el paso (a), en donde un aldehído adecuado se hace reaccionar con acetona en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido sódico. En un paso (b) siguiente, el producto obtenido en el paso (a) se hace reaccionar con una amina HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> primaria o secundaria en presencia de CH<sub>2</sub>(=O), un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico y similares, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, v.g., etanol. En un paso (c) siguiente, el producto obtenido en el paso (b) se hidrogena (H<sub>2</sub>) en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua y un alcohol, v.g., etanol.

Compuestos intermedios de fórmula (VII-a) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción (11) siguiente:

Esquema 11

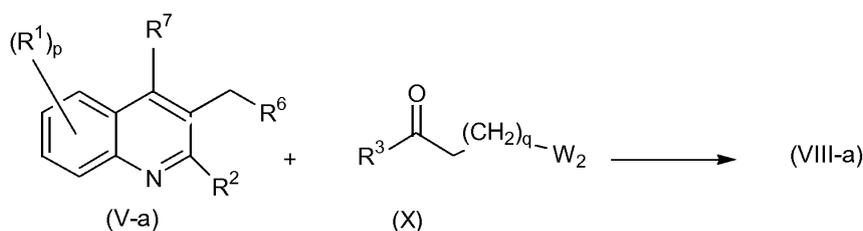


- 5 El esquema de reacción (11) comprende el paso de hacer reaccionar una quinolina apropiadamente sustituida, en donde  $W_2$  representa un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halo, v.g., bromo, con una desoxibenzoína apropiadamente sustituida, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, diacetato de paladio, un ligando adecuado tal como, por ejemplo, X-PHOS, una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, xileno, bajo un flujo de  $N_2$ . En un paso (b) siguiente, el producto obtenido en el paso (a) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard adecuado (v.g.,  $CH_2=CH-(CH_2)_q-Mg-Br$  tal como, por ejemplo, bromuro de alilmagnesio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Los compuestos intermedios de fórmula (VII-b) se pueden preparar de forma correspondiente.
- 10

Compuestos intermedios de fórmula (VIII-a) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción (12) siguiente:

15

Esquema 12



- En el esquema de reacción (12) un compuesto intermedio de fórmula (V-a) se hace reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula (X), para su síntesis se hace referencia a los esquemas 6, 7 y 8, en presencia de  $nBuLi$  en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamina. La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo, convenientemente, a una temperatura que oscile entre  $-20$  y  $-70^\circ C$ .
- 20

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII-b) se pueden preparar de forma correspondiente.

Los compuestos intermedios de fórmula (IX-a) o (IX-b) se pueden preparar de acuerdo con los procesos de reacción arriba descritos para los compuestos intermedios (V-a) o (V-b).

- 25 Los ejemplos que siguen ilustran la presente invención sin que la misma esté limitada a ellos.

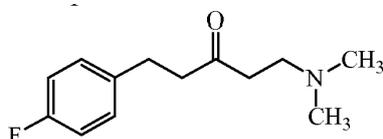
PARTE EXPERIMENTAL

De algunos compuestos o compuestos intermedios, la configuración estereoquímica absoluta de los átomos de carbono estereogénicos contenidos en ellos o la configuración en el enlace doble no se determinó experimentalmente. En tales casos, la forma estereoquímicamente isómera que se aisló en primer lugar se designa como "A" y la segunda como "B", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isómeras "A" y "B" pueden ser caracterizadas inequívocamente por una persona experta en la técnica, utilizando métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, NMR. Se considera que está dentro del conocimiento de las personas expertas el reconocimiento del método más apropiado para determinar la configuración estereoquímica real.

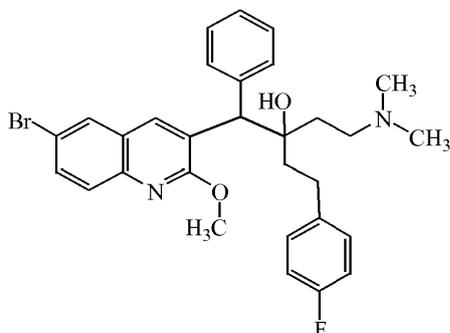
- 5 En el caso en que "A" y "B" son mezclas de formas estereoquímicamente isómeras, en particular mezclas de enantiómeros, las mismas pueden separarse ulteriormente, designándose entonces las primeras fracciones respectivas aisladas como "A1" o respectivamente "B1" y las segundas como "A2" o respectivamente "B2", sin referencia ulterior a la configuración específica real. Sin embargo, dichas formas "A1", "A2" y "B1", "B2" isómeras, en particular dichas formas enantiómeras "A1", "A2" y "B1", "B2", pueden ser identificadas inequívocamente por una persona experta en la técnica, utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo difracción de rayos X.

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

- 20 En lo sucesivo, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida. "IPA" significa isopropilamina. "THF" significa tetrahidrofurano y "DIPE" significa diisopropil-éter.

A. Preparación de los compuestos intermediosEjemplo A1a. Preparación del compuesto intermedio 18a

- 25 Una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-2-butanona (0,029 mol), formaldehído (0,116 mol) y metilmetanamina (0,116 mol) en HCl conc. (1,4 ml) y etanol (48 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas y luego se llevó a la temperatura ambiente. Se añadió HCl 1N. La mezcla se lavó con dietil-éter, se basificó con  $K_2CO_3$  2M y se extrajo con dietil-éter. La capa orgánica se separó, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  95/5/0,1; 15-40  $\mu m$ ). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,6 g de compuesto intermedio 18a (49%).

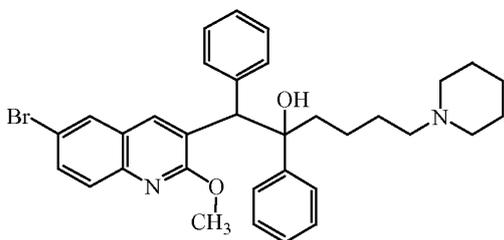
b. Preparación del compuesto intermedio 1

Compuesto intermedio 1 (dia A)

## Compuesto intermedio 2 (día B)

5 nBuLi 1,6 M en hexano (0,0056 mol) se añadió gota a gota a  $-20^{\circ}\text{C}$  a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0564 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos y después se enfrió a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una disolución de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina [654655-69-3] (compuesto intermedio 3 del documento WO 2004/011436) (0,0051 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 90 minutos. Se añadió una disolución de **compuesto intermedio 18a** (preparado de acuerdo con A1.a) (0,0072 mol) en THF (18 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas.  $\text{H}_2\text{O}$  se añadió a  $-30^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98,5/1,5/0,1; 15-40  $\mu\text{m}$ ), luego sobre kromasil (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  99/1/0,1; 10  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,2 g de fracción 1 y 0,13 g de fracción 2. Las dos fracciones se cristalizaron en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,146 g de **compuesto intermedio 1** (5%) (p. f.  $148^{\circ}\text{C}$ ) y 0,076 g de **compuesto intermedio 2** (3%) (p. f.  $157^{\circ}\text{C}$ ).

## c. Preparación de los compuestos intermedios 14 y 15



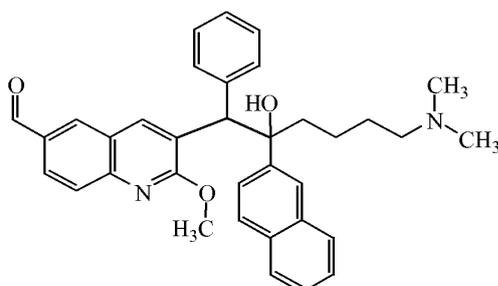
15

Compuesto intermedio 14 (día A)  
Compuesto intermedio 15 (día B)

20 nBuLi 1,6 M en hexano (0,0018 mol) se añadió gota a gota a  $-20^{\circ}\text{C}$  a una disolución de diisopropilamina (0,0018 mol) en THF (4 ml) bajo flujo de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos y después se enfrió a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una disolución de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina [654655-69-3] descrita en el documento WO2004/011436 como compuesto intermedio 3 (cuyo contenido se incorpora en esta memoria como referencia) (0,0015 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 90 minutos. Se añadió una solución de 1-fenil-d-(1-piperidinil)-1-pentanone (0,0018 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 90 minutos. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,9 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,1; 10  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,085 g de **compuesto intermedio 14** (10%; p.f.  $129^{\circ}\text{C}$ ) y 0,133 g de una segunda fracción (15%). Esta fracción se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó a  $60^{\circ}\text{C}$  en vacío. Rendimiento: 0,05 g de **compuesto intermedio 15** (6%; p. f.  $166^{\circ}\text{C}$ ).

30 Ejemplo A2

## a-1. Preparación de compuesto intermedio 4

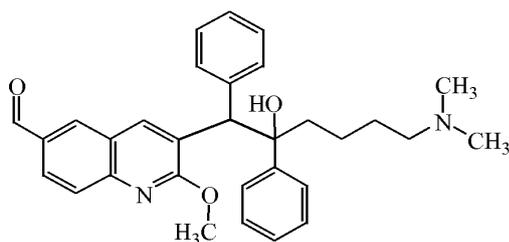


Compuesto intermedio 4 (día A)  
Compuesto intermedio 5 (día B)

- 5 nBuLi 1,6 M en hexano (0,0071 mol) se añadió gota a gota a  $-70^{\circ}\text{C}$  a una disolución de 25903852 compuesto 190 del documento WO2004/011436 (0,0028 mol) en THF (17 ml) bajo flujo de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Una disolución de *N,N*-dimetilformamida (0,014 mol) en THF (11 ml) se añadió a  $-70^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,45 g de **compuesto intermedio 4** (día A).

