

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 491**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 31/06** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2013** **E 13719524 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2841425**

54 Título: **Derivados de quinolina antibacterianos**

30 Prioridad:

**27.04.2012 EP 12165934**

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

**07.07.2016**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, JERÔME, EMILE, GEORGES;**  
**MOTTE, MAGALI, MADELEINE, SIMONE;**  
**LANÇOIS, DAVID, FRANCIS, ALAIN y**  
**BALEMANS, WENDY, MIA ALBERT**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 576 491 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina antibacterianos

La presente invención se refiere a derivados de quinolina sustituidos novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades bacterianas, incluidas, sin carácter limitante, las enfermedades provocadas 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

*Mycobacterium tuberculosis* es el agente causante de la tuberculosis (TB), una infección grave y potencialmente mortal distribuida por todo el mundo. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que más de 8 millones de personas contraen TB cada año y 2 millones de personas mueren de tuberculosis al año. En la última década, los casos de TB han aumentado un 20% a nivel mundial con la mayor carga de morbilidad en las comunidades más empobrecidas. Si estas tendencias continúan, la incidencia de la TB aumentará un 41% en los próximos veinte años. Cincuenta años después de la introducción de una quimioterapia eficaz, la TB sigue siendo, después del sida, la principal infección causante de mortalidad en adultos a nivel mundial. Entre las complicaciones de la epidemia de TB se encuentran la oleada creciente de cepas multirresistentes y la simbiosis letal con el VIH. Las personas seropositivas al VIH y que están infectadas con TB son 30 veces más propensas a desarrollar TB activa que las personas que son seronegativas al VIH, y la TB es responsable de la muerte de una de cada tres personas con VIH/sida a nivel mundial.

Las estrategias existentes para tratar la tuberculosis implican todas ellas la combinación de múltiples agentes. Por ejemplo, el régimen recomendado por el Servicio de Salud Pública de EE. UU. es una combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguida de solamente isoniazida y rifampicina durante cuatro meses más. Los pacientes infectados con el VIH siguen tomando estos fármacos durante siete meses más. Para los pacientes infectados con cepas multirresistentes de *M. tuberculosis*, se añaden agentes tales como etambutol, estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina, etonamida, cicloserina, ciprofloxacina y ofloxacina a las terapias combinadas. No existe ningún agente que sea eficaz por sí solo en el tratamiento clínico de la tuberculosis, ni tampoco ninguna combinación de agentes que ofrezca la posibilidad de una terapia con una duración inferior a seis meses.

Existe una gran necesidad médica de nuevos fármacos que mejoren el tratamiento actual mediante el suministro de regímenes que permitan propiciar la conformidad del paciente y los proveedores. Unos regímenes más cortos y aquellos que requieran menos supervisión suponen el mejor modo de conseguir este propósito. La mayoría de los beneficios del tratamiento se obtienen en los dos primeros meses, durante la fase intensiva o bactericida, cuando se administran cuatro fármacos a la vez; la carga de morbilidad bacteriana se reduce inmensamente y los pacientes dejan de ser infecciosos. Se requiere una fase de esterilización o continuación de 4 a 6 meses para eliminar los bacilos persistentes y para minimizar el riesgo de sufrir una recaída. Un fármaco esterilizante potente que reduzca el tratamiento a 2 meses o menos sería extremadamente beneficioso. También se necesitan fármacos que propicien la conformidad debido a que requieran menos supervisión intensiva. Obviamente, un compuesto que reduzca tanto la duración total del tratamiento como la frecuencia de la administración de fármacos proporcionaría el mayor beneficio.

Entre las complicaciones de la epidemia de TB se encuentra la incidencia cada vez mayor de cepas multirresistentes o TBMR. Hasta un cuatro por ciento de todos los casos a nivel mundial se consideran TBMR - aquellos resistentes a los fármacos más eficaces del tratamiento estándar con cuatro fármacos: isoniazida y rifampina. La TBMR es mortal cuando no se trata y no se puede tratar de forma adecuada mediante la terapia estándar, por lo que el tratamiento requiere la administración de fármacos de "segunda línea" durante 2 años. Estos fármacos suelen ser tóxicos, costosos y marginalmente eficaces. Sin una terapia eficaz, los pacientes que padecen TBMR infecciosos continúan diseminando la enfermedad, produciendo nuevas infecciones con cepas de TBMR. Existe una gran necesidad médica de un nuevo fármaco con un nuevo mecanismo de acción, que sea probable que presente actividad contra cepas resistentes a fármacos, en particular cepas MR.

La expresión "resistente a fármacos", tal como se utiliza anteriormente o en lo sucesivo en la presente, es una expresión con la que estarán familiarizados los expertos en microbiología. Una micobacteria resistente a fármacos es una micobacteria que ya no es sensible a al menos un fármaco que antes era eficaz; la cual ha desarrollado la capacidad de resistir el ataque antibiótico de al menos un fármaco que antes era eficaz. Una cepa resistente a fármacos puede conferir dicha capacidad de resistencia a su progenie. Dicha resistencia se puede deber a mutaciones genéticas aleatorias en la célula bacteriana que alteran su sensibilidad a un único fármaco o a diferentes fármacos. La tuberculosis MR es una forma específica de tuberculosis resistente a fármacos debida a una bacteria que es resistente a al menos isoniazida y rifampicina (con o sin resistencia a otros fármacos), que son en la actualidad los dos fármacos anti-TB más potentes. Por lo tanto, cuando se utilice anteriormente o en lo sucesivo en la presente, la expresión "resistente a fármacos" incluirá la multirresistencia.

Otro factor en el control de la epidemia de TB es el problema de la TB latente. A pesar de las décadas de programas de control de la tuberculosis (TB), aproximadamente 2000 millones de personas están infectadas por *M.*

*tuberculosis*, aunque no presentan síntomas. Aproximadamente un 10% de estos individuos corren el riesgo de desarrollar TB activa a lo largo de toda su vida. La epidemia global de TB se ve incentivada por la infección con TB de pacientes con VIH y el aumento de cepas de TB multirresistentes (TBMR). La reactivación de la TB latente es un factor de alto riesgo para desarrollar la enfermedad y es la responsable del 32% de muertes de individuos infectados por el VIH. Para controlar la epidemia de TB, es necesario descubrir nuevos fármacos que puedan destruir los bacilos latentes o inactivos. La TB inactiva se puede reactivar para provocar la enfermedad debido a varios factores tales como la supresión de la inmunidad del huésped mediante el uso de agentes inmunosupresores como anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  o interferón  $\gamma$ . En el caso de los pacientes seropositivos al VIH, el único tratamiento profiláctico disponible para la TB latente consiste en regímenes de rifampicina y pirazinamida durante 2-3 meses. La eficacia del régimen de tratamiento aún no está clara y además la duración de los tratamientos supone una limitación importante en entornos con recursos limitados. Por lo tanto, existe una necesidad drástica de identificar nuevos fármacos, que puedan actuar como agentes quimioprofilácticos para individuos que son portadores de bacilos de TB latente.

Los bacilos de la tuberculosis entran en los individuos sanos por inhalación; los macrófagos alveolares de los pulmones los fagocitan. Esto desencadena una respuesta inmunitaria potente y la formación de granulomas, que consisten en macrófagos infectados con *M. tuberculosis* rodeados por linfocitos T. Después de un periodo de 6-8 semanas, la respuesta inmunitaria del huésped provoca la muerte de las células infectadas por necrosis y la acumulación de material caseoso con ciertos bacilos extracelulares, rodeados por macrófagos, células epiteloideas y capas de tejido linfoide en la periferia. En el caso de los individuos sanos, la mayoría de las micobacterias son destruidas en estos entornos pero una pequeña proporción de los bacilos todavía sobrevive y se cree que existen en un estado hipermetabólico no replicante y son tolerantes a ser destruidos por fármacos anti-TB como la isoniazida. Estos bacilos pueden permanecer en los entornos fisiológicos alterados incluso durante toda la vida del individuo sin que este presente ningún síntoma clínico de la enfermedad. Sin embargo, en el 10% de los casos, estos bacilos latentes se pueden reactivar para provocar la enfermedad. Una de las hipótesis sobre el desarrollo de estas bacterias persistentes es el entorno patofisiológico en las lesiones humanas, concretamente, una tensión de oxígeno reducida, la limitación de nutrientes y el pH ácido. Se ha postulado que estos factores hacen que estas bacterias sean fenotípicamente tolerantes a la mayoría de los fármacos antimicobacterianos.

Además del control de la epidemia de TB, se encuentra el problema emergente de la resistencia a agentes antibióticos de primera línea. Algunos ejemplos importantes incluyen el *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, enterococos resistentes a la vancomicina, el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y la salmonela multirresistente.

Las consecuencias de la resistencia a agentes antibióticos son graves. Las infecciones provocadas por microbios resistentes no consiguen responder al tratamiento, lo cual proporciona como resultado una enfermedad prolongada y un mayor riesgo de fallecimiento. Las fallas en el tratamiento también conducen a periodos de infectividad más prolongados que incrementan el número de personas infectadas que interaccionan en la comunidad y, por lo tanto, la población general se ve expuesta al riesgo de contraer una infección provocada por una cepa resistente. Los hospitales son un componente crítico del problema de resistencia a agentes antimicrobianos a nivel mundial. La combinación de pacientes muy susceptibles, el uso intensivo y prologando de agentes antimicrobianos, y la infección cruzada ha dado como resultado infecciones con patógenos bacterianos de resistencia muy elevada.

La automedicación con agentes antimicrobianos es otro factor importante que contribuye a la resistencia. Los agentes antimicrobianos administrados por automedicación puede que sean innecesarios, normalmente se administran en dosis que no son adecuadas o puede que no contengan las cantidades adecuadas de fármaco activo.

El cumplimiento del tratamiento recomendado por parte de los pacientes es otro problema grave. Los pacientes se olvidan de tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando empiezan a sentirse mejor o puede que no puedan permitirse un curso completo, lo cual crea un entorno ideal para que los microbios se adapten en vez de ser destruidos.

Debido a la multirresistencia a antibióticos emergente, los médicos se enfrentan a infecciones para las cuales no existe una terapia eficaz. La morbilidad, la mortalidad y los costos financieros de tales infecciones imponen una carga cada vez mayor para los sistemas sanitarios a nivel mundial.

Por lo tanto, se necesitan con urgencia nuevos compuestos para tratar infecciones bacterianas, especialmente infecciones provocadas por micobacterias, incluidas las infecciones provocadas por micobacterias resistentes a fármacos y latentes, y también otras infecciones bacterianas especialmente las provocadas por cepas de bacterias resistentes.

Los documentos WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430, WO2005/075428 y WO2007/014885 describen ciertos derivados de quinolina sustituidos que presentan actividad contra micobacterias, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. El documento WO2005/117875 describe derivados de quinolina sustituidos que presentan actividad contra cepas de micobacterias resistentes. El documento WO2006/067048 describe derivados de quinolina sustituidos que presentan actividad contra la tuberculosis latente. Un compuesto particular de estos

derivados de quinolina sustituidos se describe en *Science* (2005), 307, 223-227 y su modo de acción se describe en el documento WO2006/035051.

Los documentos WO2006/131519, WO2007/000434, WO2007/000435, WO2007/000436, WO2007/014934, WO2007/014940 y WO2007/014941 describen ciertos derivados de quinolina sustituidos que presentan actividad contra bacterias tales como estafilococos y estreptococos.

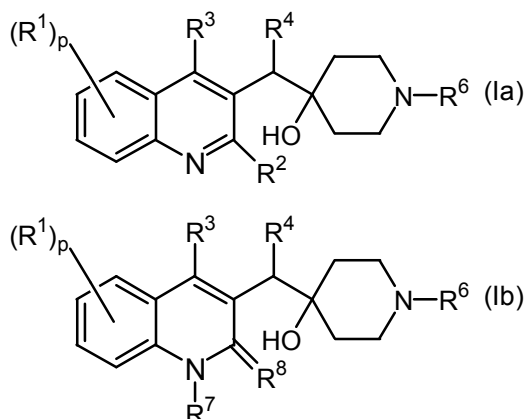
Los documentos WO2008/068266, WO2008/068267, WO2008/068268, WO2008/068269, WO2008/068270 y WO2008/068272 describen ciertos derivados de quinolina sustituidos que presentan actividad contra micobacterias, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*, y también contra estafilococos y estreptococos.

En el documento US-5.965.572 (Estados Unidos de América) se describen otras quinolinas sustituidas para tratar las infecciones resistentes a antibióticos y en el documento WO00/34265 para inhibir el crecimiento de microorganismos bacterianos.

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

#### COMPENDIO DE LA INVENCION

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



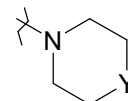
incluida cualquiera de sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde

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

$R^1$  es hidrógeno, ciano, ciano(alquilo  $C_{1-6}$ ), formilo, carboxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , polihaloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , (alquilo  $C_{1-6}$ )-(alquilo  $C_{1-6}$ ), alquilo  $C_{1-6}$ , (alquilo  $C_{1-6}$ )-(alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-C=N-OR^{11}$ , amino, mono- o di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, aminoalquilo  $C_{1-6}$ , mono- o di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino(alquilo  $C_{1-6}$ ), (alquilo  $C_{1-6}$ )carbonilamino(alquilo  $C_{1-6}$ ),  $R^{9b}R^{10b}N-C(=O)-$ , aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), arilcarbonilo,  $R^{9a}R^{10a}N-(alquilo\ C_{1-6})$ , di(aril)(alquilo  $C_{1-6}$ ), arilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $R^{9a}R^{10a}N-$ ,  $R^{9a}R^{10a}N-C(=O)-$ , (alquilo  $C_{1-4}$ )- $S(=O)_2-$  o Het;

$R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo, arilo, hidroxilo, mercapto, (alquilo  $C_{1-6}$ )-(alquilo  $C_{1-6}$ ), alquilo  $C_{1-6}$ ,

mono- o di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, amino, pirrolidino o un radical de fórmula



donde Y es  $CH_2$ ,

$R^3$  es hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo o Het;

$R^4$  es arilo<sup>1</sup> o Het;

$R^6$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), Het, Het(alquilo  $C_{1-6}$ ) o  $-C(=NH)-NH_2$ ;

$R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o mono- o di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino;

- R<sup>8</sup> es oxo; o
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> juntos forman el radical –CH=CH–N=;
- 5 R<sup>9a</sup> y R<sup>10a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un radical seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 2,3-dihidroisoindol-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 cada radical opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1-6</sub>, (alquiltio C<sub>1-6</sub>)-(alquilo C<sub>1-6</sub>), arilo, piridilo o pirimidinilo;
- 10 R<sup>9b</sup> y R<sup>10b</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o Het;
- R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 15 arilo es un homociclo seleccionado entre fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, halo, ciano, ciano(alquilo C<sub>1-6</sub>), nitro, amino, mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido con fenilo, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-(alquilo C<sub>1-6</sub>), polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, carboxilo, (alquilo C<sub>1-6</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo;
- 20 arilo<sup>1</sup> es un homociclo seleccionado entre fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, halo, ciano, ciano(alquilo C<sub>1-6</sub>), nitro, amino, mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, carboxilo, (alquilo C<sub>1-6</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, Het, mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, o (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-;
- 25 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado entre *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado entre quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenc[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando cada heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o aril(alquilo C<sub>1-6</sub>);
- 30 sus *N*-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.
- 35 Cuando se utilice en la presente la expresión "compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)" o "compuestos de acuerdo con la invención" se pretende que también incluya 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 que, p. ej., un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib), con R<sup>8</sup> igual a oxo y R<sup>7</sup> igual a hidrógeno, es el equivalente tautomérico de un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) con R<sup>2</sup> igual a hidroxilo (tautomería ceto-enólica).
- 40 En la definición de Het, se pretende incluir todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.
- El arilo, arilo<sup>1</sup> o Het enumerados en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) (remítase, por ejemplo, a R<sup>4</sup> o R<sup>6</sup>), tal como se mencionan anteriormente o más adelante en la presente, pueden unirse al resto de la molécula de fórmula (Ia) o (Ib) a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono anular, según proceda, a menos que se especifique de otro modo. Así pues, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.
- 45 Las líneas dibujadas que van desde los sustituyentes hasta el interior de los sistemas anulares indican que el enlace se puede unir a cualquiera de los átomos anulares adecuados.
- 50 Se pretende que las sales farmacéuticamente aceptables, tal como se mencionan anteriormente o más adelante en la presente, comprendan las formas salinas de adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) o la fórmula (Ib) sean capaces de formar. Dichas sales de adición de ácido se pueden obtener tratando la forma básica de los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) o la fórmula (Ib) con ácidos adecuados, por ejemplo, ácido inorgánicos, por ejemplo, ácido halhídrico, en particular, ácido clorhídrico,

ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiaético, 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 también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas terapéuticamente activas tratándolos con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Se pretende que las sales farmacéuticamente aceptables, tal como se mencionan anteriormente o más adelante en la presente, también comprendan las formas salinas de adición de amina o metal atóxicas terapéuticamente activas (formas salinas de adición de base) que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) sean capaces de formar. Las formas salinas de adición de base adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de hidrabamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, *N*-metil-D-glucamina y benzatina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

A la inversa, dichas formas salinas de adición de ácido o base se pueden convertir en las formas libres tratándolas con una base o un ácido adecuado.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también comprende las sales de amonio cuaternario (aminas cuaternarias) que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) sean capaces de formar mediante la reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto fórmula (Ia) o (Ib) y un agente cuaternizante adecuado tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo C<sub>1-6</sub>, haluro de aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), haluro de (alquil C<sub>1-6</sub>)carbonilo, haluro de arilcarbonilo, haluro de Het(alquilo C<sub>1-6</sub>) o haluro de Hetcarbonilo opcionalmente sustituido, p. ej., yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Preferentemente, Het representa un heterociclo monocíclico seleccionado entre furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado entre benzofuranilo o benzotienilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo constituido por halo, alquilo y arilo. Preferentemente, el agente cuaternizante es haluro de alquilo C<sub>1-6</sub>. También se pueden utilizar otros reactivos con grupos salientes buenos tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo C<sub>1-6</sub>, metanosulfonatos de alquilo C<sub>1-6</sub> y *p*-toluenosulfonatos de alquilo C<sub>1-6</sub>. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno con carga positiva. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. Preferentemente, el contraión es yodo. El contraión seleccionado se puede introducir utilizando resinas de intercambio iónico.

Preferentemente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables como las que se han mencionado anteriormente en la presente.

El término "solvato" comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) sean capaces de formar, así como las sales de estos. Los ejemplos de dichas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

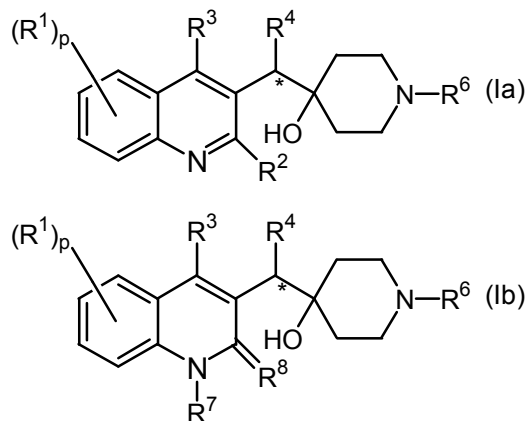
En el marco de esta solicitud, se pretende que inherentemente un compuesto de acuerdo con la invención comprenda todas sus formas estereoquímicamente isoméricas. La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", tal como se utiliza anteriormente y más adelante en la presente, define todas las formas estereoisoméricas posibles que los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), y sus *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales puedan poseer. A menos que se mencione o indique de otro modo, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes en los radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que contienen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica *E* (*entgegen*) o *Z* (*zusammen*) en dicho doble enlace. Un experto en la técnica estará muy familiarizado con los términos *cis*, *trans*, *R*, *S*, *E* y *Z*. Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) queden abarcadas dentro del alcance de esta invención. 3. Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que son estereoquímicamente puros son especialmente interesantes.