El **compuesto intermedio 5** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el **compuesto intermedio 4**, pero partiendo del compuesto 191 del documento WO2004/011436. Rendimiento: 0,92 g de **compuesto intermedio 5** (día B).

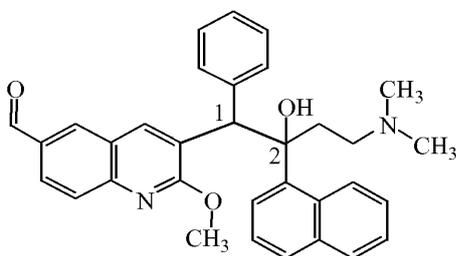
10 a-2. Preparación de compuesto intermedio 3



Compuesto intermedio 3 (día B)

- 15 El compuesto intermedio 3 se preparó con el mismo procedimiento que el **compuesto intermedio 4**, pero partiendo del compuesto 66 del documento WO 2004/011436. El residuo se cristalizó en DIPE. Rendimiento: 0,60 g de **compuesto intermedio 3** (69%; día B).

a-3. Preparación de los compuestos intermedios 10, 11, 12 y 13



- 20 Compuesto intermedio 10 (día A)  
 Compuesto intermedio 11 (día B)  
 Compuesto intermedio 12 (A1)  
 Compuesto intermedio 13 (A2)

- 25 nBuLi (1,6 M en hexanos, 14,1 ml, 0,0225 mol) se añadió gota a gota a  $-70^{\circ}\text{C}$  bajo un flujo de nitrógeno a una disolución de compuesto 14 del documento WO2004/011436 (5,0 g, 9,0 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos a  $-70^{\circ}\text{C}$  y luego se añadió *N,N*-dimetilformamida (5,5 ml, 0,072 mol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a  $-70^{\circ}\text{C}$  y después se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en diisopropil-éter y metanol. Rendimiento: 1,7 g de **compuesto intermedio 10** (38%).

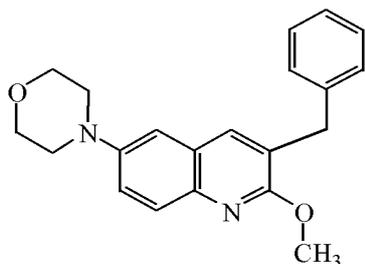
- 30 El **compuesto intermedio 11** (día B) se preparó de acuerdo con el **compuesto intermedio 10**, pero partiendo de compuesto 15 (B) del documento WO2004/011436). Rendimiento: 1,0 g de **compuesto intermedio 11** (22%).

El **compuesto intermedio 12** (A1; 1R,2S) se preparó de acuerdo con el **compuesto intermedio 10**, pero partiendo del compuesto 12 (A1; 1R,2S) del documento WO2004/011436). Rendimiento: 3,8 g de **compuesto intermedio 12**.

El **compuesto intermedio 13** (A2; 1S,2R) se preparó de acuerdo con el **compuesto intermedio 10**, pero partiendo del compuesto 13 (A2; 1S,2R) del documento WO2004/011436). Rendimiento: 2 g de **compuesto intermedio 13**.

## 5 Ejemplo A3

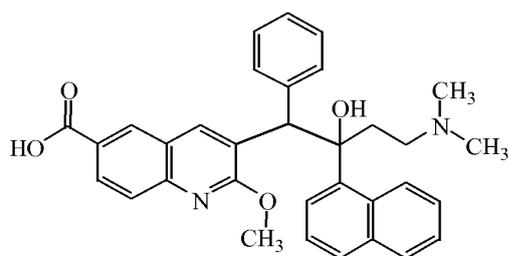
### Preparación del compuesto intermedio 6



Una disolución de 6-bromo-2-metoxi-3-(fenilmetil)-quinolina [654655-69-3], descrita como compuesto intermedio 3 en el documento WO2004/011436 (2,0 g, 6,1 mmol), morfolina (0,644 ml, 7,3 mmol), tris(dibencilidenacetona) paladio (0,28 g, 0,31 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfina) bifenilo (0,18 g, 0,61 mmol) y terc.-butóxido de sodio (0,82 g, 8,54 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó a 80°C durante 24 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm, 200 g, ciclohexano/EtOAc 80:20). Las fracciones se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,4 g de **compuesto intermedio 6** (rendimiento: 78%).

## Ejemplo A4

### a. Preparación del compuesto intermedio 7

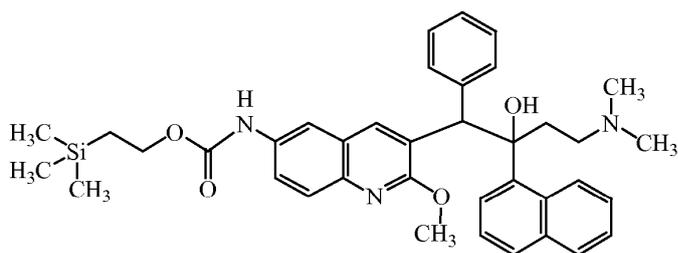


### Compuesto intermedio 7 (dia A)

nBuLi (1,6 M en hexanos, 14,1 ml, 0,0225 mol) se añadió gota a gota a -70°C bajo un flujo de nitrógeno a una disolución del compuesto 14 del documento WO2004/011436 (5,0 g, 9,0 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a -70°C y después se añadió hielo seco. La mezcla resultante se agitó a -70°C durante 1 hora y después se añadió agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, a continuación, CH<sub>3</sub>OH, luego CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH y se secó en vacío. Rendimiento: 0,8 g del **compuesto intermedio 7** (17%).

Una segunda fracción se obtuvo a partir del filtrado. Rendimiento: 1,3 g de **compuesto intermedio 7** (28%).

### b. Preparación de los compuestos intermedios 8 y 9



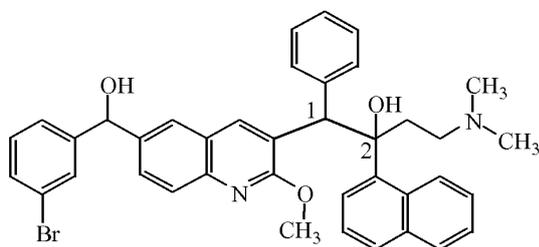
Compuesto intermedio 8 (día A)  
Compuesto intermedio 9 (día B)

- 5 Difenilfosforilazida (DPPA, 0,454 ml, 2,11 mmol) se añadió a una disolución del **compuesto intermedio 7** (preparado de acuerdo con A4.a) (1,1 g, 2,11 mmol) y trietilamina (0,297 ml, 2,11 mmol) en tolueno (20 ml) bajo un flujo de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas y luego se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (0,61 ml, 4,2 mmol). La disolución se agitó durante 5 horas a 80°C y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1,3 g) se purificó mediante cromatografía en
- 10 columna sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub> 15-40 µm, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 98/2/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,46 g de **compuesto intermedio 8** (34%).

El **compuesto intermedio 9** (día B) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el **compuesto intermedio 8** (día A), pero partiendo del compuesto 15 del documento WO 2004/011436. Rendimiento: 0,70 g de **compuesto intermedio 9** (52%).

#### 15 Ejemplo A5

##### a. Preparación de los compuestos intermedios 16 y 17

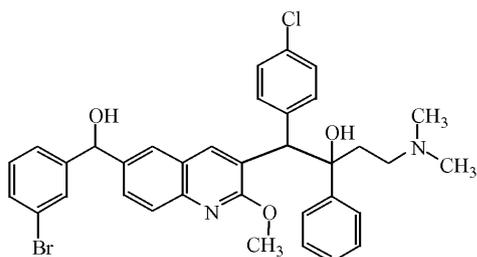


Compuesto intermedio 16 (A1)  
Compuesto intermedio 17 (día A)

- 20 nBuLi 1,6 M en hexano (0,563 ml, 0,90 mmol) se añadió gota a gota a una disolución del compuesto 12 del documento WO2004/011436 (0,25 g, 0,45 mmol) en THF (3 ml) enfriado a -70°C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 1 hora a -70°C y después se añadió lentamente una disolución de 3-bromobenzaldehído (0,105 ml, 0,90 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -70°C, y después se diluyó con agua a -40°C. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. A continuación, la capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto bruto (0,34 g) se purificó mediante cromatografía
- 25 sobre gel de sílice (15-40 µm, 30 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 97:3 0,1). Rendimiento: 0,11 g de **compuesto intermedio 16** (37%; 1R,2S).

- El **compuesto intermedio 17** (día A) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el **compuesto intermedio 16**, pero partiendo del compuesto 14 del documento WO2004/011436) Rendimiento: 0,11 g de **compuesto intermedio 17** (34%).
- 30

##### b. Preparación del compuesto intermedio 18



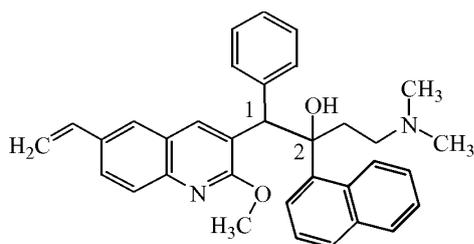
Compuesto intermedio 18 (día B)

De acuerdo con ello, el **compuesto intermedio 18** (día B) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el **compuesto intermedio 16**, pero partiendo del compuesto 36 del documento WO2004/011436. Rendimiento: 0,13 g de **compuesto intermedio 18** (36%).

### B. Preparación de los compuestos finales

#### Ejemplo B1

##### a. Preparación de los compuestos 8, 9 y 10



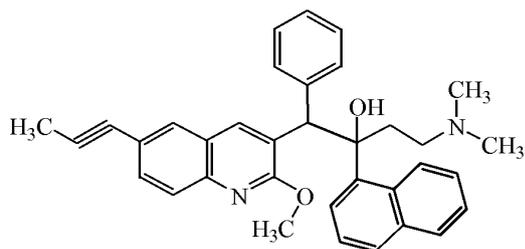
10 Compuesto 8 (día A)  
Compuesto 9 (A1)  
Compuesto 10 (día B)

Una mezcla del compuesto 14 del documento WO 2004/011436 (día A, mezcla de RS y SR;) (0,1 g, 0,18 mmol), tributil-vinil-estaño (0,114 g, 0,36 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,013 g, 0,018 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se calentó en el microondas (80°C, 10 minutos, 100 W). La mezcla se enfrió, se vertió en una disolución acuosa de KF (10% p/p), se extrajo con EtOAc y se filtró sobre una almohadilla corta de Celite. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,26 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 100 a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ; 98/2/0,2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,018 g de **compuesto 8** (día A; rendimiento: 45%, p.f.: 164°C).

El **compuesto 9** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento, pero partiendo del compuesto 12 del documento WO 2004/011436 ( $\alpha\text{S}$ ,  $\beta\text{R}$ ; [843663-66-1]). Rendimiento: 0,060 g de **compuesto 9** (A1; 1R,2S, rendimiento: 45%).

El **compuesto 10** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento, pero partiendo del compuesto 15 del documento WO 2004/011436 (día B, mezcla de RR y SS). Rendimiento: 0,055 g de **compuesto 10** (día B; rendimiento: 31%, p. f.: 185°C).

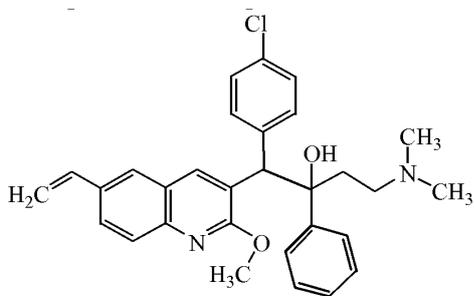
##### b. Preparación de los compuestos 13 y 14



Compuesto 13 (día A)  
Compuesto 14 (día B)

- 5 El **compuesto 13** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 8, pero utilizando el reactivo alquino apropiado. Rendimiento: 45% (día A; p. f.: 100°C)  
El **compuesto 14** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 10, pero utilizando el reactivo alquino apropiado. Rendimiento: 51% (día B; p. f.: 202°C).

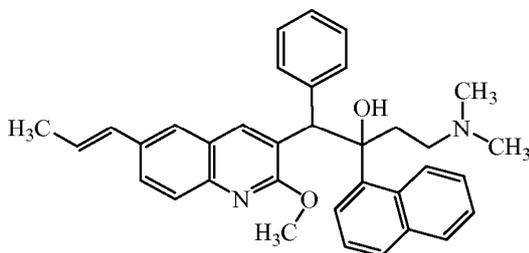
#### c. Preparación de los compuestos 1 y 2



10 Compuesto 1 (día A)  
Compuesto 2 (día B)

- 10 El **compuesto 1** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 8, pero partiendo del compuesto 37 del documento WO 2004/011436 (día A). Rendimiento: 25% (día A; p. f.: 184°C).  
15 El **compuesto 2** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 10, pero partiendo del compuesto 36 del documento WO 2004/011436 (día B). Rendimiento: 23% (día B; p. f.: 187°C).

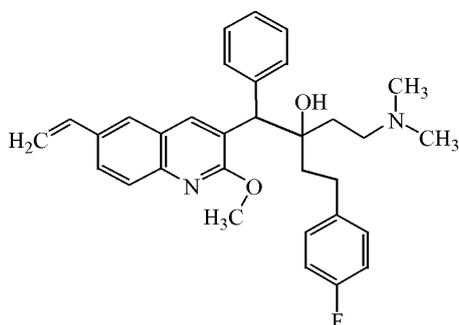
#### d. Preparación de los compuestos 11 y 12



Compuesto 11 (día A)  
Compuesto 12 (día B)

- 20 El **compuesto 11** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 8. Rendimiento: 65% (día A, (E); p. f.: 190°C);  
El **compuesto 12** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 10. Rendimiento: 47% (día B, (E); p. f.: 189°C).

## e. Preparation de los compuestos 6 y 7



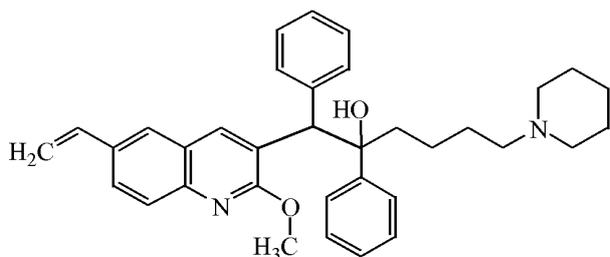
Compuesto 6 (día A)

Compuesto 7 (día B)

- 5 Una disolución del **compuesto intermedio 1** (0,2 g, 0,00036 mol), tributil(vinil)estaño (0,21 ml, 0,000725 mol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,025 g, 0,000036 mol) en DMF (4 ml) se agitó durante 10 minutos a 80°C en un horno de microondas (100 W). A continuación, se añadieron una porción extra de tributil(vinil)estaño (1 equivalente) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,05 equivalentes) y la mezcla se agitó de nuevo durante 10 minutos a 80°C en el
- 10 horno de microondas (100 W). A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una disolución de KF al 10% y se diluyó en EtOAc. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH; de 100/0/0 a 97/3/0,3; Sunfire 5 µm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a continuación, el producto se cristalizó en DIPE. Rendimiento: 0,067 g de **compuesto 6** (37%; p. f.: 135°C).
- 15

Por consiguiente, el **compuesto 7** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 2** (preparado de acuerdo con A1.b). Rendimiento: **Compuesto 7** (20%; p. f.: 156°C).

## f. Preparación de los compuestos 34 y 35



20 Compuesto 34 (día A)

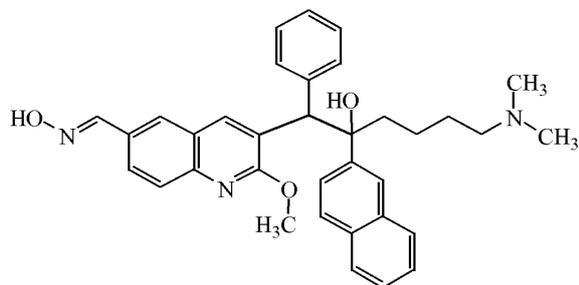
Compuesto 35 (día B)

- Una mezcla del **compuesto intermedio 14** (preparada de acuerdo con A1. c) (0,35 mmol), tributil(vinil)estaño (0,7 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,035 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se calentó bajo microondas (80°C, 30', 100 W). La mezcla se enfrió y se vertió en una disolución acuosa de KF (al 10% p/p). Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró sobre una almohadilla corta de Celite. El filtrado se decantó y la capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante SFC (Columna de piridina, eluyente: CO<sub>2</sub>/MeOH/isopropilamina 80/20/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,02 g de compuesto 34 (día A; 11%).
- 25

- El **compuesto 35** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el **compuesto 34**, pero partiendo del **compuesto intermedio 15** (preparado de acuerdo con A1. c). Rendimiento: 0,045 g de **compuesto 35** (día B) (25%).
- 30

## Ejemplo B2

## a. Preparación de los compuestos 32 y 33

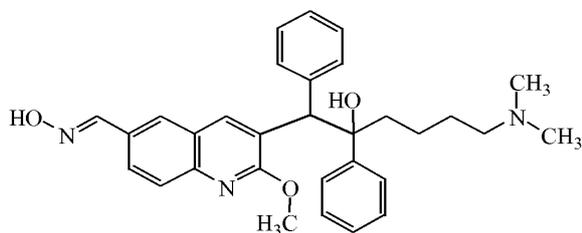


5 Compuesto 33 (dia A)  
Compuesto 32 (dia B)

Una disolución del **compuesto intermedio 4** (preparada de acuerdo con A2.a-1) (0,38 mmol) e hidroxilamina (0,57 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,4 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,4 a 88/12/1,2; kromasil Si 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,044 g de **compuesto 33** (21%, p. f.: 180°C).

El **compuesto 32** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 5** (preparado de acuerdo con A2.a-1). Rendimiento: 0,1 g de **compuesto 32** (dia B) 33%.

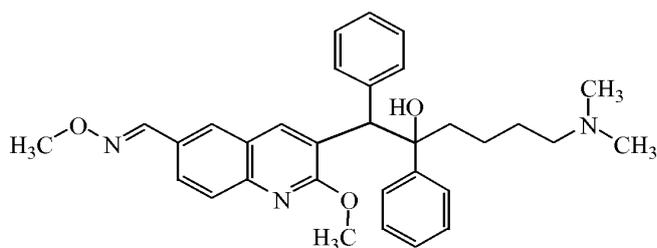
## b. Preparación del compuesto 3



15 Compuesto 3 (dia B)

El **compuesto 3** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 33, pero partiendo del **compuesto intermedio 3** (preparado de acuerdo con A2.a-2). Rendimiento: 0,072 g de **compuesto 3** (dia B) 43%.