Siguiendo las convenciones de nomenclatura CAS, cuando hay centros estereogénicos de configuración absoluta conocida presentes en una molécula, se asigna un descriptor *R* o *S* (en función de la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con el número menor, el centro de referencia.

Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, esto quiere decir que dicha forma está sustancialmente exenta, es decir, asociada con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, incluso más preferentemente menos de un 5%, más preferentemente menos de un 2% y aún más preferentemente menos de un 1%, del otro u otros isómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto

de fórmula (Ia) o (Ib) es, por ejemplo, un enantiómero específico, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento de los otros enantiómeros.

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) y algunos de los compuestos intermedios tienen un centro estereogénico en su estructura que puede dar lugar a al menos dos estructuras estereoquímicamente diferentes. En las estructuras a continuación, el centro estereogénico se indica con un \*.



Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) se pueden sintetizar en forma de mezclas, en particular mezclas racémicas, de enantiómeros que se pueden separar uno del otro mediante procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. En estos métodos, se emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

Se pretende que las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) comprendan aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que, p. ej., un grupo enol se convierta en un grupo ceto (tautomería ceto-enólica). Se pretende que las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o de los intermedios de la presente invención queden abarcadas en el ámbito de esta invención.

Se pretende que las formas de *N*-óxido de los compuestos de la presente comprendan los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se hayan oxidado para obtener el denominado *N*-óxido.

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

En el marco de esta solicitud, se pretende que inherentemente un compuesto de acuerdo con la invención comprenda todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) o (Ib), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. En particular, cuando se mencione el hidrógeno, se sobreentenderá que se refiere a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  y mezclas de estos; cuando se mencione el carbono, se sobreentenderá que se refiere a  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  y mezclas de estos; cuando se mencione el nitrógeno, se sobreentenderá que se refiere a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  y mezclas de estos; cuando se mencione el oxígeno, se sobreentenderá que se refiere a  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  y mezclas de estos; y cuando se mencione el flúor, se sobreentenderá que se refiere a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  y mezclas de estos.

Un compuesto de acuerdo con la invención, por lo tanto, comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos y mezclas de estos, incluido un compuesto radiactivo, denominado también

compuesto radiomarcado, donde uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos radiactivos. La expresión "compuesto radiomarcado" se refiere a cualquier compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) o (Ib), una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una de sus formas de *N*-óxido o uno de sus solvatos, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos que emiten positrones o rayos gamma. Para las técnicas de unión a radioligandos (ensayo de receptores de membrana), el átomo de  $^3\text{H}$  o el átomo de  $^{125}\text{I}$  son los átomos elegidos para el reemplazo. Para la tomografía, los isótopos radiactivos que emiten positrones (PET) utilizados más habitualmente son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , todos ellos se producen en aceleradores y tienen periodos de semidesintegración de 20, 100, 2 y 10 minutos, respectivamente. Dado que los periodos de semidesintegración de estos isótopos radiactivos son tan cortos, solo es posible utilizarlos en instituciones que dispongan de un acelerador *in situ* para su producción, lo cual limita su uso. Los más utilizados de entre estos son  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ . Un experto en la materia estará familiarizado con la manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula.

En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Preferentemente, el átomo radiactivo se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, carbono y halógeno.

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

En el marco de esta solicitud, un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metiletilo, pentilo, hexilo y similares. Un subgrupo preferido del alquilo  $\text{C}_{1-6}$  es un alquilo  $\text{C}_{1-4}$  que representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metiletilo y similares.

En el marco de esta solicitud, un alqueno  $\text{C}_{2-6}$  es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares; un alquino  $\text{C}_{2-6}$  es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares; un cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y es un término genérico para referirse a ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

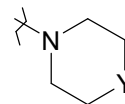
En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo constituido por fluoro, cloro, bromo y yodo. Preferentemente, halo es bromo, fluoro o cloro; en particular cloro o bromo.

En el marco de esta solicitud, un polihaloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  se define como un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  mono- o polihalosustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos de fluoro, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y similares. En el caso de que se una más de un átomo halo a un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  dentro de la definición de polihaloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , estos pueden ser iguales o diferentes.

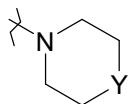
Una realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $\text{R}^1$  es hidrógeno, ciano, carboxilo, halo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , polihaloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxilo, hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , amino, mono- o di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )amino, aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , mono- o di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )amino(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ),  $\text{R}^{\text{9b}}\text{R}^{\text{10b}}\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ , arilo,  $\text{R}^{\text{9a}}\text{R}^{\text{10a}}\text{N}-$ ,  $\text{R}^{\text{9a}}\text{R}^{\text{10a}}\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ , (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{S}(=\text{O})_2-$  o Het; en particular,  $\text{R}^1$  es hidrógeno, ciano, carboxilo, halo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , polihaloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{R}^{\text{9b}}\text{R}^{\text{10b}}\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ , arilo, (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{S}(=\text{O})_2-$  o Het; más en particular,  $\text{R}^1$  es halo especialmente bromo, (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )- $\text{S}(=\text{O})_2-$  o Het, especialmente piridinilo.

Una segunda realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o uno de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde  $p$  es 1 o 2; en particular,  $p$  es 1.

Una tercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde  $\text{R}^2$  es hidrógeno,

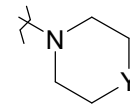


alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , mono- o di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )amino, amino o un radical de fórmula donde  $\text{Y}$  es  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{NH}$  o *N*-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; en particular,  $\text{R}^2$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , mono- o di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )amino, o un



radical de fórmula

donde Y es CH<sub>2</sub> u O; más en particular, R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> o alquiltio C<sub>1-6</sub>; incluso



más en particular, R<sup>2</sup> es alquiloxi C<sub>1-6</sub> especialmente metiloxi o un radical de fórmula

donde Y es O.

Una cuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>; en particular, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

Una quinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde R<sup>4</sup> es arilo<sup>1</sup>; en particular, R<sup>4</sup> es fenilo o naftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-; más en particular, R<sup>4</sup> es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> o (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-; incluso más en particular, R<sup>4</sup> es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente, donde dicho sustituyente se selecciona entre halo especialmente cloro, ciano o (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub> especialmente CH<sub>3</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-.

Una sexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde R<sup>4</sup> es Het; en particular, R<sup>4</sup> es un heterociclo monocíclico seleccionado entre *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; estando cada heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquiloxi C<sub>1-6</sub>; más en particular, R<sup>4</sup> es un heterociclo monocíclico seleccionado entre piperidinilo, pirazolilo, furanilo o piridinilo, especialmente pirazolilo o piridinilo; estando cada heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquiloxi C<sub>1-6</sub>, en particular hidroxilo.

Una séptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), Het o -C(=NH)-NH<sub>2</sub>; en particular, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -C(=NH)-NH<sub>2</sub>; más en particular, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -C(=NH)-NH<sub>2</sub>; incluso más en particular, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo o feniletilo.

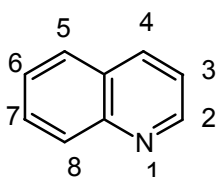
Una octava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> especialmente etilo y R<sup>8</sup> es oxo; en particular, R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es oxo.

Una novena realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia).

Una décima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib).

Una decimoprimerá realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde R<sup>1</sup> se encuentra en la posición 6 del anillo de quinolina.

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



Una decimosegunda realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde arilo es naftilo o fenilo, más preferentemente fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre halo, por ejemplo, cloro; ciano; alquilo, por ejemplo, metilo; o alquilo, por ejemplo, metilo; o alquilo, por ejemplo, metilo.

Una decimotercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde arilo<sup>1</sup> es naftilo o fenilo, más preferentemente fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, por ejemplo, cloro; ciano; alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metilo; alquilo, por ejemplo, metilo; alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metilo; o (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>, por ejemplo, metil-S(=O)<sub>2</sub>.

Una decimocuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde Het es piperidino, furano, piridino, benzofurano o benzo[1,3]dioxolano.

Una decimoquinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde se aplican una o más de las siguientes definiciones, preferentemente todas ellas:

p es 1;

R<sup>1</sup> es halo, en particular bromo, cloro o fluoro; alquilo C<sub>1-6</sub>, en particular metilo; (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>, en particular metil-S(=O)<sub>2</sub>; o Het, en particular piridino;

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

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halo, en particular cloro, ciano o (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>, en particular metil-S(=O)<sub>2</sub>, en la posición 3 o 4; y

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> en particular metilo, fenil(alquilo C<sub>1-6</sub>) en particular bencilo o feniletilo, o -C(=NH)-NH<sub>2</sub>.

Una decimosexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) o cualquiera de sus subgrupos, tal como se ha mencionado anteriormente en la presente como una realización interesante, donde se aplican una o más de las siguientes definiciones, preferentemente todas ellas:

p es 1;

R<sup>1</sup> es halo, en particular bromo, cloro o fluoro; alquilo C<sub>1-6</sub>, en particular metilo; (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>, en particular metil-S(=O)<sub>2</sub>; o Het, en particular piridino;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

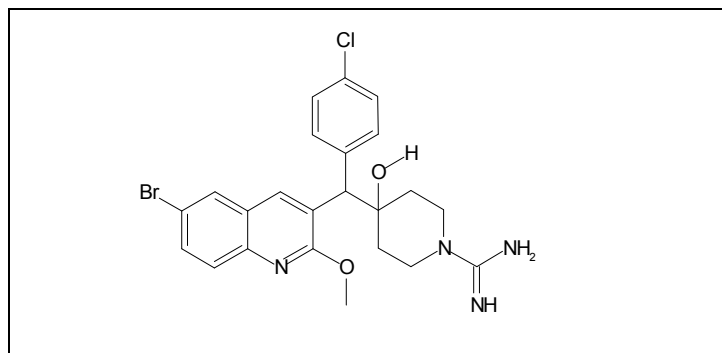
R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halo, en particular cloro, ciano o (alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>, en particular metil-S(=O)<sub>2</sub>, en la posición 3 o 4;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> en particular metilo, fenil(alquilo C<sub>1-6</sub>) en particular bencilo o feniletilo, o -C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

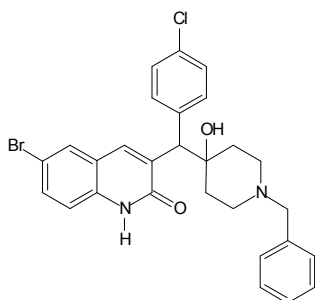
R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente etilo; y

R<sup>8</sup> es oxo.

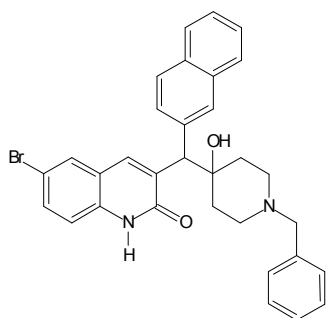
Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre los siguientes compuestos:



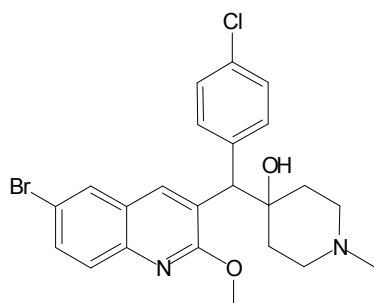
Comp. N.º 25



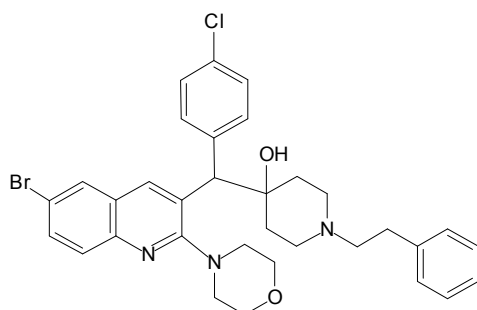
Comp. N.º 10



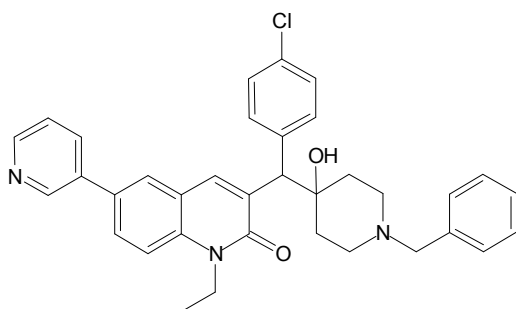
Comp. N.º 80



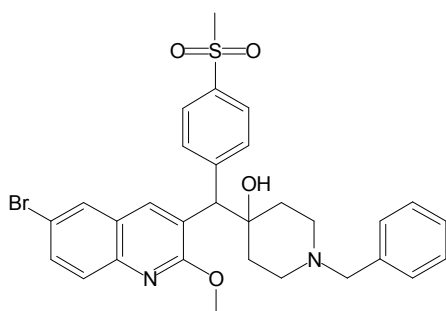
Comp. N.º 16



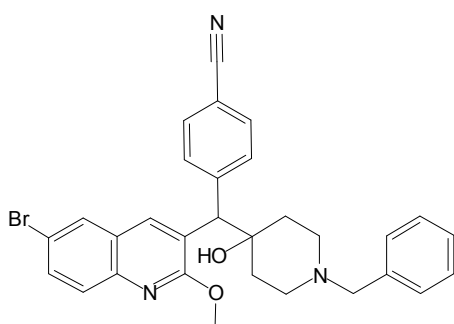
Comp. N.º 1



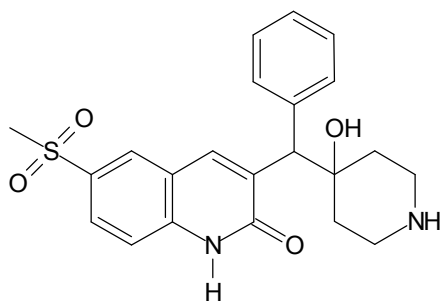
Comp. N.º 3



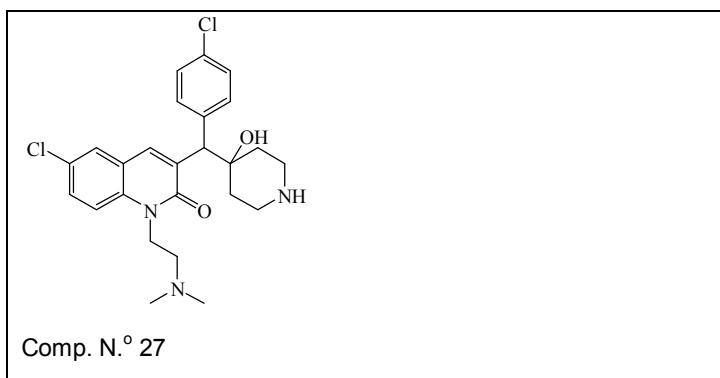
Comp. N.º 20



Comp. N.º 58



Comp. N.º 100



que incluyen cualquiera de sus formas estereoquímicamente isoméricas; uno de sus *N*-óxidos; una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

#### FARMACOLOGÍA

Se ha demostrado que, sorprendentemente, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de una infección bacteriana, incluida una infección micobacteriana, particularmente aquellas enfermedades provocadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis* (incluida su forma resistente a fármacos y latente), *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* y *M. marinum*. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), tal como se han definido anteriormente en la presente, y sus formas estereoquímicamente isoméricas, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus formas de *N*-óxido o sus solvatos, para su uso como una medicina, en particular para su uso como una medicina para el tratamiento de una infección bacteriana, incluida una infección micobacteriana.

Además, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y sus formas estereoquímicamente isoméricas, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus formas de *N*-óxido o sus solvatos, así como cualquiera de sus composiciones farmacéuticas, tal como se describe más adelante en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, incluida una infección micobacteriana.

Por consiguiente, se describe un método para tratar a un paciente que padece o corre el riesgo de padecer una infección bacteriana, incluida una infección micobacteriana, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Además de su actividad contra las micobacterias, los compuestos de acuerdo con la invención también son activos contra otras bacterias. En general, los patógenos bacterianos se pueden clasificar como patógenos grampositivos o gramnegativos. En general, se considera que los compuestos antibióticos con actividad contra patógenos tanto grampositivos como gramnegativos presentan un amplio espectro de actividad. Se considera que los compuestos de la presente invención son activos contra patógenos bacterianos grampositivos y/o gramnegativos, en particular contra patógenos bacterianos grampositivos. En particular, los compuestos de la presente son activos contra al menos una bacteria grampositiva, preferentemente contra varias bacterias grampositivas, más preferentemente contra una o más bacterias grampositivas y/o una o más bacterias gramnegativas.

Los compuestos de la presente tienen actividad bactericida o bacteriostática.

Los ejemplos de bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas incluyen los estafilococos, por ejemplo, *S. aureus*; enterococos, por ejemplo, *E. faecalis*; estreptococos, por ejemplo, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; bacilos, por ejemplo, *Bacillus subtilis*; listerias, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, por ejemplo, *H. influenza*; *Moraxella*, por ejemplo, *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*; y *Escherichia*, por ejemplo, *E. coli*.

Los patógenos grampositivos, por ejemplo, estafilococos, enterococos y estreptococos, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes, las cuales son a la vez difíciles de tratar y difíciles de erradicar, por ejemplo, de un entorno hospitalario una vez que se han establecido. Algunos ejemplos de tales cepas son *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina (SCNRM), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistente.

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

Los compuestos de la presente invención son especialmente activos contra *Staphylococcus aureus*, que incluye *Staphylococcus aureus* resistente tal como, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).

Por lo tanto, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y sus formas estereoquímicamente isoméricas, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus formas de *N*-óxido o sus solvatos, así como cualquiera de sus composiciones farmacéuticas, tal como se describe más adelante en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, incluida una infección provocada por estafilococos.

Por consiguiente, se describe un método para tratar a un paciente que padece, o corre el riesgo de padecer, una infección bacteriana, incluida una infección provocada por estafilococos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Sin ceñirse a ninguna teoría, se cree que la actividad de los compuestos de la presente reside en la inhibición de la F1F0-ATP-sintasa, en particular la inhibición del complejo F0 de la F1F0-ATP-sintasa, más en particular la inhibición de la subunidad c del complejo F0 de la F1F0-ATP-sintasa, lo cual conduce a la destrucción de las bacterias por agotamiento de los niveles celulares de ATP de la bacteria. Por lo tanto, en particular, los compuestos de la presente invención son activos en aquellas bacterias cuya viabilidad depende del funcionamiento adecuado de la F1F0-ATP-sintasa.

Las infecciones bacterianas que se pueden tratar con los compuestos de la presente incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como la otitis aguda media, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, encías y mucosas, infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones de las vías respiratorias bajas, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de los huesos y las articulaciones, infecciones de la piel y la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana quirúrgica y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer o pacientes que han sido sometidos a un trasplante de un órgano.

Siempre que se indique anteriormente o más adelante en la presente que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana, esto significa que los compuestos pueden tratar una infección provocada por una o más cepas bacterianas.

La invención también se refiere a una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse en varias formas farmacéuticas a efectos de su administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas adopten una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a que su administración resulta sencilla, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen preparados en forma sólida que están diseñados para convertirlos, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente de un 0.05 a un 99% en peso, más preferentemente de un 0.1 a un 70% en peso, incluso más preferentemente de un 0.1 a un 50% en peso del principio o los principios activos, y de un 1 a un 99.95% en peso, más preferentemente de un 30 a un 99.9% en peso, incluso más preferentemente de un 50 a un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica puede contener además otros ingredientes diversos conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizante, agente tamponante, agente emulsionante, agente regulador de la viscosidad, surfactante, conservante, saborizante o colorante.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a que se pueden administrar fácilmente. La expresión

"forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociada con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

La dosis diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará, obviamente, dependiendo del 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 administre con una dosis diaria que no exceda 1 gramo, p. ej., que esté comprendida en el rango de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

Dado que los compuestos de fórmula (Ia) o fórmula (Ib) son activos contra infecciones bacterianas, los compuestos de la presente se pueden combinar con otros agentes antibacterianos para combatir de forma eficaz las infecciones bacterianas.

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

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

La presente invención también se refiere a una combinación o composición farmacéutica, como se acaba de definir, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

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

Un experto en la técnica podrá determinar la relación ponderal entre (a) el compuesto de acuerdo con la invención y (b) el o los otros agentes antibacterianos cuando se administren como una combinación. Dicha relación, la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes antibacterianos utilizados, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de la administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) de la presente y otro agente antibacteriano puede estar comprendida en el rango de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, incluso más en particular de 1/3 a 3/1.

Los compuestos de acuerdo con la invención y el o los otros agentes antibacterianos se pueden combinar en un único preparado o se pueden formular en preparados independientes de forma tal que se puedan administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente. Así pues, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes en forma de un preparado combinado para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

Los otros agentes antibacterianos que se pueden combinar con los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son, por ejemplo, agentes antibacterianos conocidos en la técnica. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo de las  $\beta$ -lactamas tales como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemas, ácidos clavulánicos, penems, carbapenems, nocardinas, monobactams; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglicósidos; nucleósidos tales como *N*-nucleósidos, *C*-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blasticidina S; macrólidos tales como macrólidos con anillos de 12 miembros, macrólidos con anillos de 14 miembros, macrólidos con anillos de 16 miembros; ansamicinas; péptidos tales como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos de anillos grandes que contienen conectores de tipo lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidinas, micamicina, neocarcinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enediinas.

Los antibióticos específicos que se pueden combinar con los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) de la presente son, por ejemplo, bencilpenicilina (potásica, procaínica, benzatínica), fenoximetilpenicilina (potásica), feneticilina potásica, propicilina, carbenicilina (disódica, fenilica y sódica, indanilica y sódica), sulbenicilina, ticarcilina disódica, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hecetilina, sulbactama sódica, clorhidrato de talampicilina, clorhidrato de bacampicilina, pivmecillinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxilo, cefradina, cefroxadina, cefapirina sódica, cefalotina

sódica, cefacetrilo sódico, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefaticrina, cefoperazona sódica, cefamandol, clorhidrato de vefotiam, cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, clorhidrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftacidima, ceftioxitina, cefmetazol, cefotetano, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, clorhidrato de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, clorhidrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, dihidrostreptomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, clorhidrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, kasugamicina, polioxina, blasticidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, kitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanosulfonato sódico, enramicina, mikamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarcinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocida, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, clorhidrato del palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

Otros agentes antimicobacterianos que se pueden combinar con los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son, por ejemplo, rifampicina (=rifampina); isoniazida; pirazinamida; amikacina; etionamida; etambutol; estreptomicina; ácido *para*-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas tales como, por ejemplo, moxifloxacina, gatifloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrólidos tales como, por ejemplo, claritromicina, clofacimina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina; los compuestos descritos en el documento WO2004/011436.

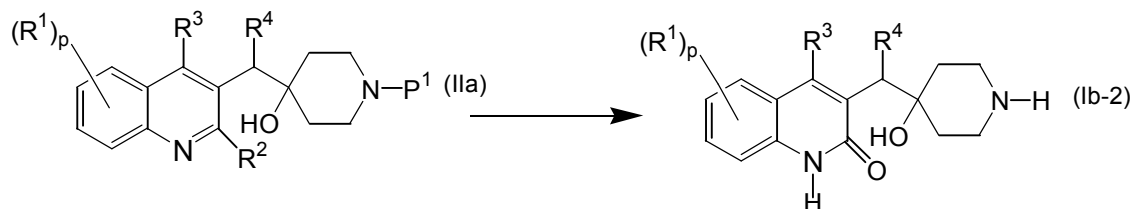
#### PREPARACIÓN GENERAL

Los compuestos de acuerdo con la invención, por lo general, se pueden preparar mediante una sucesión de pasos, con cada uno de los cuales estará familiarizado un experto en la técnica.

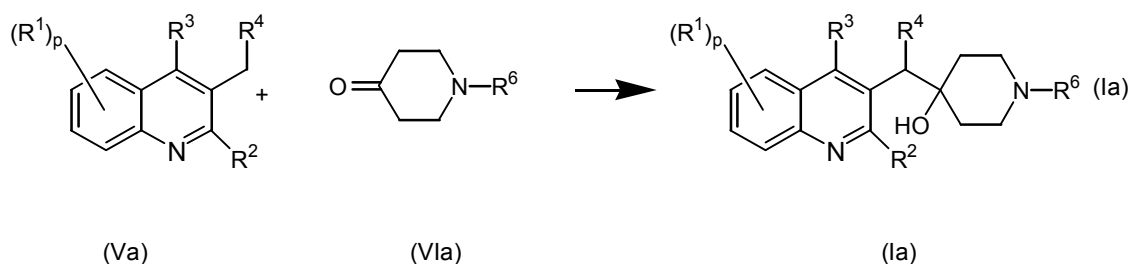
Los compuestos de fórmula (Ia), donde  $R^6$  es hidrógeno, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-1), se pueden preparar desprotegiendo un intermedio de fórmula (II-a), donde  $P^1$  es un grupo protector adecuado tal como un grupo (alquiloxi  $C_{1-6}$ )carbonilo especialmente un grupo *tert*-butiloxycarbonilo, por ejemplo, con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o isopropanol; como alternativa,  $P^1$  puede representar un grupo aril(alquiloxi  $C_{1-6}$ )carbonilo tal como benciloxycarbonilo y la desprotección se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con tribromuro de boro en un disolvente adecuado tal como diclorometano.



Los compuestos de fórmula (Ib), donde  $R^6$  es hidrógeno,  $R^7$  es hidrógeno y  $R^8$  es oxo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ib-2), se pueden preparar desprotegiendo un intermedio de fórmula (IIa) con un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o isopropanol.



Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (Va) con un compuesto de fórmula (VIa), por ejemplo, en presencia de *n*-butillitio en hexano en un sistema de disolventes que comprende, por ejemplo, diisopropilamina en tetrahidrofurano. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de *n*-butillitio en una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina en tetrahidrofurano. Preferentemente, ambas reacciones se llevan a cabo a temperatura baja, por ejemplo, de aproximadamente -70 °C a -78 °C. Otra alternativa comprende llevar a cabo la reacción en presencia de diisopropilamido de litio en un sistema de disolventes que comprende, por ejemplo, tetrahidrofurano, heptano y etilbenceno. La reacción también se puede llevar a cabo utilizando cianoborohidruro de sodio en un medio ácido tal como ácido acético y en un disolvente adecuado tal como metanol.



Se considera que se encuentra dentro de las competencias del experto en la técnica explorar las temperaturas, diluciones y tiempos de reacción adecuados para optimizar las reacciones anteriores con el fin de obtener un compuesto deseado.

- 5 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) se pueden preparar además convirtiendo los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) unos en otros de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes mediante procedimientos 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 adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, p. ej., peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej., ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej., hidroperóxido de *tert*-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej., etanol y similares, hidrocarburos, p. ej., tolueno, cetonas, p. ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  representa halo, p. ej., bromo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  representa arilo o Het, mediante la reacción con aril-B(OH)<sub>2</sub> o Het-B(OH)<sub>2</sub>, o un derivado de estos, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME).

De forma análoga, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que  $R^1$  es halo, por ejemplo, bromo, se pueden convertir en compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que  $R^1$  es alquilo, por ejemplo, metilo, mediante el tratamiento con un agente alquilante adecuado tal como CH<sub>3</sub>B(OH)<sub>2</sub> o (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Sn en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno o 1,2-dimetoxietano (DME).

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es halo, en particular bromo, o aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es hidrógeno, mediante la reacción con HCOONH<sub>4</sub> en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio/carbón, y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., metanol. Como alternativa, tal conversión se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando *n*-butillitio en un disolvente adecuado tal como éter dietílico.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es halo, en particular bromo o cloro, y  $R^6$  no es hidrógeno, por ejemplo, es un grupo aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) tal como 1-etilfenilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es hidrógeno y  $R^6$  es hidrógeno mediante una hidrogenación con paladio/carbón en presencia de ácido acético en un disolvente adecuado tal como metanol.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es halo, en particular bromo, también se pueden convertir en un compuesto donde  $R^1$  es formilo mediante la reacción con *N,N*-dimetilformamida en presencia de *n*-butillitio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Estos compuestos se pueden convertir adicionalmente a continuación en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es -CH<sub>2</sub>-OH, mediante la reacción con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, NaBH<sub>4</sub> y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., metanol, y tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es halo, en particular bromo, también se pueden convertir en un compuesto donde  $R^1$  es carboxilo mediante el tratamiento con, por ejemplo, dióxido de carbono en presencia de *n*-butillitio en hexano.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es carboxilo, se pueden convertir en compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es Het-NH-CO-, mediante el tratamiento con un compuesto de tipo Het-NH<sub>2</sub> adecuado en presencia, por ejemplo, de 1-hidroxibenzotriazol y *N*-(etilcarbonimidol)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es alquenilo  $C_{2-6}$ , se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es halo, p. ej., bromo y similares, con tributil(alquenil  $C_{2-6}$ )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 preferentemente a temperatura elevada.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es  $R^{9a}R^{10a}N-$ , se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es halo, p. ej., bromo y similares mediante la reacción con  $R^{9a}R^{10a}NH$  o uno de sus derivados funcionales en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)paladio, un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, una base adecuada tal como, por ejemplo, *t*-butóxido de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno. Por ejemplo, cuando  $R^1$  representa piridinilo, dicho compuesto inicial de fórmula (Ia) o (Ib) se puede hacer reaccionar con un compuesto piridínico tal como el éster cíclico 1,3-propanodiolico del ácido borónico en presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio y una base adecuada tal como carbonato de potasio y en un disolvente adecuado tal como 1,2-dimetoxietano.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es  $-C=N-OR^{11}$ , se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es formilo, mediante la reacción con clorhidrato de hidroxilamina o clorhidrato de (alcoxil  $C_{1-6}$ )amina en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, piridina.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es  $-CH_2-NH_2$ , se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es formilo, mediante una reducción en presencia de  $H_2$ , un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio/carbón y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo,  $NH_3$ /alcohol, p. ej.,  $NH_3$ /metanol. Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es  $-CH_2-NH_2$ , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es  $-CH_2-N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ , mediante la reacción con un reactivo de tipo 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.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es  $R^{9a}R^{10a}N-CH_2-$ , se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es formilo, con un reactivo adecuado de fórmula  $R^{9a}R^{10a}N-H$  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.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es amino, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es carboxilo, 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 experimenta una transposición de Curtius y, al añadir trimetilsililetanol, se forma un intermedio de tipo carbamato. En un paso posterior, este intermedio se hace reaccionar con bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano para obtener el derivado de tipo amino.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es aminocarbonilo, mono- o di(alquil)aminocarbonilo o  $R^{9a}R^{10a}N-C(=O)-$ , se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es carboxilo, con una amina adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, hidroxibenzotriazol, un reactivo activante adecuado tal como, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol o *N,N'*-diclohexilcarbodiimida 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.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es arilcarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar en un primer paso (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es halo, p. ej., bromo y similares, con un arilaldehído adecuado en presencia de *n*-butilitio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura baja tal como, por ejemplo,  $-70^\circ C$ . En un paso (b) posterior, el producto obtenido en el paso (a) se oxida con un agente oxidante adecuado tal como, por ejemplo, óxido de manganeso, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^4$  es fenilo sustituido con halo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^4$  es fenilo sustituido con Het, mediante la 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.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es halo, en particular bromo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^1$  es ciano, mediante la reacción con un derivado de tipo ciano, por ejemplo, cianuro de zinc en presencia de tris[ $\mu$ -[(1,2- $\eta$ :4,5- $\eta$ )-(1*E*,4*E*)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio ( $Pd_2(dba)_3$ ) y [1,1'-bis(difenilfosfino-*kP*)ferroceno]dicloropaladio (dppf) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (Ia), donde  $R^2$  es metoxi, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ib) correspondiente, donde  $R^8$  es hidrógeno y  $R^9$  es oxo, mediante una hidrólisis en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^6$  es hidrógeno, se pueden convertir en los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) correspondientes, donde  $R^6$  no es hidrógeno, utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$ , se puede preparar mediante la alquilación de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^6$  es hidrógeno, por ejemplo, en el caso donde  $R^6$  es metilo, mediante el tratamiento con formaldehído acuoso en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^6$  es aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), se puede preparar mediante la arilalquilación de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^6$  es hidrógeno, por ejemplo, mediante el tratamiento con un haluro de aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) adecuado en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^6$  es aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^6$  es hidrógeno, por ejemplo, con un aldehído adecuado tal como benzaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^6$  es hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) correspondiente, donde  $R^6$  es  $-C(=NH)-NH_2$ , por ejemplo, mediante el tratamiento con 1H-pirazol-1-carboxamida y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo.

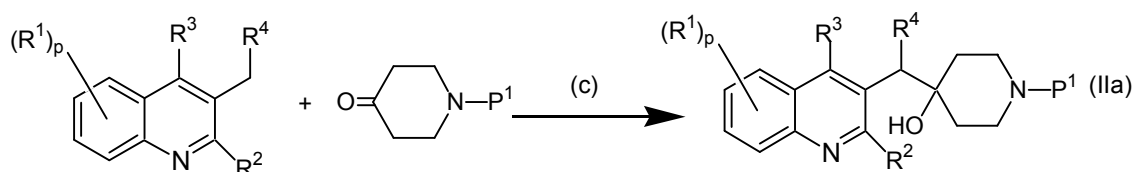
Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^6$  no es hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) correspondiente, donde  $R^6$  es hidrógeno, utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde  $R^6$  es un grupo aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), por ejemplo, un grupo etil-1-fenilo, se puede convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) correspondiente, donde  $R^6$  es hidrógeno, mediante una hidrogenación en presencia de paladio/carbón en un disolvente adecuado como metanol.

Es evidente que en las reacciones anteriores y en las que se indican más adelante, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si es necesario, se pueden purificar adicionalmente de acuerdo con las metodologías generalmente conocidas 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 se pueden aislar de su mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografía quiral. También se pueden obtener los diastereoisómeros individuales o enantiómeros individuales mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SCF).

Los materiales de partida y los intermedios son compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Los compuestos piperidónicos útiles como materiales de partida en los procesos anteriores se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos descritos en Xiaocong M. Ye *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2010) 2195-2199, Michel Guillaume *et al.*, *Organic Process Research and Development* 2007, 11, 1079-1086 y el documento WO 2005/123081. En los documentos WO a los cuales se ha hecho referencia anteriormente en la presente se describen diversos procedimientos para preparar compuestos útiles como los materiales de partida quinolínicos.

En particular, los intermedios de fórmula (II-a) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (1):

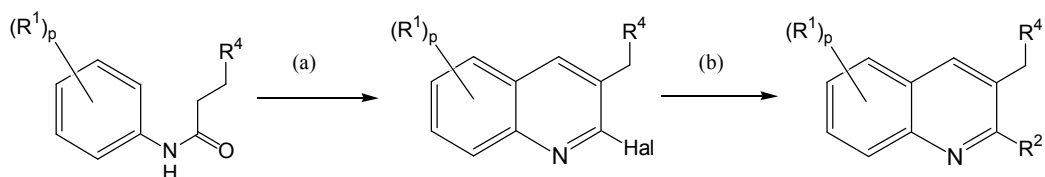
**Esquema 1**



En el esquema de reacción (1), el compuesto quinolínico se hace reaccionar con un derivado de la piperidin-4-ona, por ejemplo, con *n*-butillitio en hexano en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

El material de partida quinolínico utilizado en el esquema (1) se puede preparar de una forma convencional, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema (1-a) cuando  $R^3$  es hidrógeno:

**Esquema 1-a**

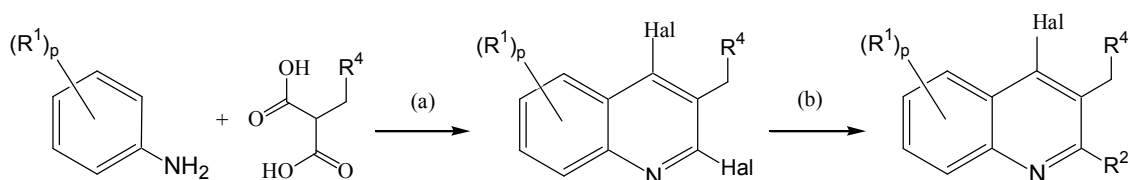


En el esquema (1-a), el paso (a) comprende la ciclación de un compuesto de tipo bencenopropanamida con conversión del grupo oxo en un grupo halo (Hal), preferentemente cloro, por ejemplo, mediante el tratamiento con oxicloruro de fósforo en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida.

- 5 En el paso (b), el grupo halo (Hal) resultante se puede convertir en el grupo  $R^2$  adecuado de un modo convencional, por ejemplo, mediante el tratamiento con un compuesto de tipo alcóxido tal como metóxido de sodio para formar un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , especialmente un grupo metilo, en un disolvente adecuado tal como metanol.

El material de partida quinolínico utilizado en el esquema (1) se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema (1-b) cuando  $R^3$  es halo, especialmente cloro:

#### 10 Esquema 1-b

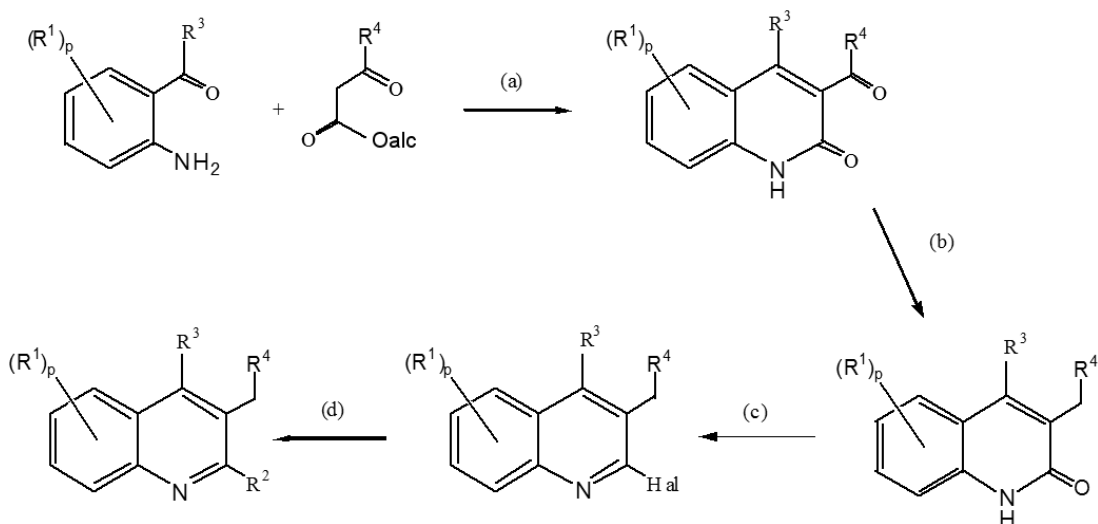


En el esquema (1-b), el paso (a) comprende la reacción de un derivado del aminobenceno con un derivado del ácido bencenopropanoico en presencia de un agente halogenante, especialmente un agente clorante tal como tricloruro de fósforo, a una temperatura elevada, por ejemplo, aproximadamente 80 °C.