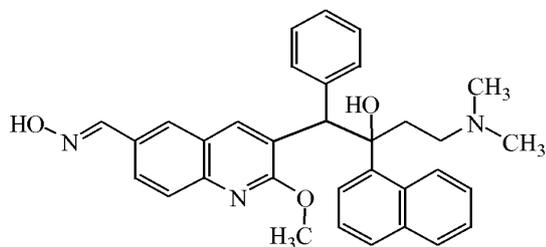
## c. Preparación del compuesto 4



20 Compuesto 4 (dia B)

El **compuesto 4** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 33, pero partiendo del **compuesto intermedio 3** (preparado de acuerdo con A2.a-1) e hidrocloreto de metoxilamina. Rendimiento: 0,082 g de **compuesto 4** (día B) 48%.

d. Preparación de los compuestos 23 y 24



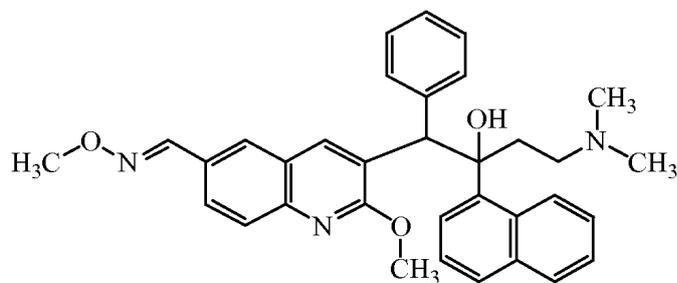
5

Compuesto 23 (día A)  
Compuesto 24 (día B)

Una mezcla de **compuesto intermedio 10** (día A) (preparado de acuerdo con A2.a-3) (0,15 g, 0,297 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,031 g, 0,446 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,17 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sunfire 5 µm, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 99/1/0,1 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 94/6/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,07 g de **compuesto 23** (46%, p. f. = 187°C).

15 El **compuesto 24** (día B) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el **compuesto 23**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (día B) (preparado de acuerdo con A2.a-3). Rendimiento: 0,064 g de compuesto 24 (41%, p. f. 167°C).

e. Preparación de los compuestos 25 y 26



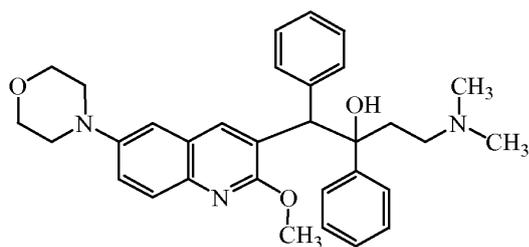
20 Compuesto 26 (día A)  
Compuesto 25 (día B)

El **compuesto 26** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el **compuesto 23**, pero partiendo del **compuesto intermedio 10** (preparado de acuerdo con A2.a-3) e hidrocloreto de metoxilamina. Rendimiento: 0,083 g de **compuesto 26** (día A) (39%; p. f. = 170°C).

25 El **compuesto 25** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el **compuesto 23**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (preparado de acuerdo con A2.a-3) e hidrocloreto de metoxilamina. Rendimiento: 0,115 g de **compuesto 25** (día B) (54%; p. f. = 228°C).

Ejemplo B3

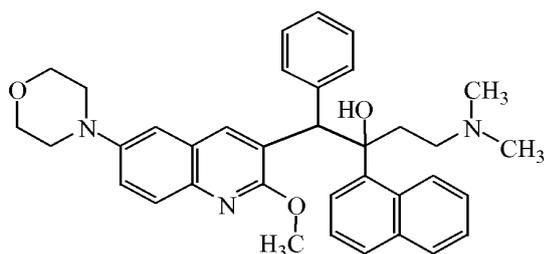
a. Preparación de los compuestos 5 y 36



Compuesto 36 (dia A)  
Compuesto 5 (dia B)

- 5 *n*BuLi 1,6 M en hexano (2,24 ml, 3,60 mmol) se añadió lentamente a -20°C bajo un flujo de N<sub>2</sub> a una disolución de diisopropilamina (0,503 ml, 3,60 mmol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos, y después se enfrió a -70°C. Se añadió lentamente una disolución de **compuesto intermedio 6** (preparada de acuerdo con A3) (1,0 g, 3,0 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1h30. Se añadió lentamente una disolución de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,64 g, 3,6 mmol) en THF (7 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas,
- 10 se hidrolizó a -30°C con agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub> 15-40 µm, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 99/1/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Los productos se cristalizaron en metanol para proporcionar 0,087 g de **compuesto 36** (6%, p. f. = 190°C) (dia A) y 0,088 g de **compuesto 5** (6%, p. f. = 140°C) (dia B).

#### b. Preparación del compuesto 30



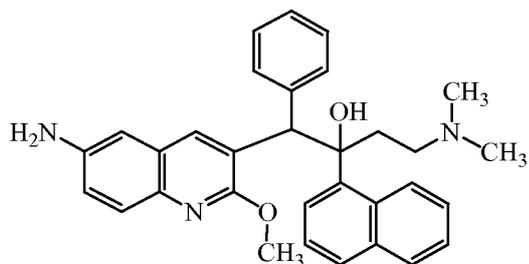
15

Compuesto 30 (dia B)

El **compuesto 30** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el **compuesto 5**, pero partiendo del **compuesto intermedio 6** (preparado de acuerdo con A3) y 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona como en el procedimiento del **compuesto 5**. Rendimiento: 0,087 g de **compuesto 30** (dia B) (5%; p. f. = 210°C).

#### 20 Ejemplo B4

##### Preparación de los compuestos 15 y 16



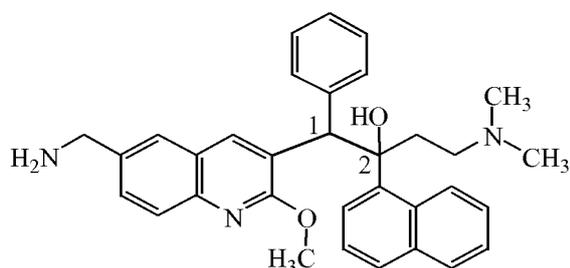
Compuesto 15 (dia A)  
Compuesto 16 (dia B)

5 Bromuro de tetrabutilamonio (TBAB 1M en THF, 1,45 ml, 1,45 mmol) se añadió gota a gota a 0°C a una disolución del **compuesto intermedio 8** (preparada de acuerdo con A4.b) (0,46 g, 0.72 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,45 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sunfire 5 µm, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 98/2/0,2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,014 g de **compuesto 15** (4%, p. f. = 205°C).

El **compuesto 16** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el **compuesto 15**, pero partiendo del **compuesto intermedio 9** (preparado de acuerdo con A4.b). Rendimiento: 0,037 g de **compuesto 16** (7%).

## 10 Ejemplo B5

### Preparación de los compuestos 17, 18, 19 y 20



Compuesto 17 (dia A)

Compuesto 20 (dia B)

15 Compuesto 18 (enantiómero A1)  
Compuesto 19 (enantiómero A2)

20 Una disolución del **compuesto intermedio 13** (preparada de acuerdo con A2.a-3) (enantiómero A2, 2,0 g, 3,96 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH (7N, 40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se añadió Pd/C (al 10%, seco, 2,0 g). La suspensión resultante se colocó bajo 4 bares de H<sub>2</sub> y se agitó durante 24 horas. La mezcla se filtró sobre una almohadilla corta de celite y los disolventes se evaporaron hasta sequedad. El residuo (2,0 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub> 15-40 µm, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 93/7/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,40 g de **compuesto 19 (A2; 1S,2R; 20%)**.

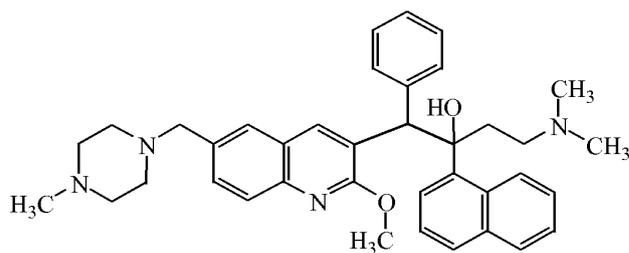
25 El **compuesto 17 (dia A)** se preparó de acuerdo con lo mismo que el compuesto 19, pero partiendo del **compuesto intermedio 10** (preparado de acuerdo con A2.a-3). Rendimiento: 0,083 g de **compuesto 17** (8%, p. f. = 180°C).

El **compuesto 20 (dia B)** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el compuesto 19, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (preparado de acuerdo con A2.a-3). Rendimiento: 0,06 g de **compuesto 20** (20%, p. f. = 184°C).

30 El **compuesto 18 (A1; 1R,S2)** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el compuesto 19, pero partiendo del **compuesto intermedio 12** (preparado de acuerdo con A2.a-3). Rendimiento: 0,73 g de **compuesto 18** (19%).

## Ejemplo B6

### Preparación del compuesto 29

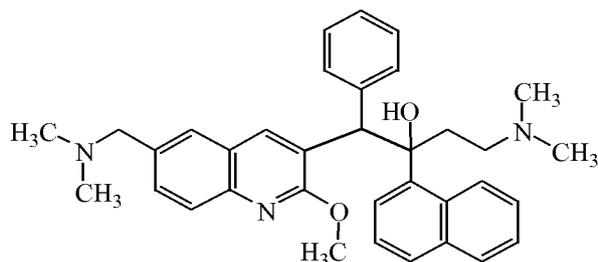


Compuesto 29 (dia A)

Una mezcla del **compuesto intermedio 10** (preparado de acuerdo con A3.a-3) (dia A) (0,0002 mol) y metilpiperazina (0,0007 mol) en CH<sub>3</sub>CN (3 ml), THF (3 ml) y AcOH (0,15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió BH<sub>3</sub>CN (soporte polimérico) (0,0003 mol) y, a continuación, CH<sub>3</sub>CN (0,0003 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,2 a 92/8/0,8; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,021 g de **compuesto 29** (12%).

Ejemplo B7

Preparación de los compuestos 21 y 22



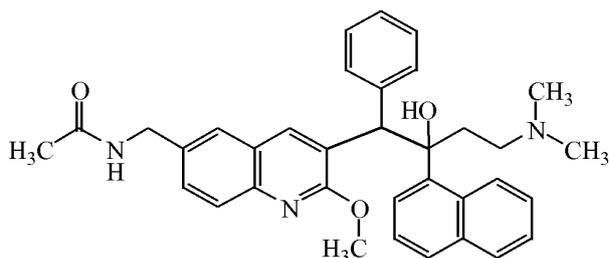
Compuesto 21 (dia A)  
Compuesto 22 (dia B)

Cianoborohidruro de sodio (0,056 g, 8,9 mmol) se añadió a una disolución del **compuesto 17** (preparada de acuerdo con B5) (0,15 g, 0,30 mmol), formaldehído al 30% en agua (0,24 ml, 3,0 mmol) y ácido acético (0,15 ml) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con AcOEt y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,18 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sunfire 5 μm, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 98/2/0,2 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 94/6/0,6). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,07 g de **compuesto 21** (44%).

El **compuesto 22** (dia B) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento para el **compuesto 21**, pero partiendo del **compuesto 20** (dia B) (preparado de acuerdo con B5). Rendimiento: 0,063 g de **compuesto 22** (40%).

25 Ejemplo B8

Preparación del compuesto 27

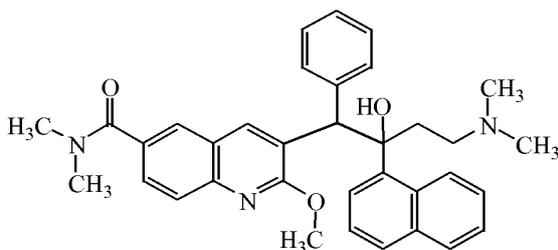


Compuesto 27 (día B)

- 5 Una disolución del **compuesto 20** (preparada de acuerdo con B5) (80 mg, 0,158 mmol), cloruro de acetilo (0,011 ml, 0,158 mmol) y trietilamina (0,024 ml, 0,174 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se agitó a temperatura durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,14 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Sunfire 5  $\mu\text{m}$ , eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ : 98/2/0,2 a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ : 94/6/0,6). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,084 g de **compuesto 27** (97%, p. f. = 203°C).

Ejemplo B9

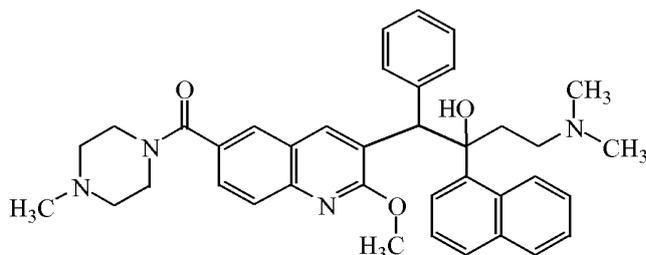
- 10 a. Preparación del compuesto 28



Compuesto 28 (día A)

- 15 Una disolución del **compuesto intermedio 7** (preparada de acuerdo con A4.a) (0,15 g, 0,288 mol), hidrocloreto de dimetilamina (0,047 g, 0,576 mol), hidroxibenzotriazol (0,047 g, 0,346 mol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,066 g, 0,346 mol), trietilamina (0,081 ml, 0,576 mol) en THF (2 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,15 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kromasil 5  $\mu\text{m}$ , eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ : 99/1/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,010 g de **compuesto 28** (64%).

- 20 b. Preparación del compuesto 31

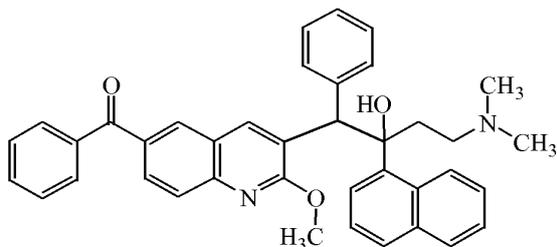


Compuesto 31 (día A)

El **compuesto 31** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el **compuesto 28**, pero partiendo del **compuesto intermedio 7** (preparado de acuerdo con A4.a) y 1-metilpiperazina. Rendimiento: 0,039 g de **compuesto 31** (día A) (39%; p. f. = 195°C).

#### Ejemplo B10

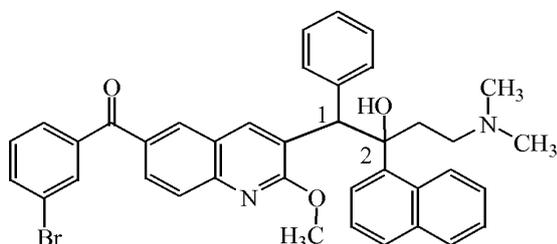
##### 5 a. Preparación del compuesto 37



#### Compuesto 37 (día A)

10 *n*BuLi 1,6 M en hexano (1,4 ml, 0,018 mol) se añadió a una disolución de 6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolina etanol (día A, mezcla de RS y SR; compuesto 14 del documento WO 2004/011436) (0,5 g, 0,009 mol) en THF (10 ml), enfriada a -70°C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 2 horas a -70°C, y luego se añadió gota a gota una disolución de *N*-metil-*N*-metoxibenzamida (0,3 g, 0,0018 mol) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 3 horas, y después se diluyó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía SFC quiral (ChiralPakADH 5  $\mu$ m, eluyente: CO<sub>2</sub>/MeOH 10/PA: 92/8/0,5). Rendimiento: 63 mg de **compuesto 37** (13%).

##### 15 b. Preparación de los compuesto 38 y 39

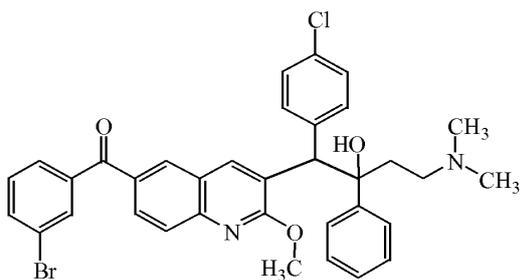


#### Compuesto 38 (A1) Compuesto 39 (día A)

20 Óxido de manganeso (0,11 g) se añadió en porciones a una disolución de **compuesto intermedio 16** (preparada de acuerdo con A5.a) (0,11 g, 0,166 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La disolución resultante se filtró sobre celite y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró hasta sequedad. El producto se cristalizó en 2-propanol. Rendimiento: 82 mg de **compuesto 38** (A1; 1R,2S) (75%, p. f. = 118°C).

25 El **compuesto 39** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el **compuesto 38**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (preparado de acuerdo con A5.a). Rendimiento: 0,030 g de **compuesto 39** (día A) (34%).

##### c. Preparación del compuesto 40



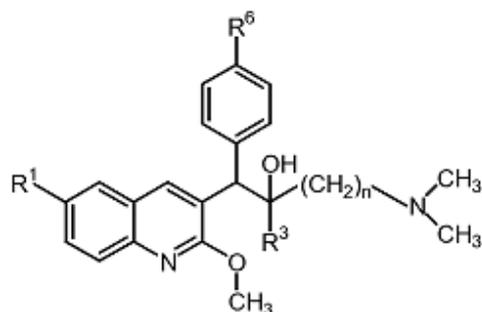
Compuesto 40 (dia B)

5 El **compuesto 40** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el **compuesto 38**, pero partiendo del **compuesto intermedio 18** (preparado de acuerdo con A5.b). Rendimiento: 0,13 g de **compuesto 40** (dia B) (36%; p. f. = 185°C).

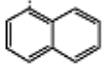
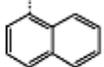
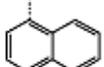
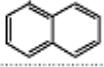
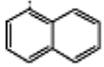
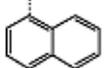
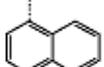
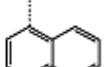
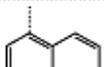
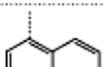
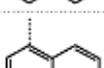
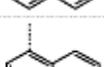
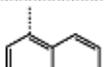
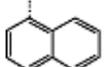
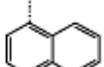
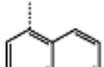
Las Tablas 1 a 3 listan compuestos de fórmula (Ia) que se prepararon de acuerdo con uno de los procedimientos anteriores (Ej. N°).