- 15 En el paso (b), el grupo 2-Hal se puede convertir en el grupo  $R^2$  deseado de un modo convencional, por ejemplo, con un agente alquiloalante adecuado tal como alcóxido de sodio, por ejemplo, metóxido de sodio para introducir un grupo alquilo, preferentemente en un disolvente adecuado tal como metanol.

El material de partida quinolínico utilizado en el esquema (1) se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema (1-c) cuando  $R^3$  es alquilo, arilo o Het:

#### 20 Esquema 1-c



En el esquema (1-c), el paso (a) comprende la reacción de una aminofenilalcanona con un éster alquílico (alc) de un ácido  $\beta$ -oxobenceno (o heterocíclico)propanoico adecuado, preferentemente el éster del ácido bencenopropanoico, por ejemplo, el éster etílico, a una temperatura elevada, por ejemplo, aproximadamente 180 °C.

- 25 En el paso (b), el derivado quinolínico resultante se reduce para convertir el grupo oxo unido a la posición 3 del núcleo de la quinolina a un grupo metileno ( $-CH_2-$ ), por ejemplo, mediante la reacción con hidrazina en un disolvente

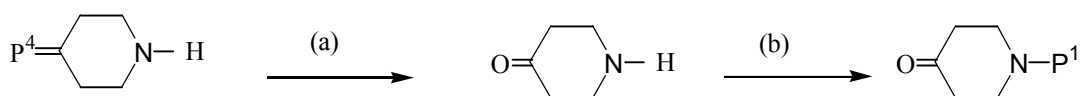
adecuado tal como 1,2-etanodiol, preferentemente a una temperatura elevada tal como aproximadamente 100 °C, seguida de la adición de una base tal como hidróxido de potasio.

- En el paso (c), el grupo 2-oxo se puede convertir en un grupo halo (Hal), por ejemplo, un grupo cloro de un modo convencional mediante el tratamiento con un agente halogenante adecuado tal como oxiclورو de fósforo en presencia de cloruro de benciltrietilamonio en un disolvente adecuado tal como acetona, preferentemente a una temperatura elevada tal como 80 °C.

En el paso (d), el grupo 2-halo se puede convertir de un modo convencional en el grupo R<sup>2</sup> deseado, por ejemplo, con un agente alquiloilante adecuado tal como alcóxido de sodio, por ejemplo, metóxido de sodio, para introducir un grupo alquiloil, preferentemente en un disolvente adecuado tal como metanol.

- En general, los derivados de la piperidin-4-ona utilizados en el esquema (1) son conocidos y se pueden preparar mediante procesos descritos, o análogos a los descritos, en la bibliografía. Por ejemplo, tales derivados se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (2).

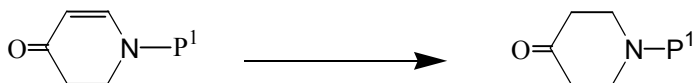
### Esquema 2



- En el paso (a), un derivado piperidínico en el que P<sup>4</sup> representa un grupo precursor para el grupo oxo tal como un grupo (alquilen C<sub>1-4</sub>)dioxido, especialmente el grupo 1,2-etilenodioxi, se trata para convertir el grupo precursor en el grupo oxo deseado, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico para llevar a cabo la conversión del grupo (alquilen C<sub>1-4</sub>)dioxido en el grupo oxo. En el paso (b), se puede introducir el grupo protector P<sup>1</sup> de un modo convencional. De este modo, por ejemplo, cuando el grupo P<sup>1</sup> es un grupo (alquilo C<sub>1-6</sub>)carbonilo, el compuesto de tipo piperidin-4-ona se puede hacer reaccionar con un dicarbonato de di(alquilo C<sub>1-6</sub>) adecuado tal como dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano.

Como alternativa, el derivado de la piperidin-4-ona anterior se puede preparar mediante la reducción de un compuesto de tipo 3,4-dihidropiridina correspondiente de acuerdo con el esquema de reacción (3):

### Esquema 3



En esta reacción, el compuesto de tipo 3,4-dihidropiridina se reduce, por ejemplo, con un agente reductor tal como hidrottris(1-metilpropil)(1-)borato de litio en un disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano, preferentemente a una temperatura de aproximadamente -78 °C.

### PARTE EXPERIMENTAL

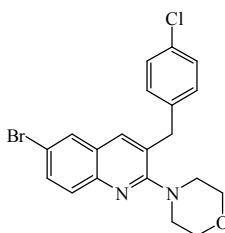
Para algunos compuestos o intermedios, no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta del átomo o los átomos de carbono estereogénicos en ellos ni la configuración del doble enlace. Sin embargo, tales formas isoméricas pueden ser caracterizadas inequívocamente por un experto en la técnica utilizando métodos conocidos en la materia tales como, por ejemplo, RMN. Se encuentra dentro de las competencias del experto reconocer el método más adecuado para determinar la configuración estereoquímica real.

En lo sucesivo en la presente, "BTEAC" significa cloruro de benciltrietilamonio, "*n*-BuLi" significa *n*-butillitio, "DCM" significa diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), "DIPE" significa éter diisopropílico, "DME" significa 1,2-dimetoxietano, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "dppf" significa [1,1'-bis(difenilfosfino-κP)ferroceno]dicloropaldio, "EtOAc" significa acetato de etilo, "EtOH" significa etanol, "MeOH" significa metanol (CH<sub>3</sub>OH), "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1*E*,4*E*)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaldio (también tris(dibencilidenacetona)dipaldio), "TA" significa temperatura ambiente, "MR" significa mezcla de reacción, "THF" significa tetrahydrofurano y "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos.

#### A. Preparación de los intermedios

##### Ejemplo A1

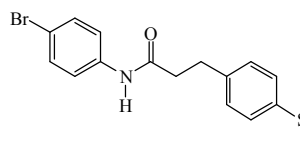
## Preparación del intermedio 1



Una mezcla de 6-bromo-2-cloro-3-[(4-clorofenil)metil]quinolina (1 g, 0.0027 mol) en morfolina (4.5 ml) se agitó a 90 °C durante toda la noche y se vertió sobre agua-hielo. El precipitado se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó a 60 °C al vacío, para proporcionar 1.01 g (90%) del intermedio 1.

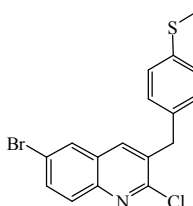
## Ejemplo A2

## a) Preparación del intermedio 2



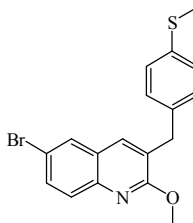
- 5 Una solución de cloruro de 4-(metiltio)bencenopropanoilo (9 g, 0.042 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una solución de 4-bromobencenamina (7.19 g, 0.042 mol) y *N,N*-dietiletanamina (6.4 ml, 0.046 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche y se vertió sobre agua. La fase orgánica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar 5.5 g (38%) del intermedio 2.

## b) Preparación del intermedio 3



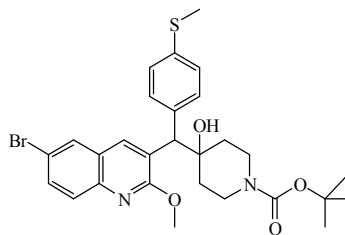
- Se añadieron DMF (1.81 ml, 0.0236 mol) y a continuación el intermedio 2 (5.5 g, 0.0157 mol) en porciones a 5 °C a POCl<sub>3</sub> (10.2 ml, 0.011 mol). La mezcla se agitó a 90 °C durante toda la noche, a continuación se enfrió hasta TA y se vertió sobre agua-hielo. La fase orgánica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50/50; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad, para proporcionar: 2.15 g del intermedio 3.

## c) Preparación del intermedio 4



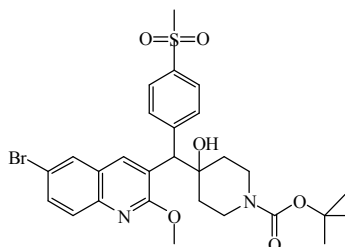
Una solución del intermedio 3 (2.15 g, 0.0057 mol) en CH<sub>3</sub>ONa al 33% en CH<sub>3</sub>OH (5.6 ml) y CH<sub>3</sub>OH (50 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante toda la noche, a continuación se enfrió hasta 0 °C. El precipitado se filtró, se lavó con CH<sub>3</sub>OH y se secó a 60 °C al vacío, para proporcionar: 1.75 g (82%) del intermedio 4.

## d) Preparación del intermedio 5



Se añadió *n*-BuLi 1.6 M en hexano (8.015 ml, 12.824 mol) gota a gota a -20 °C a una solución de diisopropilamina (1.797 ml, 12.824 mmol) en THF (18 ml) bajo un flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución del intermedio 4 (4 g, 10.687 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a -70 °C. Se añadió una solución del éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4-oxo-1-piperidinocarboxílico (3.194 g, 16.03 mmol) en THF (16 ml) a -70 °C y a continuación se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadieron agua y EtOAc a -30 °C. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y después con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (7.5 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Merck, 200 g, SiO<sub>2</sub> 15-40 µm; eluyente: ciclohexano/EtOAc: 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad, para proporcionar 1.95 g (32%) del intermedio 5.

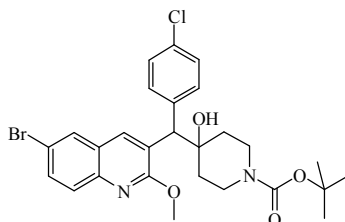
## e) Preparación del intermedio 6



Una mezcla del intermedio 5 (1.95 g, 3.4 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (2.514 g, 10.2 mmol) en DCM (40 ml) se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre una solución acuosa de carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para proporcionar 2.6 g (106.859%) del intermedio 6.

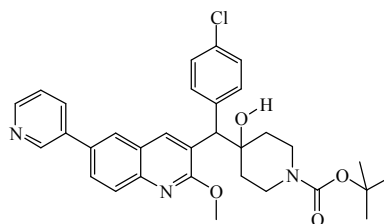
## Ejemplo A3

## a) Preparación del intermedio 7



El intermedio 7 se preparó de forma análoga al intermedio 5 partiendo de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxiquinolona (5 g, 13.787 mmol) y el éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4-oxo-1-piperidinocarboxílico (3.297 g, 16.545 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (B6745; SiO<sub>2</sub> 10-40 µm; 450 g; ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el eluyente, para proporcionar 3.2 g (41.31%) del intermedio 7.

## b) Preparación del intermedio 8

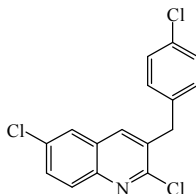


Una solución del intermedio 7 (3.92 g, 0.0070 mol), 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-yl)piridina (2.27 g, 0.0140 mol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en DME (99 ml), MeOH (52 ml) y una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (14.4 ml) se agitó durante dos horas a 90

°C, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  desde 99/1/0.1 hasta 94/6/0.6). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para proporcionar: 3.14 g (80%) del intermedio 8.

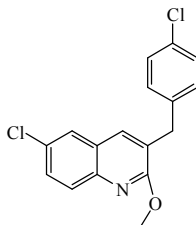
## 5 Ejemplo A4

### a) Preparación del intermedio 9



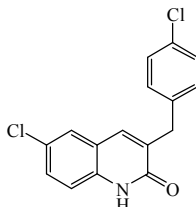
Se añadió DMF (9.71 ml, 0.126 mol) gota a gota a  $\text{POCl}_3$  (54.89 ml, 0.589 mol) a 5 °C y a continuación se añadió 4-cloro-*N*-(4-clorofenil)benzenopropanamida (24.75 g, 84.132 mmol) en porciones a 5 °C. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante toda la noche, a continuación se enfrió hasta TA y se vertió sobre agua y hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se le añadió DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó (al vacío, 60 °C), para proporcionar 26.67 g (98%) del intermedio 9.

### b) Preparación del intermedio 10

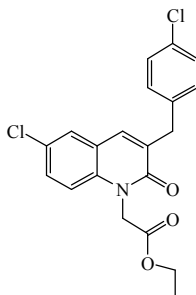


Se añadió  $\text{CH}_3\text{ONa}$  al 30% en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (110.272 ml, 0.579 mol) a una solución del intermedio 9 (26.67 g, 82.667 mmol) en metanol (518 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche, a continuación se enfrió hasta TA y se evaporó el disolvente a presión reducida. La mezcla se vertió sobre agua y hielo, y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El polvo se secó al vacío a 60 °C, para proporcionar 21.4 g (81%) del intermedio 10.

### c) Preparación del intermedio 11



15 Se añadió HCl 3 N (50 ml) a una solución del intermedio 10 (9.7 g, 30.484 mmol) en THF. La MR se calentó a 70 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta TA y se vertió sobre agua-hielo. La solución se agitó durante 45 min y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 60 °C durante toda la noche, para proporcionar 7.66 g (82%) del intermedio 11.



### d) Preparación del intermedio 12

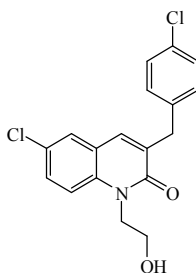
20 Se añadió NaH (173.568 mg, 7.233 mmol) a una solución del intermedio 11 (2 g, 6.575 mmol) en DMF (25 ml) a 5 °C en atmósfera de nitrógeno. La MR se agitó durante 30 minutos a TA. A continuación, se añadió 2-bromoacetato de

etilo (0.802 ml, 7.233 mmol) a la MR a 5 °C. La MR se agitó durante toda la noche a TA. Se añadieron agua y EtOAc a TA.

El precipitado se separó por filtración y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm, 1.95 g, ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad, para proporcionar 0.89 g (34%) del intermedio 12.

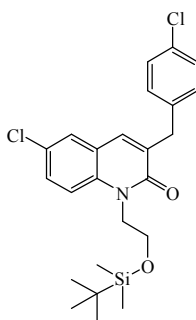
El filtrado se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. Se evaporó el disolvente a sequedad, para proporcionar 1.78 g (69%) del intermedio 12.

e) Preparación del intermedio 13



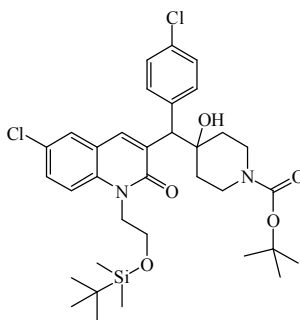
Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (48.626 mg, 1.281 mmol) a una solución del intermedio 12 (1 g, 2.562 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La MR se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (0.5 eq) y la MR se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, se añadieron EtOAc y agua a la MR. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. Se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm, 4.29 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 20 minutos y a continuación CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1 durante 40 minutos). Se recogió la fracción pura y se evaporó el eluyente, para proporcionar el intermedio 13, que se utilizó en el procedimiento del siguiente paso. Se puede obtener más producto a partir de la fracción impura mediante purificaciones adicionales.

f) Preparación del intermedio 14



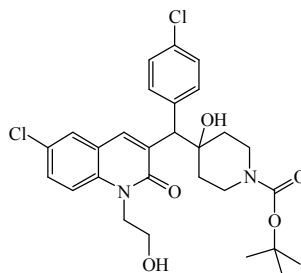
Una solución del intermedio 13 (805 mg, 2.312 mmol), el éster (1,1-dimetiletil)dimetilsilílico del ácido 1,1,1-trifluorometanosulfónico (916.617 mg, 3.468 mmol) y piridina (0.28 ml, 3.468 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a TA durante 7 horas. Se añadió MeOH (800 µl) a la MR y se vertió sobre una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fracción orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm, 0.195 g, ciclohexano/EtOAc 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, para proporcionar el intermedio 14, que se utilizó en el procedimiento del siguiente paso.

g) Preparación del intermedio 15



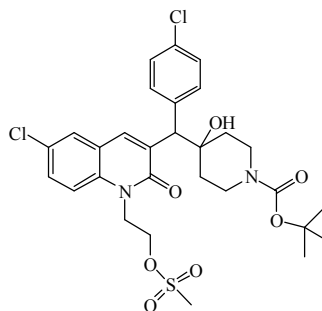
- 5 Se añadió *n*-BuLi 1.6 M en hexano (0.973 ml, 1.557 mmol) gota a gota a una solución de diisopropilamina (0.219 ml, 1.557 mmol, 0.72 g/ml) en THF (2 ml) a -20 °C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a esta temperatura y a continuación se enfrió hasta -78 °C. Se añadió una solución del intermedio 14 (600 mg, 1.297 mmol) en THF (6ml) y a continuación se agitó a -78 °C durante una hora. Se añadió una solución del éster 1,1-dimetileílico del ácido 4-oxo-1-piperidinocarboxílico (310.19 mg, 1.557 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C y a continuación se agitó durante una hora a -78 °C. Se añadieron agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y después con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm, 800 mg, ciclohexano/EtOAc desde 90/10 hasta 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, para proporcionar 614 mg (71.5%) del intermedio 15.

#### h) Preparación del intermedio 16



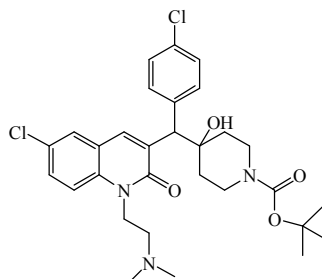
- 10 Una solución del intermedio 15 (520 mg, 0.786 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (0.943 ml, 0.943 mmol) en THF (5 ml) se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadieron agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad, para proporcionar 535 mg del intermedio 16.

#### i) Preparación del intermedio 17



- 15 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.0537 ml, 0.694 mmol) a una solución del intermedio 16 (380 mg, 0.694 mmol) y *N,N*-dietiletanamina (0.0965 ml, 0.694 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C. La MR se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se evaporó el disolvente a sequedad, para proporcionar 600 mg del intermedio 17.

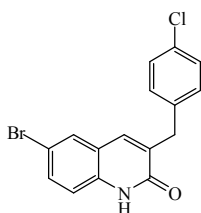
#### j) Preparación del intermedio 18



- 20 Una solución del intermedio 17 (600 mg, 0.959 mmol), *N*-metilmetanamina (216.208 mg, 4.796 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (662.784 mg, 4.796 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a reflujo (81 °C) durante toda la noche. Se añadieron EtOAc y agua a la MR, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm, mg, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, para proporcionar 171 mg (31%) del intermedio 18.

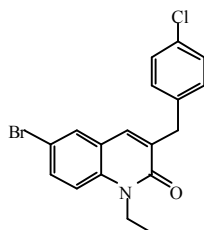
### Ejemplo A5

#### a) Preparación del intermedio 19



5 Una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxiquinolona (10 g, 27.6 mmol), HCl 3 N (100 ml) y THF (100 ml) se calentó a 70 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta TA y se vertió sobre agua-hielo. La solución se agitó durante 30 minutos y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 60 °C, para proporcionar 9.56 g (99.4%) del intermedio 19; p.f. 220 °C.