10 Para un cierto número de compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con un banco caliente Kofler, que consiste en una placa calentada con gradiente lineal de temperatura, un puntero deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

Tabla 1:

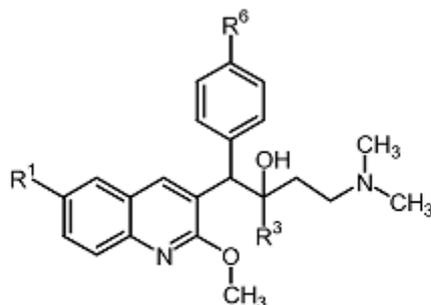


Comp. N°	Ej. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	n	Estereoquímica y puntos de fusión
1	B1.c			--Cl	2	dia A; 184 °C
2	B1.c			--Cl	2	dia B; 187 °C
3	B2.b			--H	4	dia B
4	B2.c			--H	4	dia B
36	B3.a			--H	2	dia A; 190 °C
5	B3.a			--H	2	dia B; 140 °C
6	B1.e			--H	2	dia A; 135 °C
7	B1.e			--H	2	dia B; 156 °C
8	B1.a			--H	2	dia A; 164 °C
9	B1.a			--H	2	A1; 1R,2S; 152 °C

Comp. N°	Ej. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	n	Estereoquímica y puntos de fusión
10	B1.a			--H	2	dia B; 185 °C
11	B1.d			--H	2	dia A; 190 °C
12	B1.d			--H	2	dia B; 189 °C
13	B1.b			--H	2	dia A; 100 °C
14	B1.b			--H	2	dia B; 202 °C
15	B4			--H	2	dia A; 205 °C
16	B4			--H	2	dia B
17	B5			--H	2	dia A; 180 °C
18	B5			--H	2	A1; 1R,2S
19	B5			--H	2	A2; 1S,2R
20	B5			--H	2	dia B; 184 °C
21	B7			--H	2	dia A
22	B7			--H	2	dia B
23	B2.d			--H	2	dia A; 187 °C
24	B2.d			--H	2	dia B; 167 °C
25	B2.e			--H	2	dia B; 228 °C

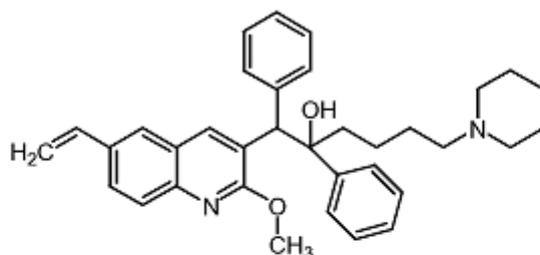
Comp. N°	Ej. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	n	Estereoquímica y puntos de fusión
26	B2.e			--H	2	dia A; 170 °C
27	B8			--H	2	dia B; 203 °C
28	B9.a			--H	2	dia A
29	B6			--H	2	dia A
30	B3.b			--H	2	dia B; 210 °C
31	B9.b			--H	2	dia A; 195 °C
32	B2.a			--H	4	dia B; 218 °C
33	B2.a			--H	4	dia A; 180 °C
41	B1.a			--H	4	dia B
42	B1.a			--H	4	dia A

**Tabla 2:**



Comp. N°	Ej. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sub>6</sub>	Estereoquímica y puntos de fusión
37	B10.a			--H	día A; 202 °C
38	B10.b			--H	A1; 1R,2S; 118 °C
39	B10.b			--H	día A; 170°C
40	B10.c			--Cl	día B; 185°C

**Tabla 3:**



Comp. N°	Ej. N°	Estereoquímica y puntos de fusión
34	B1.f	día A
35	B1.f	día B

C. Métodos analíticos

A. LCMS

La masa de algunos compuestos se registró con LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas). Los métodos utilizados se describen a continuación.

#### Procedimiento general A

5 La medida HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un tomamuestras automático, un detector de red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos más adelante, manteniéndose la columna a una temperatura de 30°C. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por pulverización electrónica. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C en el LCT (espectrómetro de masas de Tiempo de Vuelo Zspray™ de Waters - para los métodos 1, 2, 3 y 4) y 10 3,15 kV a 110°C en el ZQ™ (espectrómetro de masas cuadrupolo simple Zspray™ de Waters - para los métodos 5, 6 y 7). Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-OpenLynx.

#### Procedimiento general B

15 La medida LC se realizó utilizando un sistema UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra Resolución) Acquity (Waters) que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un tomamuestras automático, un detector de red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos más adelante, manteniéndose la columna a una temperatura de 40°C. El flujo de la columna se llevó a un espectrómetro MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por pulverización electrónica. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de Waters). Se utilizó 20 nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-OpenLynx.

#### Método 1:

25 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Kromasil C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% acetato de amonio 7 mM; fase móvil B; 100% acetonitrilo; fase móvil C: 0,2% ácido fórmico + 99,8% agua ultrapura) para ejecutar una condición de gradiente desde 30% A, 40% B y 30% C (mantenida durante 1 minuto) hasta 100% B en 4 minutos, 100% B durante 5 minutos y reequilibración con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 5 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 900 en 0,8 segundos utilizando un retardo interesaneo de 0,08 segundos.

#### 30 Método 2:

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra-MS C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% acetato de amonio 7 mM; fase móvil B; 100% acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 85% A, 15% B (mantenida durante 3 minutos) hasta 20% A, 80% B en 5 minutos, mantenida a 20% A y 80% B durante 6 minutos y reequilibración con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 20 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 900 en 0,8 segundos utilizando un retardo interesaneo de 0,08 segundos.

#### Método 3:

40 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra-MS C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% acetato de amonio 7 mM; fase móvil B; 100% acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 85% A, 15% B (mantenida durante 3 minutos) hasta 20% A, 80% B en 5 minutos, mantenida a 20% A y 80% B durante 6 minutos y reequilibración con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 20 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y de 20 V para el modo de ionización negativo. Los 45 espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 900 en 0,8 segundos utilizando un retardo interesaneo de 0,08 segundos.

#### Método 4:

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Kromasil C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% acetato de amonio 7 mM; fase móvil B; 100% acetonitrilo; fase móvil C: 0,2% ácido fórmico + 99,8% agua ultrapura) para ejecutar una 50

condición de gradiente desde 30% A, 40% B y 30% C (mantenida durante 1 minuto) hasta 100% B en 4 minutos, 100% B durante 5 minutos y reequilibración con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 5 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y de 20 V para el modo de ionización negativo. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 900 en 0,8 segundos utilizando un retardo interesaneo de 0,08 segundos.

*Método 5:*

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal inicial de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% acetato de amonio 6,5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B; 100% acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% A (mantenida durante 1 minuto) hasta 100% B en 4 minutos, mantenida a 100% B a un caudal de 1,2 ml/min durante 4 minutos y reequilibración con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono era 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 0,4 segundos utilizando un retardo interesaneo de 0,3 segundos.

*Método 6:*

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal inicial de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% acetato de amonio 6,5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B; 100% acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% A (mantenida durante 1 minuto) hasta 100% B en 4 minutos, mantenida a 100% B a un caudal de 1,2 ml/min durante 4 minutos y reequilibración con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. Se utilizó un modo de ionización positivo para cuatro voltajes del cono diferentes (20, 40, 50, 55 V). Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 0,4 segundos utilizando un retardo interesaneo de 0,1 segundos.

*Método 7:*

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal inicial de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 25% acetato de amonio 7 mM + 50% acetonitrilo + 25% ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% A (mantenido durante 1 minuto) a 100% B en 4 minutos, mantenimiento a 100% B a un caudal de 1,2 ml/min durante 4 minutos y reequilibración con las condiciones iniciales durante 3 minutos). Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono era 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 0,4 segundos utilizando un retardo interesaneo de 0,3 segundos.

*Método 8:*

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo la UPLC de fase inversa en una columna de etilsiloxano/sílice híbrida (BEH) puenteada Waters Acquity C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,4 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 80% A y 20% B (mantenido durante 0,5 minutos) a 10% A y 90% B en 3,5 minutos, mantenimiento durante 2 minutos y reequilibración con las condiciones iniciales durante 2 minutos). Se utilizó un volumen de inyección de 2 µl. Los voltajes del cono eran 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positivo. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 0,2 segundos utilizando un retardo interesaneo de 0,1 segundos.

Cuando un compuesto es una mezcla de isómeros que dan picos diferentes en el método LCMS, en la tabla LCMS se da únicamente el tiempo de retención del componente principal.

Tabla 4: LCMS: (MH<sup>+</sup>), ion molecular protonizado (de la base libre), y tiempo de retención (R<sub>t</sub>, en minutos)

<b>Comp. N°</b>	<b>Método LCMS</b>	<b>(MH<sup>+</sup>)</b>	<b>R<sub>t</sub> (min)</b>
1	6	487	4.98
2	6	487	4.87
3	5	498	4.21
4	5	512	4.83
5	6	512	4.25
6	6	499	4.93
7	6	499	4.92

Comp. N°	Método LCMS	(MH <sup>+</sup> )	R <sub>t</sub> (min)
8	1	503	6.90
9	5	503	4.98
10	5	503	4.82
11	6	517	5.23
12	6	517	5.05
13	6	515	5.10
14	6	515	4.95
15	1	492	4.50
16	4	492	3.65
17	2	506	9.34
18	3	506	8.64
19	2	506	8.40
20	2	506	8.14
21	2	534	9.53
22	2	534	9.36
23	1	520	5.00
24	1	520	4.28
25	1	534	5.51
26	1	534	6.23
27	2	548	9.27
28	1	548	4.70
29	2	589	8.97
30	5	562	4.53
31	3	603	9.18
32	3	548	8.94
33	3	548	9.20
34	5	521	5.00
35	5	521	4.92
36	6	512	4.02
37	7	581	3.47
38	5	659	5.20
39	7	659	4.35
40	5	643	5.27
41	8	531	4.20

Comp. N°	Método LCMS	(MH <sup>+</sup> )	R <sub>t</sub> (min)
42	8	531	4.29

### B. Rotación Óptica

5 La rotación óptica se midió utilizando un polarímetro.  $[\alpha]_D^{20}$  indica la rotación óptica medida con luz a una longitud de onda de la línea D de sodio (589 nm) a una temperatura de 20°C. La longitud del tramo de la celda es 1 dm. A continuación del valor real se mencionan la concentración y el disolvente de la disolución que se utilizó para medir la rotación óptica.