#### b) Preparación del intermedio 20

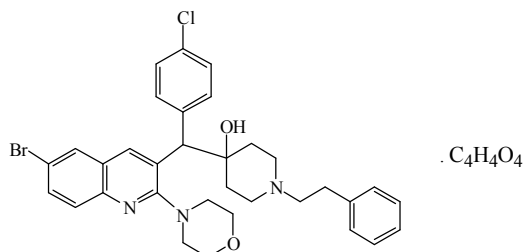


10 Se añadió yoduro de etilo (3.29 ml, 41.13 mmol) a una solución del intermedio 19 (4.78 mg, 13.71 mmol), BTEAC (1.56 g, 6.85 mmol) y NaOH 10 N (67 ml) en THF (50 ml). La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: DCM 100%, 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron, para proporcionar 3 g (58%) del intermedio 20; p.f. 118 °C.

### B. Preparación de los compuestos

#### Ejemplo B1

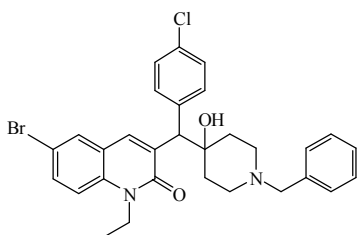
#### Preparación del compuesto 1



15 Se añadió *n*-BuLi 1.6 M en hexano (0.84 ml, 0.0013 mol) gota a gota a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0.19 ml, 0.0013 mol) en THF (2.7 ml) bajo un flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución del intermedio 1 (0.508 g, 0.0012 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 1.5 horas. Se añadió gota a gota una solución de 1-(2-feniletil)-4-piperidona (0.222 g, 0.0010 mol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas, a continuación se llevó a -30 °C, se vertió sobre H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 2-propanona/ácido fumárico (3 eq) y se convirtió en la sal del ácido fumárico. El precipitado se agitó durante 1 hora, se filtró, se lavó con 2-propanona y se secó a 60 °C al vacío, para proporcionar: 0.194 g (92%) del compuesto 1; p.f. 158 °C.

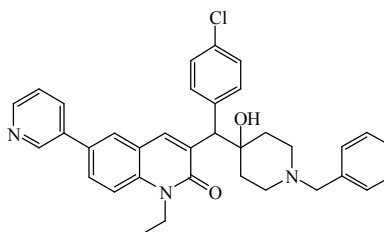
#### Ejemplo B2

#### a) Preparación del compuesto 2



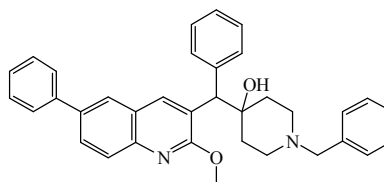
Se añadió *n*-BuLi 1.6 M en hexano (3 ml, 4.78 mmol) lentamente a -20 °C bajo un flujo de nitrógeno a una solución de diisopropilamina (0.67 ml, 4.78 mmol) en THF (7 ml). La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta -70 °C. Se añadió lentamente una solución del intermedio 20 (1.5g, 3.98mmol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1.5 horas. Se añadió lentamente una solución de 1-fenilmetil-4-piperidona (0.785 ml, 4.38 mmol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante dos horas, se hidrolizó a -30 °C con agua-hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15-40 µm, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 97/3/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, para proporcionar una espuma blanca, que se cristalizó en acetona (3 ml), para proporcionar 0.105 g del compuesto 2; p.f. 212 °C.

#### b) Preparación del compuesto 3



Una mezcla del compuesto 2 (0.42 g, 0.7 mmol), 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina (0.241 g, 1.5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.086 g) en DME (10 ml), CH<sub>3</sub>OH (8 ml) y una solución de carbonato de potasio 2 M (1.8 ml) se agitó a 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH; 98/2/0.1). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, para proporcionar: 0.117 g (28%) del compuesto 3, p.f. 172 °C.

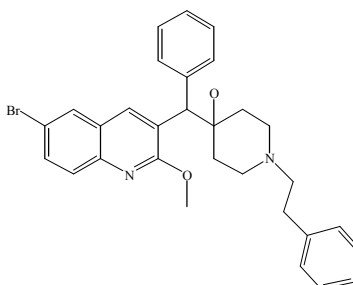
#### c) Preparación del compuesto 4



Una mezcla del compuesto 29 (0.15 g, 0.2 mmol), ácido fenilborónico (0.053 g, 0.4 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.34 g, 0.3 mmol) en DME (4 ml), MeOH (2 ml) y una solución de carbonato de potasio 2 M (0.3 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas, a continuación se vertió sobre agua y DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97/3; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para proporcionar 0.108 g (73%) del compuesto 4.

#### Ejemplo B3

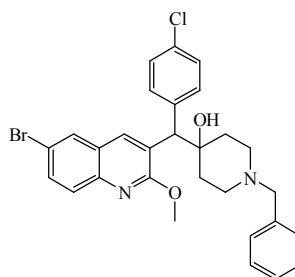
#### Preparación del compuesto 5



Se disolvió 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolina (0.00091 mol) en THF (6 ml) y esta solución se enfrió hasta -70 °C en atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota diisopropilamido de litio 2 M en THF/heptanos/etilbenceno (0.00100 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a -70 °C. Se añadió una solución de 1-(2-feniletíl)-4-piperidona (0.00109 mol) en THF (4 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1.5 horas a -70 °C y a continuación durante una hora a 0 °C. La solución de la reacción se hidrolizó a -10 °C añadiendo agua-hielo. Esta mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico y dos veces con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.519 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/éter dietílico/NH<sub>4</sub>OH desde 10/1/0.1, pasando por 5/1/0.1, 2/1/0.1 hasta éter dietílico puro). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, para proporcionar 0.100 g del compuesto 5.

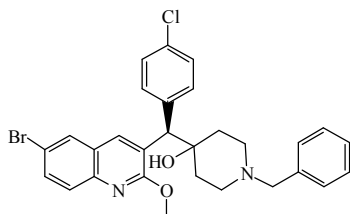
#### Ejemplo B4

##### a) Preparación del compuesto 6

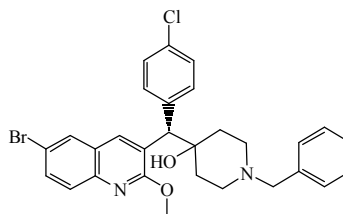


Se añadió *n*-BuLi 1.6 M en hexano (0.84 ml, 0.0013 mol) gota a gota a -20 °C a una solución de *N*-(1-metiletíl)-2-propanamina (0.19 ml, 0.0013 mol) en THF (2.7 ml) bajo un flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxiquinolina (2 g, 0.0055 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante una hora. Se añadió una solución de 1-(fenilmetil)-4-piperidona (1.17 ml, 0.0066 mol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc: 30/70; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para proporcionar 1.8 g, 60% del compuesto 6.

##### b) Preparación de los compuestos 7 y 8



Compuesto 7 (*R*)

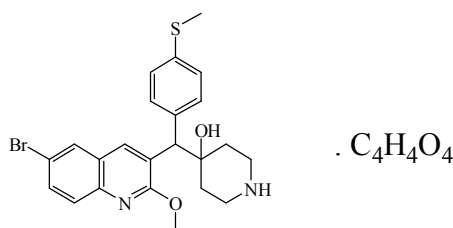


Compuesto 8 (*S*)

El compuesto 6 (0.4 g, 0.7 mmol) se separó en dos enantiómeros mediante SFC Chiralpack AD (eluyente: CO<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH 90/10) 50/50 y a continuación CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, para proporcionar 0.14 g del compuesto 7, rotación óptica: -130.99 ° (589 nm, c 0.484% p/v, DMF, 20 °C), y 0.16 g del compuesto 8, rotación óptica: +132.07 ° (589 nm, c 0.421% p/v, DMF, 20 °C).

#### Ejemplo B5

##### Preparación del compuesto 9

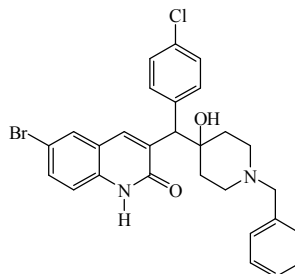


Una solución del intermedio 5 (0.25 g, 0.4 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se agitó a TA durante 45 minutos. La mezcla se vertió sobre una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La

fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se disolvió en 2-propanona/EtOH y se convirtió en la sal del ácido (*E*)-2-butenodioico. El precipitado se separó por filtración y se secó, para proporcionar 0.146 g del compuesto 9 (55%), p.f. 204 °C.

#### Ejemplo B6

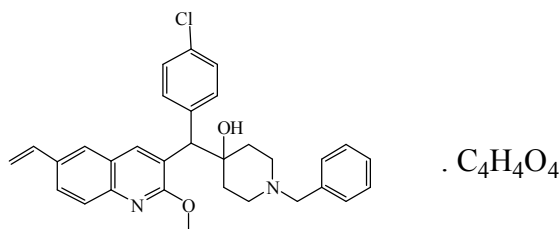
##### Preparación del compuesto 10



- 5 Se añadió HCl 3 N (1 ml) a una solución del compuesto 6 (0.1 g, 0.1 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 6 horas, a continuación se llevó a TA, se vertió sobre  $\text{H}_2\text{O}$ , se basificó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, para proporcionar 0.08 g (82%) del compuesto 10; p.f. 244 °C.

#### 10 Ejemplo B7

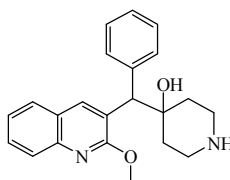
##### Preparación del compuesto 11



- Una solución del compuesto 6 (0.2 g, 0.3 mmol), hidruro de tributiletilestaño (0.21 ml, 0.7 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0.025 g) en DMF (4 ml) se agitó durante 10 minutos a 80 °C. Se añadieron 0.5 eq. de hidruro de tributiletilestaño y 0.5 eq. de diclorobis(trifenilfosfina)paladio. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 minutos. Se añadieron de nuevo 0.5 eq. de hidruro de tributiletilestaño y 0.5 eq. de diclorobis(trifenilfosfina)paladio. La mezcla se agitó a 80 °C durante 10 minutos y se vertió sobre una solución de fluoruro de potasio. Se añadió EtOAc. La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se filtró sobre celite. El celite se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de kromasil (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  desde 100/0 hasta 97/3/0.3; 3-5  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 2-propanona/ácido fumárico y se convirtió en la sal del ácido fumárico. El precipitado se agitó durante 1 hora, se separó por filtración, se lavó con 2-propanona y se secó a 60 °C al vacío, para proporcionar 0.081 g (67%) del compuesto 11, p.f. 195 °C.

#### Ejemplo B8

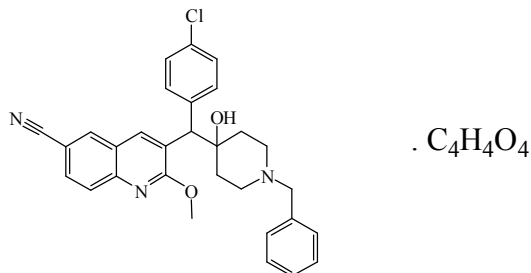
##### Preparación del compuesto 12



- Se añadieron formiato de amonio (0.143 g, 0.0022 mol) y a continuación paladio sobre carbón (0.25 g) a una solución del compuesto 6 (0.25 g, 0.4 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5ml) bajo un flujo de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora y 15 minutos, a continuación se llevó a TA y se filtró sobre celite. El celite se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con NaCl saturado, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CO}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ /isopropilamina 90/10/0.5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, para proporcionar: 0.025 g (16%) del compuesto 12; p.f. 119 °C.

Ejemplo B9

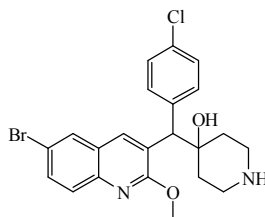
## Preparación del compuesto 13



Una mezcla del compuesto 6 (0.15 g, 0.2 mmol),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0.019 g, 0.1 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.012 g) y dppf (0.015 g) en DMF (1.5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (15 gotas) se agitó a 100 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Se añadieron  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0.6 eq),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.05 eq) y dppf (0.1 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 15 minutos en un horno de microondas. Se añadieron  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0.3 eq),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.02 eq) y dppf (0.05 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 minutos, se vertió sobre  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de kromasil (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  desde 100/0/0 hasta 96/4/0.4; 3.55 m y a continuación  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.5%, 80/20; 5  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 2-propanona/ácido fumárico y se convirtió en la sal del ácido fumárico. El precipitado se agitó durante 3 horas, se filtró, se lavó con 2-propanona y se secó a 60 °C al vacío, para proporcionar 0.035 g (61%) del compuesto 13; p.f. 199 °C.

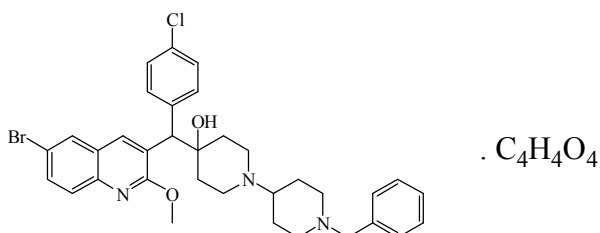
Ejemplo B10

## a) Preparación del compuesto 14



Una mezcla del intermedio 7 (2.7 g, 4.81 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) y DCM (30 ml) se agitó durante 30 minutos a 5 °C y a continuación durante una hora a TA. La mezcla se vertió sobre una solución acuosa de carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad, para proporcionar 1.12 g (50%) del compuesto 14, p.f. 169 °C.

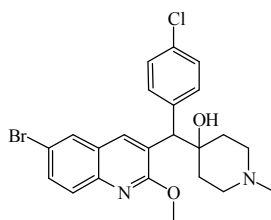
## b) Preparación del compuesto 15



Una mezcla del compuesto 14 (0.4 g, 0.9 mmol) y 1-(fenilmetil)-4-piperidona (0.23 ml, 0.0013 mol) en ácido acético (2 gotas) y  $\text{CH}_3\text{OH}$  (4 ml) se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0.11 g, 0.0017 mol). La mezcla se agitó a TA durante 3 días. Se añadió agua. La mezcla se filtró sobre celite. El celite se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0.5; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 2-propanona (2 ml) y se convirtió en la sal del ácido (E)-2-butenodioico (2 eq, 0.2 mmol). El precipitado se separó por filtración y se secó (al vacío, 60 °C), para proporcionar 0.065g del compuesto 15; p.f. 228 °C.

Ejemplo B11

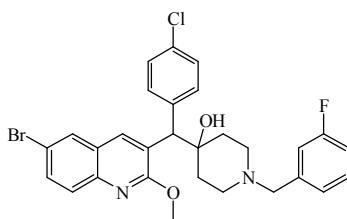
## Preparación del compuesto 16



Una mezcla del compuesto 14 (0.4 g, 0.72 mmol) y formaldehído al 37% en agua (0.24 ml, 3.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) se agitó durante 15 minutos, a continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.38 g, 1.8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, para proporcionar: 0.052 g (15%) del compuesto 16; p.f. 193 °C.

## Ejemplo B12

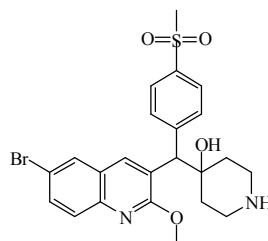
## Preparación del compuesto 17

.1.37 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Una mezcla del compuesto 14 (0.26 mmol, 120 mg), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0.39 mmol, 50 µl) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.39 mmol, 53.9 mg) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y se vertió sobre agua. Se añadió EtOAc a la mezcla y la fase orgánica se extrajo, se lavó con agua y después con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (Merck, 30 g, SiO<sub>2</sub> 15-40 µm, ciclohexano/EtOAc 75/25). Se recogió la fracción pura y se evaporó el eluyente. El residuo se disolvió en acetona (1 ml). Se añadió ácido fumárico (1 eq) disuelto en acetona/EtOH (50/50: 2 ml) a la mezcla. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, para proporcionar 27 mg (15.15%) del compuesto 17.

## Ejemplo B13

## a) Preparación de los compuestos 18 y 19

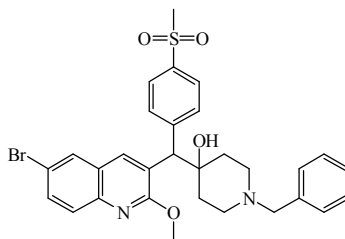


Compuesto 18

Compuesto 19: .1.16 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Una solución del intermedio 6 (3.4 mmol, 2.059 g) en ácido trifluoroacético (5 ml) y DCM (25 ml) se agitó a TA durante 45 minutos. La mezcla se vertió sobre una solución acuosa de carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (B 6694, SiO<sub>2</sub> 14-40 µm, eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH ac: desde 93/7/0.1 hasta 90/10/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad, para proporcionar 0.3 g (17.457%) del compuesto 18. Una muestra del producto final en forma de base se cristalizó como el compuesto 19, que es la sal de tipo fumarato.

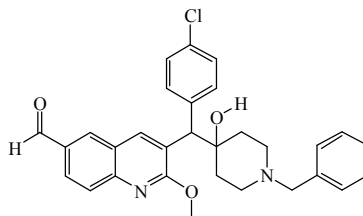
## b) Preparación del compuesto 20



Una mezcla del compuesto 18 (0.3 g, 0.6 mmol), benzaldehído (0.06 ml, 0.6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.189 g, 0.89 mmol) en 1,2 dicloroetano (5 ml) se agitó durante toda la noche. La solución se vertió sobre agua. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO<sub>2</sub> 3.5 µm, eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH ac: desde 100/0/0 hasta 96/4/0.4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad, para proporcionar 0.047g (13.3%) del compuesto 20.

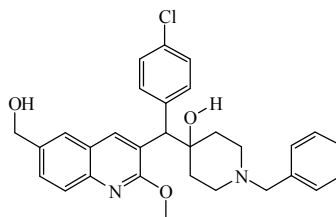
Ejemplo B14

## a) Preparación del compuesto 21



Se añadió gota a gota *n*-BuLi 1.6 M en hexano (5.7 ml, 9.06 mmol) a -70 °C bajo un flujo de nitrógeno a una solución del compuesto 6 (2 g, 3.62 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó durante 1.30 horas a -70 °C y a continuación se añadió DMF (2.24 ml, 29 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -70 °C y a continuación se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico y metanol. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 96/4, 15-40 µm, 450 g). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad, para proporcionar 0.712 g (39%) del compuesto 21.

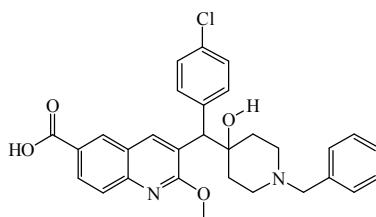
## b) Preparación del compuesto 22

.1.26 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Se añadió borohidruro de sodio (9.1 mg, 0.24 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto 21 (0.12 g, 0.24 mmol) en MeOH (2.5 ml) y THF (2.5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C, a continuación se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. Se añadió ácido fumárico (0.049 g, 0.42 mmol) en porciones a una solución del producto puro en acetona (3 ml), el cual se convirtió en la sal del ácido (*E*)-2-butenodioico. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío a 60 °C, para proporcionar 0.080 g (51.9%) del compuesto 22; p.f. 196 °C.