Tabla 5: Datos de la rotación óptica

Comp. N°	$[\alpha]_D^{20}$	concentración	disolvente
9	-221.34°	C = 0.328 % p/v	DMF
38	-206.95°	C = 0.518 % p/v	DMF

### D. Ejemplos farmacológicos

#### 10 D.1. Método in vitro para testado de los compuestos contra *M. tuberculosis*

Se llenaron placas de microtitulación de plástico estériles, de 96 pocillos y fondo plano con 100 µl de medio de caldo Middlebrook (1x). Subsiguientemente, se añadieron soluciones stock (10 x concentración final de test) de los 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. Se hicieron directamente diluciones seriadas al quintuplo en las placas de microtitulación desde la columna 2 a la 11 utilizando un sistema robot personalizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Se cambiaron las puntas de las pipetas después de cada 3 diluciones a fin de minimizar los errores de pipeteado con compuestos altamente hidrófobos. Se incluyeron en cada placa de microtitulación muestras de control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 2) inóculo. Aproximadamente 5000 CFU por pocillo de 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 en la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 7 días en una atmósfera humidificada (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Un día antes del final de la incubación, 6 días después de la inoculación, se añadió Resazurina (1:5) a todos los pocillos en un volumen de 20 µl y se incubaron las placas durante 24 horas más a 37°C. El día 7, se cuantificó fluorométricamente el crecimiento bacteriano.

25 Se leyó la fluorescencia en un fluorómetro controlado por computadora (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. La inhibición porcentual del crecimiento alcanzada por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar y se expresó como CI<sub>90</sub> (µg/ml) que define la concentración inhibidora de 90% para el crecimiento bacteriano. Véase la Tabla 6.

#### 30 D.2. Método in vitro para testado de los compuestos respecto a actividad bacteriana contra la cepa *M. smegmatis* ATCC607.

Se llenaron placas de microtitulación de plástico estériles de 96 pocillos y fondo plano con 180 µl de agua desionizada estéril, complementada con 0,25% de BSA. Subsiguientemente, se añadieron soluciones stock (7,8 x concentración final de test) de los 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. Se realizaron directamente diluciones seriadas al quintuplo (45 µl y 180 µl) en las placas de microtitulación desde la columna 2 a la 11 utilizando un sistema robot personalizado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Se cambiaron las puntas de las pipetas después de cada 3 diluciones a fin de minimizar los errores de pipeteado con productos altamente hidrófobos. Se incluyeron muestras de control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 2) inóculo en cada placa de microtitulación. Se añadieron aproximadamente 250 CFU por pocillo de inóculo bacteriano, en un volumen de 100 µl en 2,8 x medio de caldo Mueller-Hinton a las filas A a H, excepto en la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 48 horas en una atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub> (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación,

dos días después de la inoculación, se cuantificó fluorométricamente el crecimiento bacteriano. Para ello se añadió Alamar Blue (10 x) a todos los pocillos en un volumen de 20 µl y se incubaron las placas durante 2 horas más a 50°C.

5 La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por computadora (Cytofluor, Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm (ganancia 30). La inhibición porcentual del crecimiento conseguida por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar y se expresó como  $CI_{90}$  (µg/ml) que define la concentración inhibitoria del 90% para el crecimiento bacteriano. Véase la Tabla 6.

### D.3. Método in vitro para testado de los compuestos en cuanto a actividad antibacteriana contra diversas cepas no micobacterianas

#### 10 **Preparación de suspensiones de bacterias para testado de la sensibilidad:**

Las bacterias utilizadas en este estudio se dejaron crecer durante una noche en matraces que contenían 100 ml de Caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson - Cat. No. 275730) en agua desionizada estéril, con agitación mediante sacudidas, a 37°C. Los stock (0,5 ml/tubo) se guardaron a -70°C hasta su utilización. Las titulaciones de las bacterias se realizaron en placas de microtitulación para detectar el parámetro  $TCID_{50}$ , donde  $TCID_{50}$  representa la dilución que da lugar a crecimiento bacteriano en el 50% de los cultivos inoculados.

15 En general, se utilizó un nivel de inóculo de aproximadamente 100  $TCID_{50}$  para testado de la sensibilidad.

#### **Test de la sensibilidad antibacteriana: Determinación de $CI_{90}$**

##### *Ensayo en placas de microtitulación*

20 Se llenaron placas de microtitulación de plástico estériles de 96 pocillos y fondo plano con 180 µl de agua desionizada estéril, complementada con 0,25% de BSA. Subsiguientemente, se añadieron soluciones stock (7,8 x concentración final de test) de los compuestos en volúmenes de 45 µl en la columna 2. Se realizaron directamente diluciones seriadas al quíntuplo (45 µl en 180 µl) en las placas de microtitulación desde la columna 2 hasta llegar a la columna 11. Se incluyeron muestras de control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 2) inóculo en cada placa de microtitulación. Dependiendo del tipo de bacteria, se añadieron aproximadamente 10 a 60 CFU por pocillo de inóculo bacteriano (100  $TCID_{50}$ ), en un volumen de 100 µl en 2,8x medio de caldo Mueller-Hinton, a las filas A a H excepto en la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. 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, se cuantificó fluorométricamente el crecimiento bacteriano. Para ello se añadió Resazurina (0,6 mg/ml) en un volumen de 20 µl a todos los pocillos 3 horas después de la inoculación, y se reincubaron las placas durante una noche. Un cambio de color de azul a rosado indicaba el crecimiento de bacterias.

30 La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por computadora (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 porcentual conseguido por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar. Se definió la  $CI_{90}$  (expresada en µg/ml) como la concentración inhibitoria del 90% para el crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

35

##### *Método de dilución en agar*

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

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

#### **Ensayos de tiempo de destrucción**

La actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos puede determinarse en un ensayo de tiempo de destrucción utilizando el método de microdilución en caldo\*. En un ensayo de tiempo de destrucción sobre *Staphylococcus aureus* y *S. aureus* meticilina-resistente (MRSA), el inóculo inicial de *S. aureus* y MRSA es  $10^6$  CFU/ml en caldo Mueller-Hinton. Los compuestos antibacterianos se utilizan a la concentración de 0,1 a 10 veces la  $CIM$  (es decir  $CI_{90}$  como se determina en el ensayo en placas 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 test se incuban a 37°C. Después de 0, 4, 24 y 48 horas de incubación se retiran las muestras para determinación de los recuentos viables por dilución en serie ( $10^{-1}$  hasta  $10^{-6}$ ) en PBS estéril y extensión en placas (200 µl) en agar Mueller-Hinton. Las placas se incuban a 37°C durante 24 horas y se determina el número de

45

50

colonias. Pueden construirse curvas de destrucción representando gráficamente el  $\log_{10}$  CFU por mililitro frente al tiempo. Un efecto bactericida se define comúnmente como  $3\text{-}\log_{10}$  de disminución en el número de CFU por ml en comparación con el inóculo sin tratar. El efecto potencial de arrastre de los fármacos se elimina por diluciones en serie y recuento de las colonias a la dilución máxima utilizada para la extensión en placa.

- 5 \* 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 celulares de ATP**

10 Con objeto de analizar el cambio en la concentración celular total de ATP (utilizando el kit de bioluminiscencia de ATP, Roche), se realizan ensayos de crecimiento de un cultivo stock de *S. aureus* (ATCC 29213) en matraces Mueller-Hinton de 100 ml y se incuban en una incubadora de sacudidas durante 24 horas a 37°C (300 rpm). Se mide la  $DO_{405}$  nm y se calcula el número de CFU/ml. Se diluyen los cultivos a  $1 \times 10^6$  CFU/ml (concentración final para la medida de ATP:  $1 \times 10^5$  CFU/100  $\mu$ l por pocillo) y se añade el compuesto de test a 0,1 hasta 10 veces la CIM (es decir la  $CI_{90}$  como se determina en el ensayo en placas de microtitulación). Se incuban estos tubos durante 0, 30 y 60 minutos a 300 rpm y 37°C. Se utilizan 0,6 ml de suspensión bacteriana de los tubos con tapón de resorte y se añaden a nuevos tubos Eppendorf de 2 ml. Se añaden 0,6 ml de reactivo de lisis celular (kit Roche), se agita vorticialmente a la velocidad máxima y se incuba durante 5 minutos a la temperatura ambiente. Se enfría en hielo. Se deja calentar el luminómetro a 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems con inyector). Se llena una columna = 6 pocillos) con 100  $\mu$ l de la misma muestra. Se añaden 100  $\mu$ l de reactivo luciferasa a cada pocillo utilizando el sistema inyector. Se mide la luminiscencia durante 1 s.