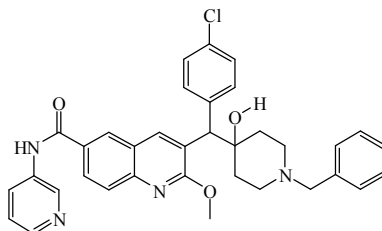
Ejemplo B15

## a) Preparación del compuesto 23



- 5 Se añadió gota a gota *n*-BuLi 1.6 M en hexano (5.7 ml, 9.06 mmol) a -70 °C bajo un flujo de nitrógeno a una solución del compuesto 6 (2 g, 3.62 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a -70 °C. Se hizo burbujear CO<sub>2</sub> a través de la MR a -78 °C. Se añadió agua cuidadosamente a -20 °C. La fase orgánica se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 85/15, 15-40 µm, 300 g). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad, para proporcionar 0.600 g (32.6%) del compuesto 23.

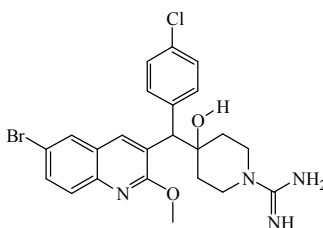
b) Preparación del compuesto 24



- 10 Se añadieron 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (58 mg, 0.43 mmol) y monohidrógeno de *N*-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (82 mg, 0.43 mmol) a una solución del compuesto 23 (170 mg, 0.33 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a TA y a continuación se añadió 3-piridinamina (40 mg, 0.43 mmol) en porciones. La solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la fase orgánica se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en una columna de SiOH (5 µm, 30 x 150 mm) desde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.2 hasta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 92/8/0.8. Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. El residuo se cristalizó en DIPE, para proporcionar 65 mg (33.33%) del compuesto 24.

15 Ejemplo B16

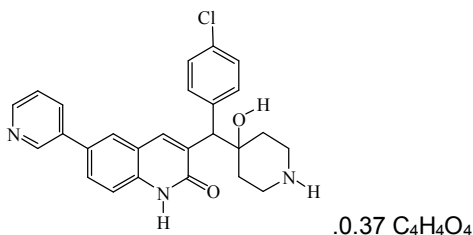
Preparación del compuesto 25



- Se añadió el compuesto 14 (0.365 g, 0.79 mmol) a una solución de *N,N*-dietiletanamina (0.55 ml, 3.95 mol) en acetonitrilo (9 ml). A continuación, se añadió el monohidrógeno de 1*H*-pirazol-1-carboxamida (0.348 g, 2.37 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 36 horas a 75 °C. El precipitado resultante se filtró y se lavó con CH<sub>3</sub>CN. El sólido se lavó 3 veces con agua y se secó al vacío a 60 °C, para proporcionar 0.276 g (69%) del compuesto 25.

20 Ejemplo B17

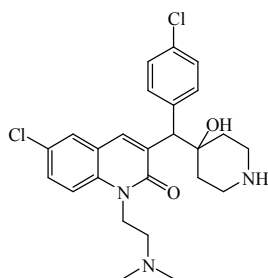
Preparación del compuesto 26



- Una mezcla del intermedio 8 (0.9 mmol) en HCl 3 N (5 ml) en THF (5 ml) se agitó a 70 °C durante toda la noche, a continuación se enfrió hasta TA, se vertió sobre agua-hielo y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a 60 °C al vacío. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó a 60 °C al vacío. Esta fracción se disolvió en 2-propanona y se convirtió en la sal del ácido (*E*)-2-butenodioico. El precipitado se separó por filtración, se lavó con 2-propanona y se secó a 60 °C al vacío, para proporcionar 0.047 g (37%) del compuesto 26; p.f. 250 °C.

Ejemplo B18

## Preparación del compuesto 27

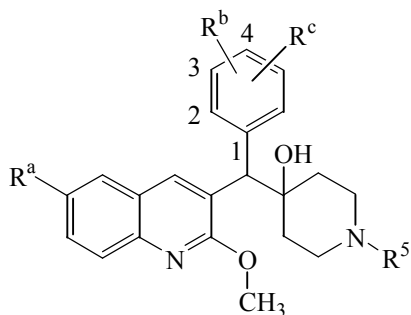


5

Una solución del intermedio 18 (170 mg, 0.296 mmol) en HCl/2-propanol 5 M (2 ml) se agitó a 0 °C durante 5 horas a TA. Se añadió una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm, 52 mg, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 85/15/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, para proporcionar 25 mg (17.8%) del compuesto 27.

Los siguientes compuestos finales se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Los compuestos que se describen en la Sección B anterior de los Ejemplos se indican con un asterisco frente al ejemplo B relevante; los otros compuestos se preparan de forma análoga al ejemplo B especificado relevante.

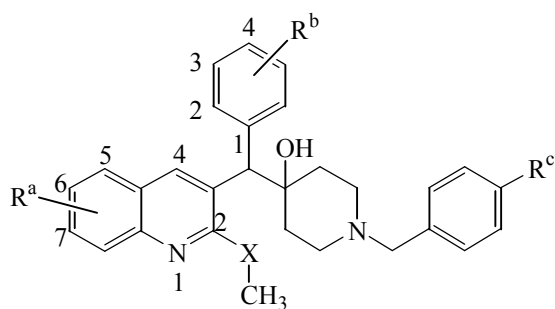
Tabla 1



| Comp. N.º | Ej. N.º | R <sup>a</sup> | R <sup>b</sup>    | R <sup>c</sup>      | R <sup>d</sup>                    | Datos físicos                                      |
|-----------|---------|----------------|-------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| 28        | B1      | Br             | H                 | H                   | CH <sub>3</sub>                   |                                                    |
| 29        | B1      | Br             | H                 | H                   | fenilmetilo                       |                                                    |
| 30        | B1      | Br             | H                 | H                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |                                                    |
| 5         | B3*     | Br             | H                 | H                   | feniletilo                        |                                                    |
| 6         | B4a*    | Br             | H                 | 4-Cl                | fenilmetilo                       |                                                    |
| 35        | B4      | Br             | H                 | 4-Cl                | fenilmetilo                       | .1.12 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 36        | B4      | Br             | H                 | 4-Cl                | fenilmetilo                       | .1.15 C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 38        | B3      | Br             | H                 | H                   | (3-metilfenil)metilo              |                                                    |
| 39        | B3      | Br             | H                 | 4-CH <sub>3</sub>   | fenilmetilo                       |                                                    |
| 40        | B3      | Br             | H                 | 4-CH <sub>3</sub> O | fenilmetilo                       |                                                    |
| 42        | B3      | Br             | H                 | H                   | 2-piridinilo                      |                                                    |
| 7         | B4b*    | Br             | H                 | 4-Cl                | fenilmetilo                       | R                                                  |
| 8         | B4b*    | Br             | H                 | 4-Cl                | fenilmetilo                       | S                                                  |
| 14        | B10a*   | Br             | H                 | 4-Cl                | H                                 |                                                    |
| 45        | B10a    | Br             | H                 | 4-Cl                | H                                 | .1.14 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 46        | B1      | Br             | H                 | 4-Cl                | feniletilo                        |                                                    |
| 47        | B1      | Br             | H                 | 4-Cl                | feniletilo                        | .1.25 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 48        | B1      | Br             | 3-CH <sub>3</sub> | 4-Cl                | fenilmetilo                       |                                                    |
| 49        | B1      | Br             | 3-CH <sub>3</sub> | 4-Cl                | fenilmetilo                       | .1.14 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 53        | B1      | Br             | 3-F               | 4-Cl                | fenilmetilo                       | .1.22 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 55        | B1      | Br             | 3-CH <sub>3</sub> | 4-F                 | fenilmetilo                       | .1.15 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 58        | B1      | Br             | H                 | 4-CN                | fenilmetilo                       | .1.12 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 59        | B1      | Br             | H                 | 3-Cl                | fenilmetilo                       |                                                    |
| 60        | B1      | Br             | H                 | 3-Cl                | fenilmetilo                       | .1.12 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 61        | B3      | Br             | H                 | 3-CH <sub>3</sub>   | fenilmetilo                       |                                                    |
| 62        | B1      | Br             | H                 | 4-Cl                | (2-metilfenil)metilo              |                                                    |
| 63        | B1      | Br             | H                 | 4-Cl                | (2-metilfenil)metilo              | .1.24 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 65        | B1      | Br             | 3-Cl              | 4-Cl                | fenilmetilo                       | .1.25 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 66        | B1      | Br             | 3-CF <sub>3</sub> | 4-Cl                | fenilmetilo                       | .1.42 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 67        | B1      | Br             | H                 | 2-Cl                | fenilmetilo                       | .1.25 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 72        | B1      | Br             | H                 | 4-F                 | fenilmetilo                       | .1.2 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>  |
| 83        | B1      | Br             | H                 | 2-F                 | fenilmetilo                       |                                                    |
| 84        | B1      | Br             | H                 | 3-F                 | fenilmetilo                       |                                                    |
| 15        | B10b*   | Br             | H                 | 4-Cl                |                                   | .2.24 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 16        | B11*    | Br             | H                 | 4-Cl                | CH <sub>3</sub>                   |                                                    |
| 95        | B5      | Br             | H                 | 2-Cl                | H                                 | .1.24 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 98        | B5      | Br             | H                 | 3-Cl                | H                                 | .1.38 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 18        | B13a*   | Br             | H                 | 4-                  | H                                 |                                                    |
| 19        | B13a*   | Br             | H                 | 4-                  | H                                 | .1.16 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 20        | B13b*   | Br             | H                 | 4-                  | fenilmetilo                       |                                                    |
| 17        | B12*    | Br             | H                 | 4-Cl                | (3-fluorofenil)-metilo            | .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>      |
| 105       | B12     | Br             | H                 | 4-Cl                | (3-cianofenil)metilo              | .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>      |

| Comp. N.º | Ej. N.º | R <sup>a</sup>                    | R <sup>b</sup> | R <sup>c</sup>      | R <sup>d</sup>  | Datos físicos                                      |
|-----------|---------|-----------------------------------|----------------|---------------------|-----------------|----------------------------------------------------|
| 25        | B16*    | Br                                | H              | 4-Cl                |                 |                                                    |
| 12        | B8*     | H                                 | H              | H                   | H               |                                                    |
| 89        | B2b     | fenilo                            | H              | 4-Cl                | feniletilo      | .1.21 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 91        | B1      | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | 4-Cl                | feniletilo      | .1.65 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 92        | B5      | Br                                | H              | 4-Cl                |                 | 2.42 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>  |
| 93        | B5      | 3-piridinilo                      | H              | 4-Cl                | H               | .2.64 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 94        | B11     | 3-piridinilo                      | H              | 4-Cl                | CH <sub>3</sub> | .1.61 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 97        | B2a     | 3-piridinilo                      | H              | 2-Cl                | H               |                                                    |
| 99        | B5      |                                   | H              | H                   | H               | .0.89 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 21        | B14a*   | H-C(=O)-                          | H              | 4-Cl                | fenilmetilo     |                                                    |
| 23        | B15a*   | HO-C(=O)-                         | H              | 4-Cl                | fenilmetilo     |                                                    |
| 9         | B5*     | Br                                | H              | 4-CH <sub>3</sub> S | H               | C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>       |
| 82        | B1      | morfo-linilo                      | H              | H                   | fenilmetilo     | C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>       |

Tabla 2



| Comp. N.º | Ej. N.º | R <sup>a</sup>                         | R <sup>b</sup> | R <sup>c</sup>  | X | Datos físicos                                      |
|-----------|---------|----------------------------------------|----------------|-----------------|---|----------------------------------------------------|
| 32        | B3      | H                                      | H              | H               | S |                                                    |
| 41        | B3      | 6-CH <sub>3</sub>                      | H              | H               | S |                                                    |
| 4         | B2c*    | 6-fenilo                               | H              | H               | O |                                                    |
| 31        | B2b     | 6-(4-piridinilo)                       | H              | H               | O |                                                    |
| 33        | B3      | 6-Cl                                   | H              | H               | O |                                                    |
| 34        | B3      | 6-CH <sub>3</sub> O                    | H              | H               | O |                                                    |
| 37        | B2b     | 6-[2-furanilo]                         | H              | H               | O |                                                    |
| 43        | B3      | 7-Br                                   | H              | H               | O |                                                    |
| 44        | B3      | 5-Br                                   | H              | H               | O |                                                    |
| 50        | B2a     | 6-[3-piridinilo]                       | 4-Cl           | H               | O | .1.24 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 51        | B2b     | 6-fenilo                               | 4-Cl           | H               | O | .1.20 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 52        | B1      | H                                      | 4-Cl           | H               | O | .1.31 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 64        | B2b     | 6-[2-furanilo]                         | 4-Cl           | H               | O | .1.23 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 69        | B2b     | 6-fenilo                               | 4-Cl           | CH <sub>3</sub> | O | .1.29 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 70        | B2b     | 6-[2-furanilo]                         | 4-Cl           | CH <sub>3</sub> | O | .1.34 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 71        | B2a     | 6-[3-piridinilo]                       | 4-Cl           | CH <sub>3</sub> | O | .1.21 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 11        | B7*     | 6-CH=CH <sub>2</sub>                   | 4-Cl           | H               | O | .1.13 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 73        | B7      | 6-CH=CH <sub>2</sub>                   | 4-Cl           | CH <sub>3</sub> | O | .1.18 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 76        | B9      | 6-CN                                   | 4-Cl           | CH <sub>3</sub> | O |                                                    |
| 13        | B9*     | 6-CN                                   | 4-Cl           | H               | O | .1.24 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 81        | B1      | 6-CH <sub>3</sub> O                    | 4-Cl           | H               | O | .1.13 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 86        | B1      | 6-CF <sub>3</sub>                      | 4-Cl           | H               | O | .1.34 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 88        | B1      | 6-Cl                                   | 4-Br           | H               | O |                                                    |
| 90        | B1      | 6-[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] | 4-Cl           | H               | O | .1.21 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |

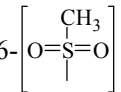
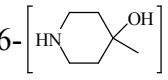
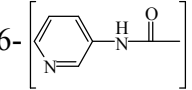
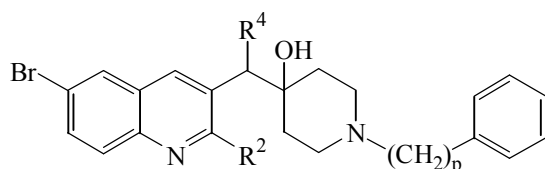
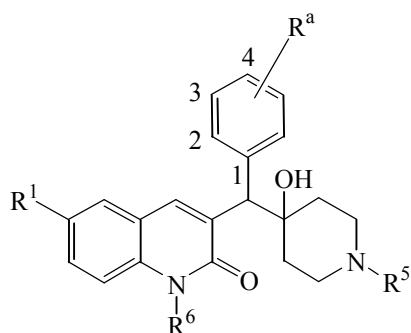
| Comp. N.º | Ej. N.º | R <sup>a</sup>                                                                       | R <sup>b</sup> | R <sup>c</sup> | X | Datos físicos                                      |
|-----------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---|----------------------------------------------------|
| 110       | B12     | 6-  | H              | H              | O | .0.7 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>  |
| 106       | B5      | 6-  | 4-Cl           | H              |   |                                                    |
| 22        | B14b*   | 6-(hidroximetilo)                                                                    | 4-Cl           | H              | O | .1.26 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 107       | B15b    | 6-(aminocarbonilo)                                                                   | 4-Cl           | H              | O |                                                    |
| 24        | B15b*   | 6-  | 4-Cl           | H              | O |                                                    |
| 108       | B15b    | 6-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C(=O)-]                                         | 4-Cl           | H              | O |                                                    |

Tabla 3



| Comp. N.º | Ej. N.º | R <sup>2</sup>                   | R <sup>4</sup>        | p | Datos físicos                                      |
|-----------|---------|----------------------------------|-----------------------|---|----------------------------------------------------|
| 54        | B1      | CH <sub>3</sub> O                | 2-benzofuranilo       | 1 | .1.13 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 56        | B1      | CH <sub>3</sub> O                | 2-naftalenilo         | 1 | .1.2 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>  |
| 57        | B1      | CH <sub>3</sub> O                | 3-piridinilo          | 1 | .1.07 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 68        | B1      | CH <sub>3</sub> O                | 2-furanilo            | 1 | .1.18 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 85        | B1      | CH <sub>3</sub> O                | 1,3-benzodioxol-2-ilo | 1 | .1.1 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>  |
| 75        | B1      | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 4-clorofenilo         | 1 | .1.13 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 77        | B1      | 4-morfolinilo                    | 4-clorofenilo         | 1 | .1.22 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 1         | B1*     | 4-morfolinilo                    | 4-clorofenilo         | 2 | .2.03 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 87        | B1      | 1-piperidinilo                   | 4-clorofenilo         | 1 | .1.36 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 109       | B1      | 1-piperidinilo                   | 4-clorofenilo         | 2 | .1.25 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |

Tabla 4



| Comp. N.º | Ej. N.º | R¹           | R <sup>a</sup> | R <sup>b</sup>                                                      | R <sup>b</sup> | Datos físicos                                      |
|-----------|---------|--------------|----------------|---------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------|
| 74        | B6      | Br           | 4-Cl           | H                                                                   | feniletilo     | .0.37 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 78        | B6      | 3-piridinilo | 4-Cl           | H                                                                   | fenilmetilo    |                                                    |
| 79        | B6      | Br           | 4-Cl           | H                                                                   | H              |                                                    |
| 10        | B6*     | Br           | 4-Cl           | H                                                                   | fenilmetilo    |                                                    |
| 26        | B17*    | 3-piridinilo | 4-Cl           | H                                                                   | H              |                                                    |
| 96        | B1      | Br           | 4-Cl           | CH <sub>3</sub>                                                     | fenilmetilo    |                                                    |
| 27        | B18     | Cl           | Cl             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | H              |                                                    |

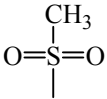
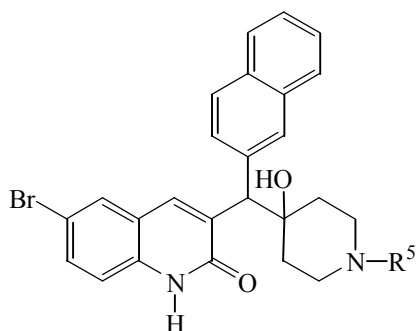
| Comp. N.º | Ej. N.º | R <sup>1</sup>                                                                    | R <sup>a</sup> | R <sup>b</sup>                | R <sup>c</sup> | Datos físicos                                       |
|-----------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
| 100       | B6      |  | H              | H                             | H              | .HCl                                                |
| 2         | B2a*    | Br                                                                                | 4-Cl           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | fenilmetilo    |                                                     |
| 3         | B2b*    | 3-piridinilo                                                                      | 4-Cl           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | fenilmetilo    |                                                     |
| 101       | B6      | Br                                                                                | 3-Cl           | H                             | H              | .0.87 HCl                                           |
| 102       | B5      | Br                                                                                | 4-Cl           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H              | .0.9 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>   |
| 103       | B6      | Br                                                                                | 4-CN           | H                             | H              | . HCl                                               |
| 104       | B5      | 3-piridinilo                                                                      | 4-Cl           | C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> | H              | .1.75 C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> |

Tabla 5



| Comp. N.º | Ej. N.º | R <sup>c</sup> | Datos físicos |
|-----------|---------|----------------|---------------|
| 80        | B6      | fenilmetilo    |               |

### C. Métodos analíticos

#### Procedimiento general A

- 5 La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) y una columna según se especifica más adelante en los métodos respectivos, y la columna se mantuvo a una temperatura de 30 °C. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la
- 10 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 y 3), y 3.15 kV a 110 °C en el ZQ™ (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Zspray™ de Waters - para los métodos 4 y 5). Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Procedimiento general B

- 15 La medición por LC se llevó a cabo utilizando un sistema UPLC (cromatografía líquida de ultrarresolución) Acquity (Waters) que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifica más adelante en los métodos respectivos, y la columna se mantuvo a una temperatura de 40 °C. El flujo procedente de la columna se desvió a un detector MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la
- 20 fuente se mantuvo a 130 °C en el Quattro (espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de Waters). Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Método 1

- 25 Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Kromasil (5 µm, 4.6 x 150 mm) con una tasa de flujo de 1.0 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; fase móvil C: 0.2% de ácido fórmico + 99.8% de agua ultrapura) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 30% de A, un 40% de B y un 30% de C (se mantuvo durante 1 minuto) hasta un 100% de B en 4 minutos, se mantuvo un 100% de B durante 5 min y se restauraron las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 5 µl. El voltaje del cono fue de 20 V
- 30 para el modo de ionización positivo. Los espectros de masas se adquirieron realizando barridos entre 100 y 900 en 0.8 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.08 segundos.

**Método 2**

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Kromasil (5 µm, 4.6 x 150 mm) con una tasa de flujo de 1.0 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; fase móvil C: 0.2% de ácido fórmico + 99.8% de agua ultrapura) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 30% de A, un 40% de B y un 30% de C (se mantuvo durante 1 minuto) hasta un 100% de B en 4 minutos, se mantuvo un 100% de B durante 5 min y se restauraron las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 5 µl. El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron realizando barridos entre 100 y 900 en 0.8 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.08 segundos.

**Método 3**

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Xterra-MS (5 µm, 4.6 x 150 mm) con una tasa de flujo de 1.0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 85% de A y un 15% de B (se mantuvo durante 3 minutos) hasta un 20% de A y un 80% de B en 5 minutos, se mantuvo a un 20% de A y un 80% de B durante 6 min, y se restauraron las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 20 µl. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y de 20 V para el modo de ionización negativo. Los espectros de masas se adquirieron realizando barridos entre 100 y 900 en 0.8 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.08 segundos.

**Método 4**

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Sunfire (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una tasa de flujo inicial de 0.8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% de acetato de amonio 6.5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 100% de A (se mantuvo durante 1 minuto) hasta un 100% de B en 4 minutos, se mantuvo a un 100% de B con una tasa de flujo de 1.2 ml/min durante 4 minutos y se restauraron las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron realizando barridos entre 100 y 1000 en 0.4 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.3 segundos.

**Método 5**

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Sunfire (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una tasa de flujo inicial de 0.8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% de acetato de amonio 6.5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 100% de A (se mantuvo durante 1 minuto) hasta un 100% de B en 4 minutos, se mantuvo a un 100% de B con una tasa de flujo de 1.2 ml/min durante 4 minutos y se restauraron las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 10 µl. Se utilizó un modo de ionización positivo con cuatro voltajes del cono diferentes (20, 40, 50, 55 V). Los espectros de masas se adquirieron realizando barridos entre 100 y 1000 en 0.4 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.1 segundos.

**Método 6**

Además del procedimiento general B: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) Acquity de Waters (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.4 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 80% de A y un 20% de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) hasta un 10% de A y un 90% de B en 3.5 minutos, se mantuvo durante 2 min y se restauraron las condiciones iniciales durante 2 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron realizando barridos entre 100 y 1000 en 0.2 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.1 segundos.

**Método 7**

Además del procedimiento general B: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) Acquity de Waters (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.4 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 80% de A y un 20% de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) hasta un 10% de A y un 90% de B en 3.5 minutos, se mantuvo durante 2 min y se restauraron las condiciones iniciales durante 2 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2 µl. Los voltajes del cono fueron de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positivo. Los espectros de masas se adquirieron realizando barridos entre 100 y 1000 en 0.2 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.1 segundos.

**Método 8**

Además del procedimiento general B: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 BEH (híbrida con puente de etilsiloxano/sílice) Acquity de Waters (1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 90% de A y un 10% de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) hasta un 8% de A y un 92% de B en 3.5 minutos, se mantuvo durante 2 min y se restauraron las condiciones iniciales en 0.5 min, manteniéndolas durante 1.5 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2  $\mu\text{l}$ . El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron realizando barridos entre 100 y 1000 en 0.2 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.1 segundos.

#### **Método 9**

Además del procedimiento general B: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Thermo Hypersil Gold (1.9  $\mu\text{m}$ , 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.40 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 72% de A y un 28% de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) hasta un 8% de A y un 92% de B en 3.5 minutos, se mantuvo durante 2 min y se restauraron las condiciones iniciales en 0.5 min, manteniéndolas durante 1.5 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2  $\mu\text{l}$ . El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron realizando barridos entre 100 y 1000 en 0.2 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.1 segundos.

#### **Método 10**

Además del procedimiento general B: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 HSS (sílice de alta resistencia) de Waters (1.8  $\mu\text{m}$ , 2.4 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.40 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 72% de A y un 28% de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) hasta un 8% de A y un 92% de B en 3.5 minutos, se mantuvo durante 2 min y se restauraron las condiciones iniciales en 0.5 min, manteniéndolas durante 1.5 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2  $\mu\text{l}$ . El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron realizando barridos entre 100 y 1000 en 0.2 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.1 segundos.

### **C2. Rotación óptica**

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

### **C3. Puntos de fusión**

Para varios compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con una placa caliente de Kofler, que consistía en una placa calentada con un gradiente de temperatura lineal, un puntero móvil y una escala de temperatura en grados Celsius.

Tabla 6:

| Comp. | P.F. (°C) (Kofler) | $t_R$ | (MH+) | Método de LCMS |
|-------|--------------------|-------|-------|----------------|
| 28    | 94 °C              | 4.60  | 441   | 1              |
| 29    | 72 °C              | 5.29  | 517   | 1              |
| 30    |                    | 4.81  | 469   | 1              |
| 4     |                    | 6.04  | 515   | 1              |
| 31    | 220 °C             | 3.13  | 517   | 1              |
| 5     |                    | 5.47  | 531   | 2              |
| 32    |                    | 4.97  | 455   | 2              |
| 33    |                    | 5.2   | 473   | 2              |
| 34    |                    | 4.7   | 469   | 2              |
| 6     |                    | 5.02  | 553   | 4              |
| 35    |                    | 5.02  | 553   | 4              |
| 36    |                    | 5.02  | 553   | 4              |
| 37    |                    | 5.64  | 505   | 1              |
| 38    |                    | 5.47  | 531   | 2              |
| 39    |                    | 5.6   | 531   | 2              |
| 40    |                    | 5.23  | 547   | 2              |
| 41    |                    | 5.27  | 469   | 2              |

| Comp. | P.F. (°C) (Kofler) | t <sub>R</sub> | (MH+) | Método de LCMS |
|-------|--------------------|----------------|-------|----------------|
| 42    |                    | 4.94           | 518   | 2              |
| 43    |                    | 5.37           | 517   | 2              |
| 44    |                    | 5.2            | 517   | 2              |
| 7     |                    | 4.98           | 553   | 4              |
| 8     |                    | 4.98           | 553   | 4              |
| 14    | 210 °C             | 4.97           | 463   | 2              |
| 45    | 210 °C             | 4.97           | 463   | 2              |
| 46    | 217 °C             | 5.13           | 567   | 4              |
| 47    | 213 °C             | 5.13           | 567   | 4              |
| 48    | 167 °C             | 5.18           | 567   | 4              |
| 49    | 167 °C             | 5.18           | 567   | 4              |
| 50    | 196 °C             | 4.28           | 550   | 4              |
| 51    | 209 °C             | 5.33           | 549   | 4              |
| 52    | 214 °C             | 5.04           | 473   | 2              |
| 53    | 182 °C             | 5.02           | 571   | 4              |
| 54    | 158 °C             | 5.64           | 557   | 2              |
| 55    | 161 °C             | 5.61           | 549   | 2              |
| 56    | 159 °C             | 5.83           | 567   | 2              |
| 57    | 155 °C             | 3.54           | 518   | 2              |
| 58    | 220 °C             | 4.73           | 544   | 4              |
| 59    | 159 °C             | 5.74           | 553   | 2              |
| 60    | 159 °C             | 5.74           | 553   | 2              |
| 61    |                    | 5.1            | 533   | 6              |
| 62    |                    | 6.02           | 567   | 7              |
| 63    | 212 °C             | 5.91           | 567   | 2              |
| 64    | 203 °C             | 5.71           | 539   | 2              |
| 65    | 190 °C             | 6.13           | 587   | 2              |
| 66    | 217 °C             | 6.17           | 621   | 2              |
| 67    | 184 °C             | 4.88           | 553   | 4              |
| 68    | 151 °C             | 4.62           | 509   | 4              |
| 69    | 215 °C             | 5.33           | 563   | 4              |
| 70    | 220 °C             | 5.15           | 553   | 4              |
| 71    | 218 °C             | 4.45           | 564   | 4              |
| 11    | 195 °C             | 4.58           | 501   | 4              |
| 72    | 184 °C             | 4.83           | 537   | 4              |
| 73    | 198 °C             | 4.73           | 515   | 4              |
| 74    | 217 °C             | 4.53           | 553   | 4              |
| 75    | 173 °C             | 5.02           | 566   | 4              |
| 12    | 119 °C             | 3.29           | 349   | 2              |
| 76    |                    | 4.77           | 512   | 5              |
| 77    | 170 °C             | 5              | 608   | 5              |
| 13    | 199 °C             | 4.63           | 498   | 5              |
| 78    | 207 °C             | 8.83           | 536   | 3              |
| 79    | 200 °C             | 8.06           | 449   | 3              |
| 10    | 244 °C             | 9.9            | 539   | 3              |
| 80    | 249 °C             | 10.06          | 553   | 3              |
| 81    | 203 °C             | 4.8            | 503   | 5              |
| 82    | 217 °C             | 4.33           | 524   | 5              |
| 83    |                    | 4.92           | 537   | 5              |
| 84    |                    | 4.92           | 537   | 5              |
| 85    | 163 °C             | 4.83           | 563   | 5              |
| 86    | 182 °C             | 5.32           | 541   | 4              |
| 1     | 158 °C             | 5.23           | 622   | 4              |
| 87    | 181 °C             | 6.74           | 606   | 6              |
| 88    |                    | 5.08           | 553   | 6              |
| 89    | 202 °C             | 5.1            | 563   | 6              |
| 90    | 185 °C             | 5.47           | 515   | 6              |
| 91    | 207 °C             | 5.14           | 529   | 6              |
| 15    | 218 °C             | 4.2            | 636   | 9              |
| 92    | 174 °C             | 4.07           | 634   | 9              |

| Comp. | P.F. (°C) (Kofler) | t <sub>R</sub> | (MH+) | Método de LCMS |
|-------|--------------------|----------------|-------|----------------|
| 16    | 193 °C             | 4.01           | 477   | 9              |
| 26    | > 250 °C           | 1.98           | 446   | 9              |
| 93    | 212 °C             | 2.86           | 460   | 9              |
| 94    | 226 °C             | 3.17           | 474   | 9              |
| 95    | 248 °C             | 3.51           | 463   | 9              |
| 96    | 233 °C             | 4              | 553   | 9              |
| 97    | 241 °C             | 2.71           | 460   | 9              |
| 98    | > 250 °C           | 3.72           | 463   | 9              |
| 9     | 204 °C             | 3.75           | 475   | 9              |
| 99    | > 260 °C           | 1.96           | 427   | 9              |
| 19    |                    | 2.57           | 507   | 9              |
| 100   | > 260 °C           | 1.09           | 413   | 9              |
| 2     | 212 °C             | 4.34           | 567   | 9              |
| 3     | 172 °C             | 3.7            | 564   | 9              |
| 101   | > 250 °C           | 2.65           | 449   | 9              |
| 102   | 232 °C             | 3.46           | 477   | 9              |
| 103   | > 260 °C           | 2.05           | 440   | 9              |
| 104   | > 250 °C           | 2.8            | 474   | 9              |
| 20    |                    | 3.97           | 597   | 10             |
| 17    | 220 °C             | 5.72           | 571   | 8              |
| 105   | 208 °C             | 5.12           | 578   | 10             |
| 106   | 137 °C             | 3.66           | 287   | 8              |
| 22    | 196 °C             | 4.09           | 503   | 8              |
| 107   | 137 °C             | 3.85           | 516   | 8              |
| 24    | 146 °C             | 4.28           | 593   | 8              |
| 108   |                    | 4.23           | 544   | 8              |
| 25    | > 250 °C           | 4.1            | 505   | 8              |

#### D. Ejemplos farmacológicos

##### D.1. Método *in vitro* para evaluar la actividad antibacteriana de los compuestos frente a la cepa ATCC607 de *M. Smegmatis*

Se rellenaron placas de microtitulación de plástico de 96 pocillos estériles de fondo plano con 180 µl de agua desionizada estéril, suplementada con un 0.25% de BSA. Posteriormente, se añadieron soluciones patrón (7.8 x concentración de prueba final) de los compuestos en volúmenes de 45 µl a una serie de pocillos por duplicado en la columna 2, con el fin de poder evaluar sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Se realizaron diluciones en serie con un factor de dilución de 5 (45 µl en 180 µl) directamente en las placas de microtitulación desde la columna 2 hasta la 11 utilizando un sistema robótico de diseño (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Las puntas de las pipetas se cambiaron cada 3 diluciones para minimizar los errores debidos al pipeteado con compuestos muy hidrófobos. En cada placa de microtitulación, se incluyeron muestras de control no tratadas con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo. Se añadieron aproximadamente 250 UFC por pocillo de inóculo bacteriano, en un volumen de 100 µl en 2.8x medio de caldo de Mueller-Hinton, a las filas A-H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A-H. Los cultivos se incubaron a 37 °C durante 48 horas en una atmósfera humidificada con un 5% de CO<sub>2</sub> (incubadora con válvula abierta al aire y ventilación continua). Al final de la incubación, dos días después de la inoculación, se cuantificó el crecimiento bacteriano fluorimétricamente. Por consiguiente, se añadió Alamar Blue (10x) a todos los pocillos en un volumen de 20 µl y las placas se incubaron durante 2 horas más a 50 °C.

La fluorescencia se registró en un fluorímetro 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 de 30). El porcentaje de inhibición del crecimiento obtenido con los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar y se expresó como CI<sub>90</sub> (µg/ml), que define la concentración que provoca un 90% de inhibición del crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

##### D.2. Método *in vitro* para evaluar la actividad antibacteriana de los compuestos frente a una cepa que no sea micobacteriana

#### **Preparación de suspensiones bacterianas para las pruebas de susceptibilidad:**

Las bacterias utilizadas en este estudio se cultivaron durante toda la noche en matraces que contenían 100 ml de caldo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson - n.º de cat. 275730) en agua desionizada estéril con agitación a 37 °C. Las soluciones patrón (0.5 ml/tubo) se conservaron a -70 °C hasta su uso. Se llevaron a cabo titulaciones de las

bacterias en placas de microtitulación para detectar la  $DICT_{50}$ , donde la  $DICT_{50}$  representa la dilución que proporciona un crecimiento bacteriano de un 50% de los cultivos inoculados.

En general, se utilizó un nivel de inóculo de aproximadamente 100  $DICT_{50}$  para las pruebas de susceptibilidad.

#### **Pruebas de susceptibilidad antibacteriana: Determinación de $CI_{90}$**

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

Se rellenaron placas de microtitulación de plástico de 96 pocillos estériles de fondo plano con 180  $\mu$ l de agua desionizada estéril, suplementada con un 0.25% de BSA. Posteriormente, se añadieron las soluciones patrón (7.8 x concentración de prueba final) de los compuestos en volúmenes de 45  $\mu$ l en la columna 2. Se realizaron diluciones en serie con un factor de dilución de 5 (45  $\mu$ l en 180  $\mu$ l) directamente en las placas de microtitulación desde la columna 2 hasta llegar a la columna 11. En cada placa de microtitulación, se incluyeron muestras de control no tratadas con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo. Dependiendo del tipo de bacteria, se añadieron aproximadamente de 10 a 60 UFC por pocillo de inóculo bacteriano (100  $DICT_{50}$ ), en un volumen de 100  $\mu$ l en 2.8x medio de caldo de Mueller-Hinton, a las filas A-H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A-H. Los cultivos se incubaron a 37 °C durante 24 horas en una atmósfera normal (incubadora con válvula abierta al aire y ventilación continua). Al final de la incubación, un día después de la inoculación, se cuantificó el crecimiento bacteriano fluorimétricamente. Por consiguiente, se añadió resazurina (0.6 mg/ml) en un volumen de 20  $\mu$ l a todos los pocillos 3 horas después de la inoculación y las placas se volvieron a incubar durante toda la noche. Un cambio de color de azul a rosado indicó el crecimiento de bacterias.

La fluorescencia se registró en un fluorímetro 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 del crecimiento obtenido con los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar. La  $CI_{90}$  (expresada en  $\mu$ g/ml) se definió como la concentración que provoca un 90% de inhibición del crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la Tabla 7 para un ensayo que emplea un cepa de *Staphylococcus aureus*.

##### **Método de dilución en agar**

Los valores de  $CMI_{99}$  (la concentración mínima para obtener un 99% de inhibición del crecimiento bacteriano) se pueden determinar aplicando el método de dilución en agar estándar según las normas del NCCLS\*, donde los medios utilizados incluyen el agar de Mueller-Hinton.

\* Instituto de normas para laboratorios clínicos. 2005. Métodos para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por dilución para bacterias que crecen aeróbicamente: norma aprobada - sexta edición

##### **30 Ensayos de curva de letalidad**

La actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos se puede determinar en un ensayo de curva de letalidad utilizando el método de microdilución en caldo\*. En un ensayo de curva de letalidad con *Staphylococcus aureus*, el inóculo inicial de *S. aureus* contiene  $10^6$  UFC/ml en caldo de Muller Hinton. Los compuestos antibacterianos se utilizan con una concentración que es de 0.1 a 10 veces la CMI (es decir, la  $CI_{90}$  determinada en un ensayo de 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 prueba se incuban a 37 °C. Después de 0, 3, 6 y 24 h de incubación, se toman muestras para determinar los recuentos viables por dilución en serie (de  $10^{-1}$  a  $10^{-6}$ ) en PBS estéril y se colocan en placas (200  $\mu$ l) sobre agar de Mueller Hinton. Las placas se incuban a 37 °C durante 24 h y se determina el número de colonias. Las curvas de letalidad se pueden construir representando en una gráfica el  $\log_{10}$ UFC por ml frente al tiempo. Normalmente, se define un efecto bactericida como una reducción de  $3\text{-}\log_{10}$  en el número de UFC por ml en comparación con un inóculo no tratado. El posible efecto de arrastre de los fármacos se elimina mediante diluciones en serie y contando las colonias en la dilución más elevada utilizada al colocarlas en las placas.

\* 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**

Con el fin de analizar el cambio en la concentración celular total de ATP (utilizando el kit de bioluminiscencia de ATP, Roche), se llevan a cabo ensayos dejando crecer un cultivo de patrón de *S. aureus* (ATCC29213) en matraces de Mueller Hinton de 100 ml y se incuban en una incubadora-agitadora durante 24 h a 37 °C (300 rpm). Se mide la  $DO_{405}$  y se calculan las UFC/ml. Se diluyen los cultivos hasta  $1 \times 10^6$  UFC/ml (concentración final para la medición de ATP:  $1 \times 10^5$  UFC/100  $\mu$ l por pocillo) y se añade el compuesto de prueba con una concentración que es de 0.1 a 10 veces la CMI (es decir, la  $CI_{90}$  determinada en un ensayo de 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 a presión y se añaden a tubos eppendorf nuevos de 2 ml. Se añaden 0.6 ml de reactivo de lisis celular (kit de Roche), se mezclan con un vórtex a la velocidad máxima y se incuban durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se enfrían

con hielo. Se deja que el luminómetro se caliente hasta 30 °C (Luminoskan Ascent de Labsystems con inyector). Se rellena una columna (= 6 pocillos) con 100 µl de la misma muestra. Se añaden 100 µl de reactivo Luciferasa a cada pocillo utilizando el sistema inyector. Se mide la luminiscencia durante 1 s.

**Tabla 7:** valores de  $Cl_{90}$  (µg/ml).

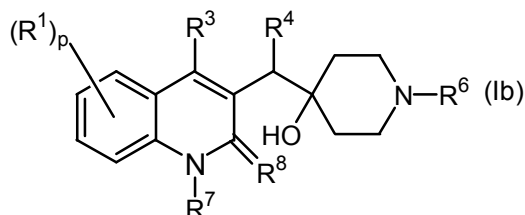
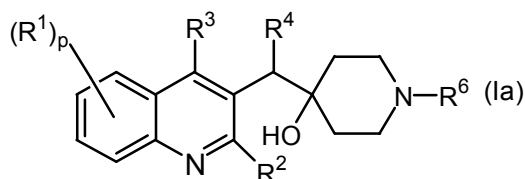
| Comp. N.º | $Cl_{90}$ (µg/ml) |         |
|-----------|-------------------|---------|
|           | STA B29213        | MSM 607 |
| 28        | > 27.85           | 11.09   |
| 29        | 32.65             |         |
| 30        | > 29.62           |         |
| 4         | > 32.47           |         |
| 31        | > 32.54           |         |
| 5         | 8.42              |         |
| 32        | > 28.69           |         |
| 33        | 14.96             |         |
| 34        | > 29.57           |         |
| 6         | > 13.86           | > 13.86 |
| 35        | > 43.03           |         |
| 36        | 32.85             |         |
| 37        | > 31.84           |         |
| 38        | > 33.54           |         |
| 39        | 33.54             |         |
| 40        | 13.75             |         |
| 41        | > 29.57           |         |
| 42        | 32.71             |         |
| 43        | 20.60             |         |
| 44        | > 32.65           |         |
| 7         | > 34.82           |         |
| 8         | > 34.82           |         |
| 14        | 11.60             |         |
| 45        | 19.23             |         |
| 46        | > 35.71           |         |
| 47        | 17.86             | 4.49    |
| 48        | > 35.71           |         |
| 49        | > 44.06           |         |
| 50        | > 43.79           |         |
| 51        | > 42.92           |         |
| 52        | 19.77             |         |
| 53        | > 44.89           |         |
| 54        | > 43.45           |         |
| 55        | > 43.09           |         |
| 56        | > 44.60           |         |
| 57        | 20.32             |         |
| 58        | 8.47              |         |
| 59        | 17.45             |         |
| 60        | > 43.03           |         |
| 61        | 15.85             | 3.16    |
| 62        | 15.85             | 3.16    |
| 63        | > 44.79           |         |
| 64        | > 43.02           |         |
| 65        | > 46.15           |         |
| 66        | > 49.51           |         |
| 67        | > 43.98           |         |
| 68        | > 40.66           |         |
| 69        | > 44.98           |         |
| 70        | > 44.71           |         |
| 71        | > 44.46           |         |
| 11        | > 39.76           |         |
| 72        | 33.82             |         |
| 73        | > 41.02           |         |
| 74        | 6.95              |         |
| 75        | 34.89             |         |

| Comp. N.º | CI <sub>90</sub> (µg/ml) |         |
|-----------|--------------------------|---------|
|           | STA B29213               | MSM 607 |
| 12        | > 21.99                  |         |
| 76        | > 21.99                  |         |
| 77        | > 47.23                  |         |
| 13        | 25.56                    |         |
| 78        | 13.47                    |         |
| 79        | 28.25                    |         |
| 10        | 4.27                     |         |
| 80        | 4.40                     |         |
| 81        | 10.05                    |         |
| 83        | > 33.79                  |         |
| 84        | > 33.79                  |         |
| 85        | 34.54                    |         |
| 86        | > 43.95                  |         |
| 1         | 6.81                     |         |
| 87        | > 48.13                  |         |
| 109       | > 48.21                  |         |
| 88        | 3.98                     | 3.16    |
| 89        | > 44.39                  |         |
| 90        | > 41.36                  |         |
| 91        | 3.16                     | 0.63    |
| 15        | 11.27                    |         |
| 92        | 4.59                     |         |
| 16        | 5.99                     | 2.39    |
| 26        | > 30.85                  | 3.09    |
| 93        | 10.83                    | 3.05    |
| 94        | 14.99                    | 6.70    |
| 95        | 15.22                    | 6.06    |
| 96        | 13.86                    | 6.19    |
| 97        | 16.25                    | 4.08    |
| 98        | 15.62                    | 7.83    |
| 9         | 7.58                     | 4.78    |
| 99        | > 13.31                  | > 13.31 |
| 19        | > 16.08                  | > 16.08 |
| 100       | > 11.28                  | > 11.28 |
| 2         | 11.29                    | 3.57    |
| 3         | 7.10                     | 3.56    |
| 101       | > 12.04                  | 12.04   |
| 110       | > 15.03                  | > 15.03 |
| 102       | 14.58                    | 11.58   |
| 103       | > 11.93                  | > 11.93 |
| 104       | 16.92                    | 6.74    |
| 20        | 7.50                     | 3.76    |
| 17        | 14.32                    | 14.32   |
| 105       | 14.49                    | 14.49   |
| 106       | 14.37                    | 11.42   |
| 22        | > 16.31                  | 16.31   |
| 107       | > 12.96                  | 12.96   |
| 24        | 8.38                     | 7.47    |
| 108       | > 13.67                  | > 13.67 |
| 25        | 1.59                     | 6.34    |

STA B29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); MSM 607 significa *Mycobacterium smegmatis* (ATCC607); ATCC son las siglas en inglés que hacen referencia al cultivo tisular tipo americano.

## REIVINDICACIONES

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



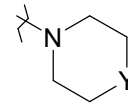
5 incluida cualquiera de sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde

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

$R^1$  es hidrógeno, ciano, ciano(alquilo  $C_{1-6}$ ), formilo, carboxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , polihaloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , (alquilo  $C_{1-6}$ )-(alquilo  $C_{1-6}$ ), alquilo  $C_{1-6}$ , (alquilo  $C_{1-6}$ )-(alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-C=N-OR^{11}$ , amino, mono- o di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, aminoalquilo  $C_{1-6}$ , mono- o di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino(alquilo  $C_{1-6}$ ), (alquilo  $C_{1-6}$ )carbonilamino(alquilo  $C_{1-6}$ ),  $R^{9b}R^{10b}N-C(=O)-$ , aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), arilcarbonilo,  $R^{9a}R^{10a}N-(alquilo\ C_{1-6})$ , di(aril)(alquilo  $C_{1-6}$ ), arilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $R^{9a}R^{10a}N-$ ,  $R^{9a}R^{10a}N-C(=O)-$ , (alquilo  $C_{1-4}$ )- $S(=O)_2-$  o Het;

$R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo, arilo, hidroxilo, mercapto, (alquilo  $C_{1-6}$ )-(alquilo  $C_{1-6}$ ), alquilo  $C_{1-6}$ ,

mono- o di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, amino, pirrolidino o un radical de fórmula



donde Y es  $CH_2$ ,

$R^3$  es hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo o Het;

$R^4$  es arilo<sup>1</sup> o Het;

$R^6$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), Het, Het(alquilo  $C_{1-6}$ ) o  $-C(=NH)-NH_2$ ;

$R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o mono- o di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino;

$R^8$  es oxo; o

$R^7$  y  $R^8$  juntos forman el radical  $-CH=CH-N-$ ;

$R^{9a}$  y  $R^{10a}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un radical seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 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 cada radical opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , polihaloalquilo  $C_{1-6}$ , halo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , amino, mono- o di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, alquilo  $C_{1-6}$ , (alquilo  $C_{1-6}$ )-(alquilo  $C_{1-6}$ ), arilo, piridilo o pirimidinilo;

$R^{9b}$  y  $R^{10b}$  representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo o Het;

$R^{11}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

arilo es un homociclo seleccionado entre fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , halo, ciano, ciano(alquilo  $C_{1-6}$ ), nitro, amino, mono- o di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido con fenilo, polihaloalquilo  $C_{1-6}$ ,

alquiloxi C<sub>1-6</sub>, (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)-(alquilo C<sub>1-6</sub>), polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, carboxilo, (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo o mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo;

arilo<sup>1</sup> es un homociclo seleccionado entre fenilo, naftilo, acenaftilo o tetrahidronaftilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, halo, ciano, ciano(alquilo C<sub>1-6</sub>), nitro, amino, mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquiltio C<sub>1-6</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, carboxilo, (alquilo C<sub>1-6</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, Het, mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, o (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-;

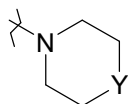
Het es un heterociclo monocíclico seleccionado entre *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado entre quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; estando cada heterociclo monocíclico y bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o aril(alquilo C<sub>1-6</sub>);

sus *N*-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es halo, (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>- o Het.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde p es 1.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>2</sup> es



alquiloxi C<sub>1-6</sub> o un radical de fórmula donde Y es O.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>3</sup> es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente, donde dicho sustituyente se selecciona entre halo, ciano o (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R<sup>4</sup> es naftilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -C(=NH)-NH<sub>2</sub>.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es oxo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia).

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>1</sup> se encuentra en la posición 6 del anillo de quinolina.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, alquilo o alquilo.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde Het es piperidinilo, furanilo, piridinilo, benzofuranilo o benzo[1,3]dioxolilo.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde p es 1;

R<sup>1</sup> es halo, alquiltio C<sub>1-6</sub>, (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub> o Het;

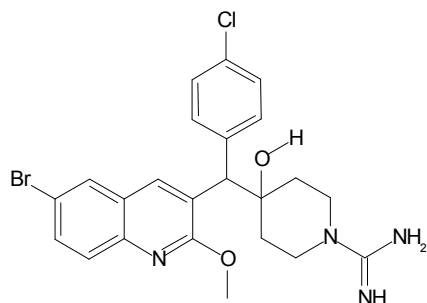
R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o morfolinilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

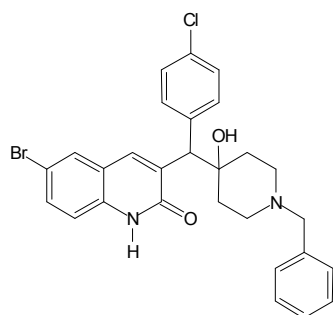
R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halo, ciano o (alquilo C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, en la posición 3 o 4; y

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -C(=NH)-NH<sub>2</sub>.

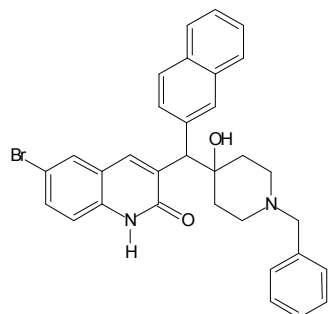
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos:



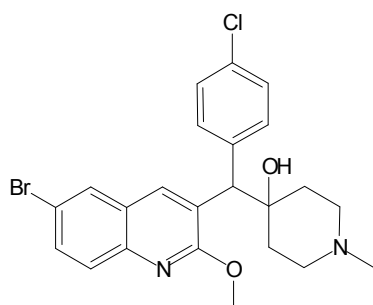
Comp. N.º 25



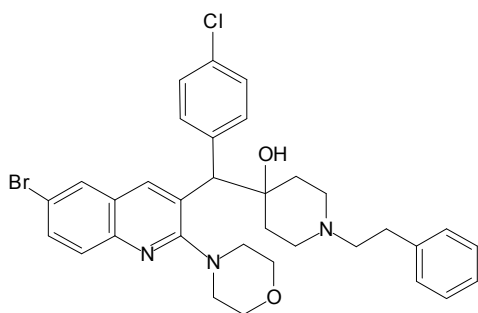
Comp. N.º 10



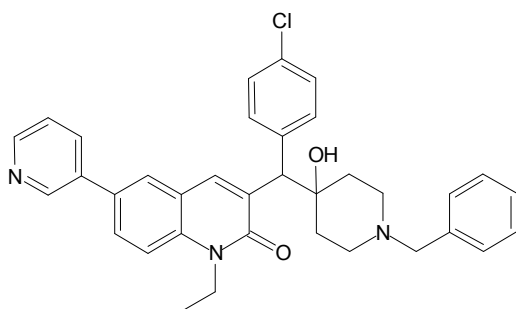
Comp. N.º 80



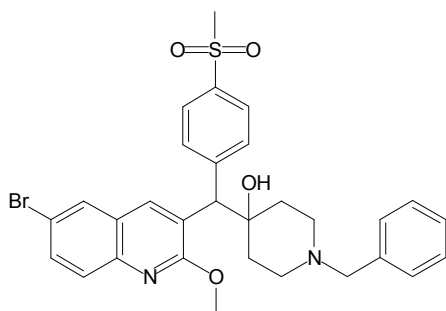
Comp. N.º 16



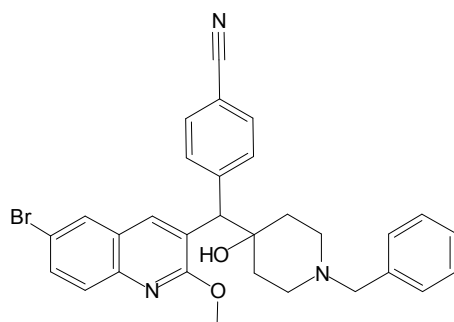
Comp. N.° 1



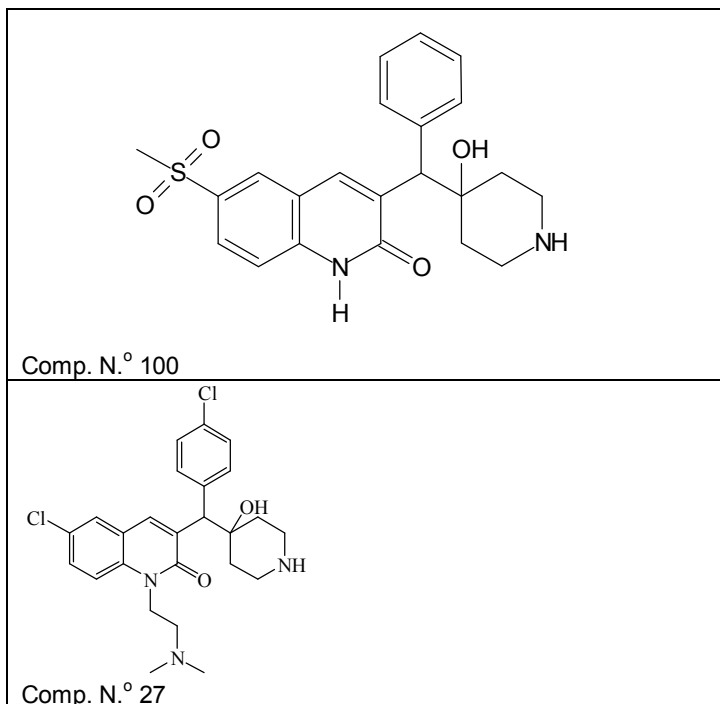
Comp. N.° 3



Comp. N.° 20



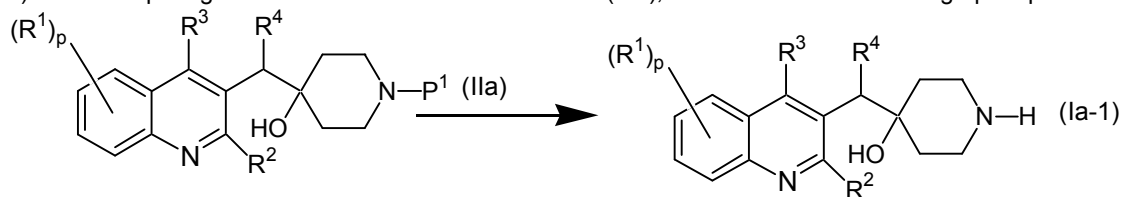
Comp. N.° 58



que incluyen cualquiera de sus formas estereoquímicamente isoméricas; uno de sus *N*-óxidos; una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso como una medicina.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso como una medicina para el tratamiento de una infección bacteriana.
18. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-15.
19. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana.
20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde la infección bacteriana es una infección con una bacteria grampositiva.
21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, donde la bacteria grampositiva es *Staphylococcus aureus*.
22. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, donde la bacteria grampositiva es *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina.
23. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde la infección bacteriana es una infección micobacteriana.
24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la infección micobacteriana es una infección con *Mycobacterium tuberculosis*.
25. Una combinación de (a) un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes.
26. Un producto que contiene (a) un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes, como un preparado combinado para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.
27. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que:

a) se desprotege un intermedio de fórmula (II-a), donde P<sup>1</sup> es un grupo protector adecuado



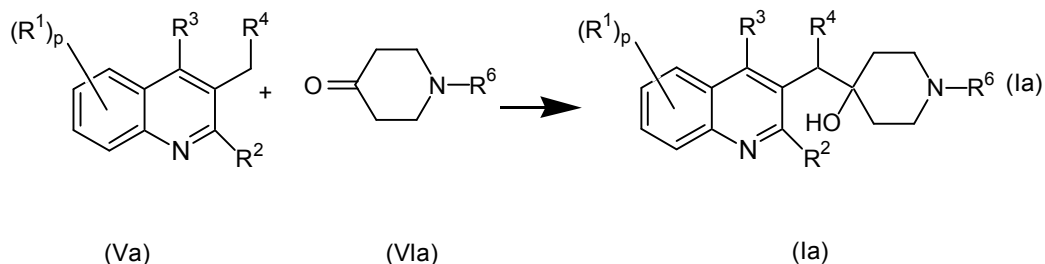
para preparar compuestos de fórmula (Ia), donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ia-1);

5 b) se desprotege un intermedio de fórmula (IIa) con un ácido adecuado



para preparar compuestos de fórmula (Ib), donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es oxo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (Ib-2); o

c) se hace reaccionar un intermedio de fórmula (Va) con un compuesto de fórmula (VIa)



10 para preparar compuestos de fórmula (Ia);

o, si se desea, se convierten compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) unos en otros siguiendo transformaciones conocidas en la técnica y además, si se desea, se convierten los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en una sal de adición de ácido atóxica terapéuticamente activa mediante el tratamiento con un ácido o en una sal de adición de base atóxica terapéuticamente activa mediante el tratamiento con una base o, a la inversa, se convierte la forma salina de adición de ácido en la base libre mediante el tratamiento con álcali o se convierte la sal de adición de base en el ácido libre mediante el tratamiento con ácido; y, si se desea, se preparan sus formas estereoquímicamente isoméricas o sus N-óxidos.

15