20

Tabla 6: Valores Cl<sub>90</sub> (µg/ml)

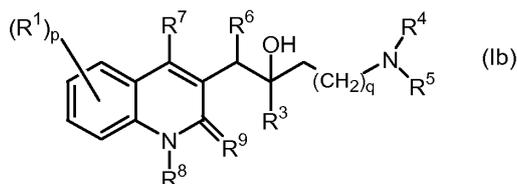
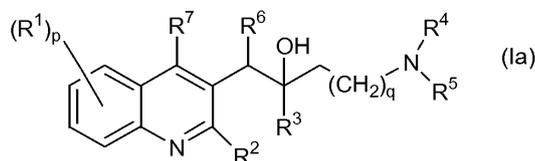
Comp. N°	STA 1	SPN 1	MTB 1	MSM 1	EFA	SPY	PAE	ECO
	B29213	6305	H37RV	ATCC607	29212	8668	27853	35218
29	9.3	10.5		2.6				
25	8.5	2.1	1.7	0.3	8.46	8.46	8.46	53.37
26	53.4	18.9	8.5	0.3	53.37	53.37	53.37	53.37
2	48.7	1.7		1.4	38.69	1.22		
1	48.7	1.7		0.0				
24	8.2	1.6		2.3				
23	6.5	0.3	7.3	0.3	18.44	8.24	8.24	51.97
21	10.7	13.4		0.7				
22	9.5	21.3		18.9				
13	51.5	0.3		0.003	51.47	51.47		
14	45.9	1.5		0.3	51.47	40.88		
12	51.7	0.7		0.3	51.67	51.67		
10	50.3	20.0		8.0				
8	50.3	2.0	3.6	0.0	50.27	50.27	44.8	50.27
9	50.3	0.3	0.2	0.003	50.27	50.27	50.27	50.27
30	44.6	14.1	8.9	0.1	44.62	44.62	22.36	56.17
11	51.7	1.8		0.01	51.67	51.67	51.67	
5	40.6	9.1		0.04	40.64	40.64		51.17
20	35.8	8.0		40.2				
17	8.0	8.0	3.6	0.4				
31	38.0	10.7	4.8	0.4				
19	8.0	1.8	8.0	1.6	40.17	8.01	8.01	40.17
18	8.0	3.6	1.6	0.4	17.94	6.37	8.01	8.01
27	34.6	8.7	21.8	4.4				
16	43.8	24.6	31.0	7.8				
15	7.8	7.8	1.6	0.3				
28	43.5	10.9	3.5	0.1				

Comp. N°	STA 1	SPN 1	MTB 1	MSM 1	EFA	SPY	PAE	ECO
	B29213	6305	H37RV	ATCC607	29212	8668	27853	35218
6	1.6	1.3		0.1				
7	1.6	1.3		1.3				
3	7.9	49.8		7.9				
32	1.7	10.9		7.7				
33	1.7	1.9		1.7				
34	1.7	2.1		1.7				
35	1.7	10.4		1.7				
4	8.1	10.2		1.6				
41	1.7	1.7		1.3				
42	1.7	1.7		1.5				
36	51.2	51.2		8.1	51.2	40.6		51.2

5 ECO 35218 significa *Escherichia coli* (ATCC35218); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); MSM 607 significa *M. smegmatis* (ATCC607); MTB H37RV significa *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV); ATCC significa cultivo de tejidos de tipo Americano.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



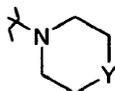
- 5 con inclusión de cualquier forma estereoquímicamente isómera de los mismos, en donde

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

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

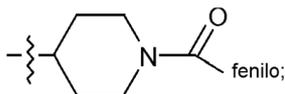
R<sup>1</sup> es alquenoilo, alquínilo, -C=N-OR<sup>11</sup>, amino, mono- o di(alquil)amino, aminoalquilo, mono- o di(alquil)aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil)aminocarbonilo, arilcarbonilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>Nalquilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-C(=O)-;

- 10 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquiloxi, arilo, ariloxi, hidroxilo, mercapto, alquiloalquiloxi, alquiltio, mono- o di(alquil)amino, pirrolidino o un radical de fórmula



en donde Y es CH<sub>2</sub>, O, S, NH o N-alquilo;

- 15 R<sup>3</sup> es alquilo, arilalquilo, aril-O-alquilo, aril-alquil-O-alquilo, arilo, Het, Het-alquilo, Het-O-alquilo, Het-alquil-O-alquilo o



R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cada uno independientemente, son hidrógeno, alquilo o bencilo; o

- 20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, juntos e incluyendo el N al cual están unidos, pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, estando cada radical sustituido opcionalmente con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

- 25 R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual 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, hexahidro-1H-azepinilo, hexahidro-1H-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, estando sustituido opcionalmente cada radical con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de alquilo, haloalquilo, halo, arilalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiltioalquilo, arilo, piridilo o pirimidinilo;

R<sup>6</sup> es arilo<sup>1</sup> o Het;

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

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

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

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

R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo;

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

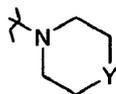
arilo<sup>1</sup> es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando sustituido opcionalmente cada uno con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, alquiltio, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono- o dialquilaminocarbonilo;

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

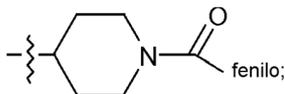
R<sup>1</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, -C=N-OR<sup>11</sup>, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino-C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilaminoC<sub>1-6</sub>alquilo, aminocarbonilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>Nalquilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-C(=O)-;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, arilo, ariloxi, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiltio, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, pirrolidino o un radical de fórmula



en donde Y es CH<sub>2</sub>, O, S, NH o *N*-C<sub>1-6</sub>alquilo;

R<sup>3</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, arilC<sub>1-6</sub>alquilo, aril-O-C<sub>1-6</sub>alquilo, aril-C<sub>1-6</sub>alquil-O-C<sub>1-6</sub>alquilo, arilo, Het, Het-C<sub>1-6</sub>alquilo, Het-O-C<sub>1-6</sub>alquilo o Het-C<sub>1-6</sub>alquil-O-C<sub>1-6</sub>alquilo o



R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cada uno independientemente, son hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo o bencilo; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, juntos e incluyendo el N al cual están unidos, pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, estando cada radical sustituido opcionalmente con C<sub>1-6</sub>alquilo, halo, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiltioC<sub>1-6</sub>alquilo y pirimidinilo;

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un radical seleccionado del grupo constituido por pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 4-tiomorfolino, 2,3-dihidroisindol-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, hexahidro-1*H*-azepinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, estando sustituido opcionalmente cada radical con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de C<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, halo, arilC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiltioC<sub>1-6</sub>alquilo, arilo, piridilo o pirimidinilo;

R<sup>6</sup> es arilo<sup>1</sup> o Het;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, halo, C<sub>1-6</sub>alquilo, arilo o Het;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo;

R<sup>8</sup> es oxo; o

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

R<sup>11</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo;

arilo es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando sustituido opcionalmente cada uno con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, haloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, carboxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo;

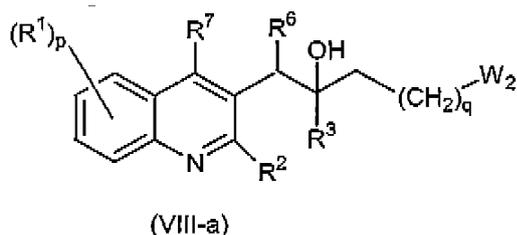
- arilo<sup>1</sup> es un homociclo seleccionado de fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando sustituido opcionalmente cada uno con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiltio, haloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, carboxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo, Het o mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo;
- 5 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando cada heterociclo monocíclico y bicíclico sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose independientemente cada sustituyente de halo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alquiloxi.
- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R<sup>1</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, -C=N-OR<sup>11</sup>, amino, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilaminoC<sub>1-6</sub>alquilo, aminocarbonilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>Nalquilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-C(=O)-.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R<sup>1</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, -C=N-OR<sup>11</sup>, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>Nalquilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N- o R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-C(=O)-.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R<sup>1</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo o -C=N-OR<sup>11</sup>.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde p es igual a 1.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>2</sup> es C<sub>1-6</sub>alquiloxi.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R<sup>2</sup> es metiloxi.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>3</sup> es arilC<sub>1-6</sub>alquilo o arilo.
- 25 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde q es igual a 1 ó 3.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan C<sub>1-6</sub>alquilo o en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos y forman piperidino.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>6</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halo.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia).
- 35 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia) y en donde R<sup>1</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, -C=N-OR<sup>11</sup>, amino, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilaminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo, arilcarbonilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>Nalquilo, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-, R<sup>5a</sup>R<sup>4a</sup>N-C(=O)-; R<sup>2</sup> es alquiloxi; R<sup>3</sup> es arilalquilo o arilo; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son C<sub>1-6</sub>alquilo; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman piperidino; R<sup>6</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halo; R<sup>7</sup> es hidrógeno; R<sup>11</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo; q es 1 ó 3; p es 1.
- 40 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso como un medicamento.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso como un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, incluyendo una infección micobacteriana.

18. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

5 19. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la infección bacteriana es una infección con una bacteria Gram-positiva.

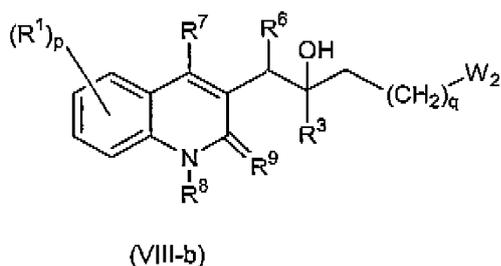
20. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la bacteria Gram-positiva es *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*.

21. Un compuesto de fórmula



10 en donde  $W_2$  representa un grupo lábil adecuado, y en donde las variables se definen como en la reivindicación 1.

22. Un compuesto de fórmula



en donde  $W_2$  representa un grupo lábil adecuado, y en donde las variables se definen como en la reivindicación 1.

15 23. Una combinación de (a) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos.

24. Un producto que contiene (a) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 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.

20 25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la bacteria Gram-positiva es *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente.