

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 772**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 215/227 (2006.01)

C07D 215/36 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2006 PCT/EP2006/063556**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2007 WO07000436**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2006 E 06763891 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 1898910**

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

30 Prioridad:

28.06.2005 EP 05105769

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

27.03.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**ANDRIES, KOENRAAD, JOZEF, LODEWIJK,
MARCEL;
KOUL, ANIL;
GUILLEMONT, JÉRÔME EMILE GEORGES y
MOTTE, MAGALI MADELEINE SIMONE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 606 772 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como agentes antibacterianos

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

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

15 Las consecuencias de la resistencia a agentes antibióticos son graves. Las infecciones provocadas por microbios resistentes no responden al tratamiento, dando como resultado una enfermedad prolongada y mayor riesgo de muerte. Los fallos de tratamiento también conducen a períodos de infectividad más largos, que incrementan los números de personas infectadas que se mueven en la comunidad y que exponen así a la población general al riesgo de contraer una infección con cepas resistentes.

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

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

25 El cumplimiento terapéutico de los pacientes con un tratamiento recomendado es otro problema importante. Los pacientes olvidan tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando comienzan a sentirse mejor, o pueden ser incapaces de proporcionar un ciclo de tratamiento completo, creando de ese modo un entorno ideal para que los microbios se adapten en lugar de ser destruidos.

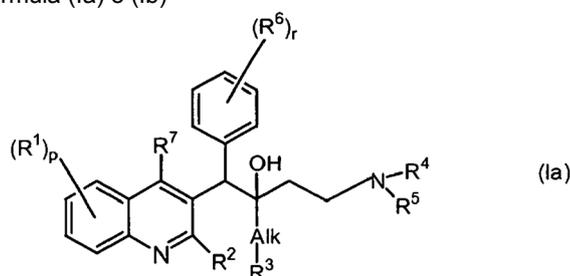
30 Debido a la resistencia emergente a múltiples antibióticos, los médicos se enfrentan a infecciones para las que no existe una terapia eficaz. La morbilidad, la mortalidad y los costes financieros de tales infecciones plantean una carga creciente a los sistemas sanitarios en todo el mundo.

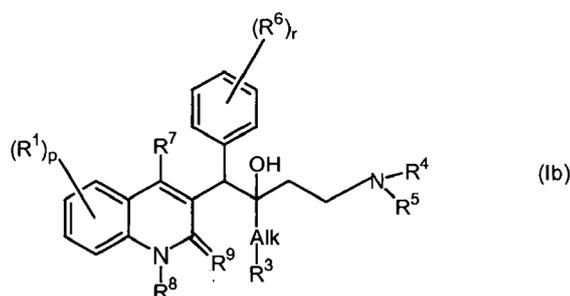
35 Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos compuestos para tratar infecciones bacterianas, especialmente para el tratamiento de infecciones provocadas por cepas resistentes.

40 El documento WO 2004/011436 divulga derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra Mycobacteria, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. Un compuesto particular de estos derivados de quinolina sustituidos se describe en Science (2005), 307, 223-227.

Se ha encontrado ahora que los derivados de quinolina descritos en el documento WO 2004/011436 también muestran actividad contra otras bacterias además de micobacterias.

45 Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana provocada por *Staphylococci*, *Enterococci* o *Streptococci*, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



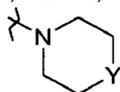


una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo, en el que

5 R^1 es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

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

10 R^2 es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloxialquiloxi, alquiltio, mono o di(alquil)amino o un radical



de fórmula en la que Y es CH₂, O, S, NH o *N*-alquilo;

R^3 es Ar o Het;

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

R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo o pirimidinilo;

20 R^6 es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

25 dos radicales R^6 inmediatos se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5;

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

R^8 es hidrógeno o alquilo;

R^9 es oxo; o

35 R^8 y R^9 forman juntos el radical -CH=CH-N=;

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

Alk es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

45 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo y tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;

50 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracínilo y piridacínilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico

puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo de halo, hidroxilo, alquilo, alquiloxi y Ar-carbonilo;

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

haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde uno más átomos de carbono están sustituidos con uno más átomos de halo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar una infección bacteriana en un mamífero, en particular un mamífero de sangre caliente, más en particular un ser humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Los compuestos según la Fórmula (Ia) y (Ib) están interrelacionados en que, p. ej., un compuesto según la Fórmula (Ib) con R^9 igual a oxo es el equivalente tautómero de un compuesto según la Fórmula (Ia) con R^2 igual a hidroxilo (tautomería cetoenólica).

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

Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo o ciclohexilmetilo, más preferiblemente metilo o etilo. Una realización interesante de alquilo en todas las definiciones usadas anteriormente o posteriormente en la presente memoria es alquilo C_{1-6} que representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo. Un subgrupo preferido de alquilo C_{1-6} es alquilo C_{1-4} que representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo.

En el marco de esta solicitud, Alk es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en particular, Alk es alcanodiilo C_{1-6} que representa un radical hidrocarbonado de cadena lineal y ramificada bivalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiilo o etileno, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo.

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

En el marco de esta solicitud, Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracínilo y piridacínilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo de halo, hidroxilo, alquilo, alquiloxi y Ar-carbonilo. Preferiblemente, Het es furanilo, piperidinilo, piridinilo benzo[1,3]dioxolilo Het es tienilo, furanilo, piridinilo o benzo[1,3]dioxolilo.

En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo y haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde uno más átomos de carbono están sustituidos con uno más átomos de halo. Preferiblemente, halo es bromo, fluoro o cloro y preferiblemente, haloalquilo es polihalo-alquilo(C_{1-6}) que se define como alquilo C_{1-6} mono- o polisustituido con halo, por ejemplo, metilo con uno más átomos de fluoro, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo. En el caso de que más de un átomo de halo esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de haloalquilo o polihaloalquilo(C_{1-6}), pueden ser iguales o diferentes.

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

Los Ar o Het listados en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) (véase, por poner un ejemplo, R³) que se mencionan anteriormente o posteriormente en la presente memoria pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (Ia) o (Ib) a través de cualquier carbono o heteroátomo según sea apropiado, si no se especifica otra cosa. Así, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo.

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

10 Cuando dos radicales R⁶ inmediatos se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-, esto significa que los dos radicales R⁶ inmediatos forman un naffilo junto con el anillo fenílico al que están unidos.

15 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son aquellas en las que el ion conjugado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso sales por ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

20 Se entiende que las sales por adición farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente o posteriormente en la presente memoria comprenden las formas por adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son capaces de formar. Las últimas se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, p. ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi benzoico, 4-amino-2-hidroxi benzoico. A la inversa, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

30 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sal por adición de metal o amina atóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, sales con bases orgánicas, p. ej. aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, 35 quinclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatrina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina. A la inversa, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

40 El término sal por adición también comprende los hidratos y la formas por adición de disolvente que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son capaces de formar. Ejemplos de tales formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos.

45 Se entiende que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los que uno varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan hasta el llamado *N*-óxido.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la especialidad para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente al hacer reaccionar la materia prima de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, p. ej. peróxido sódico, peróxido potásico; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoxoico o ácido bencenocarboxiperoxoico sustituido con halo, p. ej. ácido 3-clorobencenocarboxiperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej. hidroperóxido de *t*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej. etanol, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos o sales por adición pueden contener uno más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isómeras.

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

65 El término "formas estereoquímicamente isómeras" según se usa anteriormente o posteriormente en la presente memoria define todas las posibles formas estereoisómeras que los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), y sus *N*-óxidos, sales por adición o derivados fisiológicamente funcionales pueden poseer. A menos que se mencione o indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas

estereoquímicamente isómeras, conteniendo dicha mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración bien *cis* o bien *trans*. Los compuestos que incluyen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho doble enlace. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son muy conocidos por los expertos en la especialidad.

Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) estén incluidas dentro del alcance de esta invención.

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

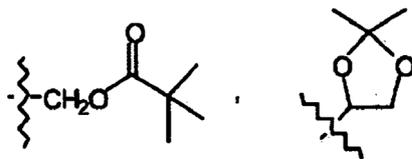
25 Cuando se indica una forma estereoisómera específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir, asociada con menos de 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 10%, aún más preferiblemente menos de 5%, más preferiblemente menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1% del otro isómero o isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) se especifica, por poner un ejemplo, como (α S, β R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (α R, β S).

30 Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) se pueden sintetizar en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la especialidad. Los compuestos racémicos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) se pueden convertir en las correspondientes formas salinas diastereoisómeras mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoisómeras se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali. Un modo alternativo de separar las formas enantiómeras de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materias primas enantiómeramente puras.

45 Se entiende que las formas tautómeras de los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) comprenden los compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia) y (Ib) en los que, p. ej., un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería cetoenólica).

50 Compuestos derivados (habitualmente llamados "profármacos") de compuestos farmacológicamente activos se pueden degradar in vivo para dar los compuestos. Los profármacos son habitualmente (pero no siempre) de potencia inferior en el receptor buscado que los compuestos hasta los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen su administración difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser solo escasamente soluble, se puede transportar escasamente a través del epitelio mucoso, o puede tener una semivida plasmática indeseablemente corta. Un análisis adicional de los profármacos se puede encontrar en Stella, V. J. y cols., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176, y Drugs, 1985, 29, pp. 455-473.

60 Las formas de profármaco de compuestos farmacológicamente activos serán generalmente las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, las formas estereoquímicamente isómeras, las formas tautómeras y las formas de N-óxido, que tienen un grupo ácido que está esterificado o amidado. Se incluyen en tales grupos ácidos esterificados de la fórmula $-COOR^x$, donde R^x es un alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:



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

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

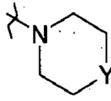
10 Siempre que se use en la presente memoria, se entiende que el término "compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)" también incluye sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de *N*-óxido, sus formas tautómeras o sus formas estereoquímicamente isómeras. De interés especial son los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que son estereoquímicamente puros.

15 Una primera realización interesante de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el que Alk representa metileno o etileno, en particular etileno.

Una segunda realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente memoria como una realización interesante, en el que

20 R^1 es hidrógeno, halo, ciano, Ar, Het, alquilo, y alquiloxi;

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

25 R^2 es hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, alquiloalquiloxi, alquilo un radical de fórmula  en la que Y es O;

R^3 es Ar o Het;

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

R^6 es hidrógeno, halo o alquilo; o

dos radicales R^6 inmediatos se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

35 r es un número entero igual a 1;

R^7 es hidrógeno;

40 R^8 es hidrógeno o alquilo,

R^9 es oxo; o

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

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

50 Alk es etileno;

55 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo y tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo de halo, haloalquilo, ciano, alquiloxi y morfolinilo;

- Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, furanilo, tienilo, piridinilo y pirimidinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente de alquilo o Ar-carbonilo; y
- halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro y bromo.
- haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde uno más átomos de carbono están sustituidos con uno más átomos de halo.
- Una tercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que R¹ es hidrógeno, halo, alquilo, alquiloxi, Ar o Het; preferiblemente, R¹ es hidrógeno, halo, alquilo o alquiloxi; más preferiblemente, R¹ es hidrógeno o halo; lo más preferiblemente R¹ es halo, p. ej. bromo o cloro, en particular bromo.
- Una cuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que p es igual a 1 o 2; preferiblemente p es igual a 1; más preferiblemente p es igual a 1 y R¹ es distinto de hidrógeno.
- Una quinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que p es igual a 1 y dicho sustituyente R¹ está situado en la posición 5, 6 o 7 del anillo de quinolina; preferiblemente en la posición 6.
- Una sexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que R² es hidrógeno, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquiloxi o mono o di(alquilo)amino; preferiblemente, R² es hidrógeno, alquiloxi o alquiltio; más preferiblemente, R² es alquiloxi o alquiltio; lo más preferiblemente, R² es alquiloxi, en particular alquiloxi C₁₋₄; más en particular metiloxi.
- Una séptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que R³ es Ar, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo preferiblemente dicho sustituyente un halo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi o alquilo; siendo más preferiblemente dicho sustituyente un halo, haloalquilo, alquiloxi; siendo aún más preferiblemente dicho sustituyente un halo o alquiloxi; siendo lo más preferiblemente dicho sustituyente un halo; preferiblemente, Ar en la definición de R³ es naftilo o fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halo, en particular 4-halofenilo; más preferiblemente, R³ es naftilo o fenilo; lo más preferiblemente R³ es 1-naftilo o fenilo.
- Otra realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que R³ es Het, en particular benzo[1,3]dioxolilo.
- Una octava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; preferiblemente hidrógeno o alquilo, en particular hidrógeno o alquilo C₁₋₄; más preferiblemente alquilo C₁₋₄; lo más preferiblemente metilo.
- Una novena realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo o pirimidinilo; preferiblemente R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo o pirimidinilo; más preferiblemente R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo de piperidinilo o morfolinilo, en particular un piperidinilo.
- Una décima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que R⁶ es hidrógeno, alquilo, alquiloxi o halo; preferiblemente, R⁶ es hidrógeno.

Una undécima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que r es 1 o 2; preferiblemente r es 1.

5 Una duodécima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que R⁷ es hidrógeno o metilo; preferiblemente R⁷ es hidrógeno.

10 Una decimotercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que, para compuestos según la Fórmula (Ib) solamente, R⁸ es hidrógeno o alquilo; y R⁹ es oxo; preferiblemente R⁸ es alquilo, preferiblemente metilo, y R⁹ es oxo.

15 Una decimocuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que el compuesto es un compuesto según la Fórmula (Ia).

20 Una decimoquinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, en el que se aplican una o más de, preferiblemente todas, las siguientes definiciones:

R¹ es hidrógeno, halo, alquilo, alquiloxi, Ar o Het; en particular hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, Ar o Het; más en particular hidrógeno, bromo, metilo, metiloxi, hidroximetilo, fenilo, piridinilo, tienilo o furanilo;

p = 1 o 2; en particular 1;

25 R² es alquiloxi, alquiltio, mono- o di(alquil)amino, alquiloalquiloxi; en particular alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, mono- o di(alquil(C₁₋₄))-amino, alquiloxi(C₁₋₄)-alquiloxi(C₁₋₄)-alquiloxi(C₁₋₄); más en particular alquiloxi C₁₋₄, tal como metiloxi;

R³ es naftilo, fenilo, estando cada uno de dichos sistemas anulares opcionalmente sustituidos; en particular fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi o alquilo; o naftilo; más en particular fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo, haloalquilo(C₁₋₄), alquiloxi C₁₋₄, halo-alquiloxi(C₁₋₄) o alquilo C₁₋₄; o naftilo;

30 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; en particular hidrógeno o alquilo C₁₋₄; más en particular hidrógeno o metilo; o R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un piperidinilo;

R⁶ es hidrógeno, halo, alquilo o alquiloxi; en particular hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo o C₁₋₄alquiloxi;

r es igual a 1;

R⁷ es hidrógeno;

35 Alk es metileno o etileno.

Una decimosexta realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una bacteria grampositiva y/o gramnegativa.

40 Una decimoséptima realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una bacteria grampositiva.

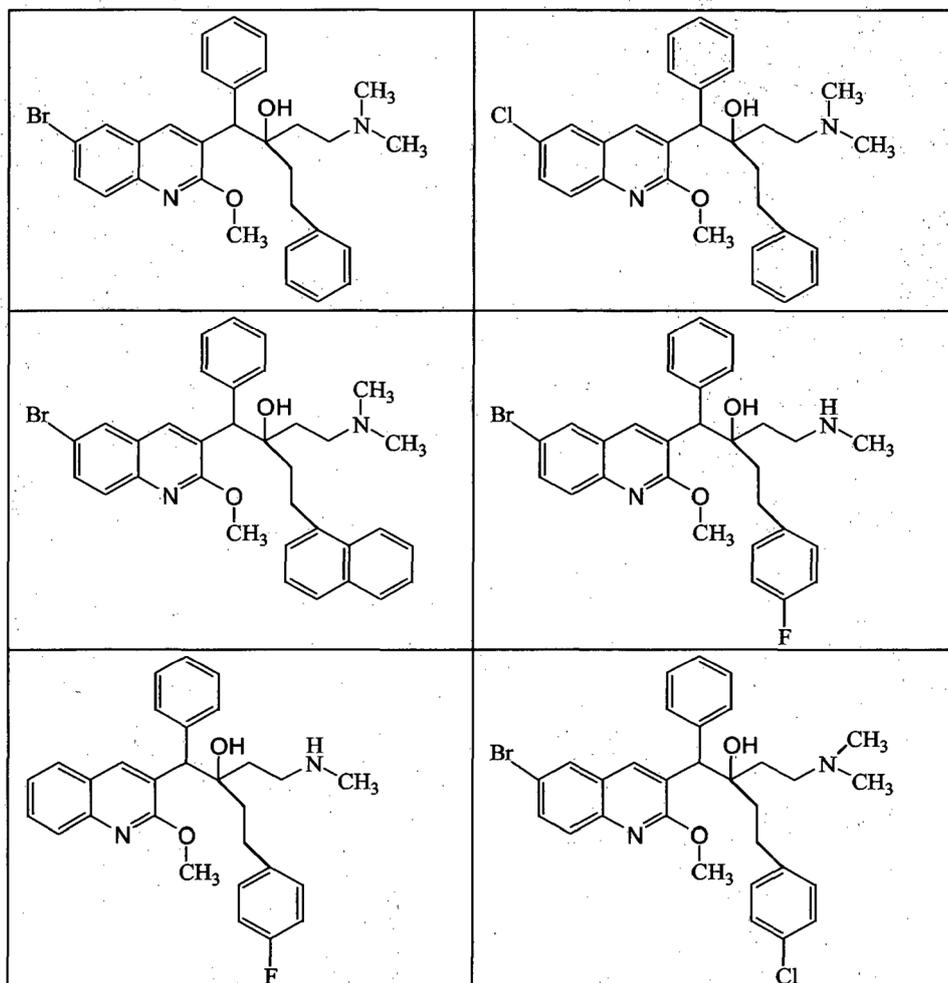
45 Una decimoctava realización interesante es el uso de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una bacteria gramnegativa.

50 Una decimonovena realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante. para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en donde el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene una IC₉₀ < 15 µl/ml contra al menos una bacteria, en particular una bacteria grampositiva; preferiblemente una IC₉₀ < 10 µl/ml; más preferiblemente una IC₉₀ < 5 µl/ml; determinándose el valor de IC₉₀ según se describe posteriormente en la presente memoria.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o cualquier subgrupo del mismo según se menciona anteriormente en la presente invención como realización interesante, el término "alquilo" representa alquilo C₁₋₆, más preferiblemente alquilo C₁₋₄.

5

Compuestos preferidos se seleccionan de los siguientes compuestos :

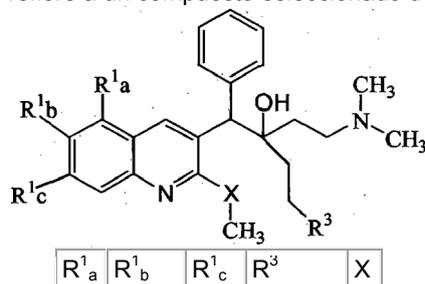


una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isómera de los mismos, una forma tautómera de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

10 Compuestos especialmente preferidos se seleccionan del compuesto 14, 15, 7, 8, 9, 20, 39, 37, 38, 55 y 40 (véanse las Tablas posteriormente en la presente memoria), un *N*-óxido de los mismos, una forma tautómera de los mismos o una forma estereoquímicamente isómera de los mismos; en particular compuestos preferidos son los compuestos 39, 37, 38, 55 y 40, un *N*-óxido de los mismos, una forma tautómera de los mismos o una forma estereoquímicamente isómera de los mismos.

15 La presente invención también se refiere a un compuesto cualquiera de las Tablas 1 a 5 posteriores de la presente memoria.

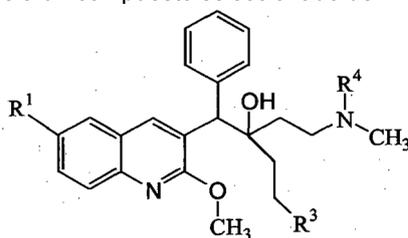
20 En particular, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado de



R ¹ _a	R ¹ _b	R ¹ _c	R ³	X
H	H	H	fenilo	O
H	CH ₃	H	fenilo	O
H	OCH ₃	H	fenilo	O
H	Br	H	fenilo	S
H	Br	H	1-naftilo	O
H	Br	CH ₃	fenilo	O
H	Cl	H	fenilo	O
Br	H	H	fenilo	O

una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isómera de los mismos, una forma tautómera de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

- 5 La presente invención también se refiere a un compuesto seleccionado de

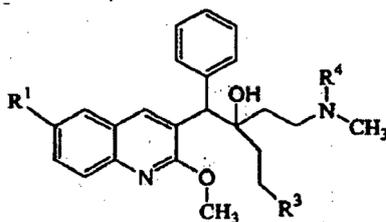


R ¹	R ³	R ⁴
Br	4-fluorofenilo	H
H	4-fluorofenilo	H
Br	4-clorofenilo	CH ₃

una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isómera de los mismos, una forma tautómera de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

10

La presente invención también se refiere a un compuesto seleccionado de



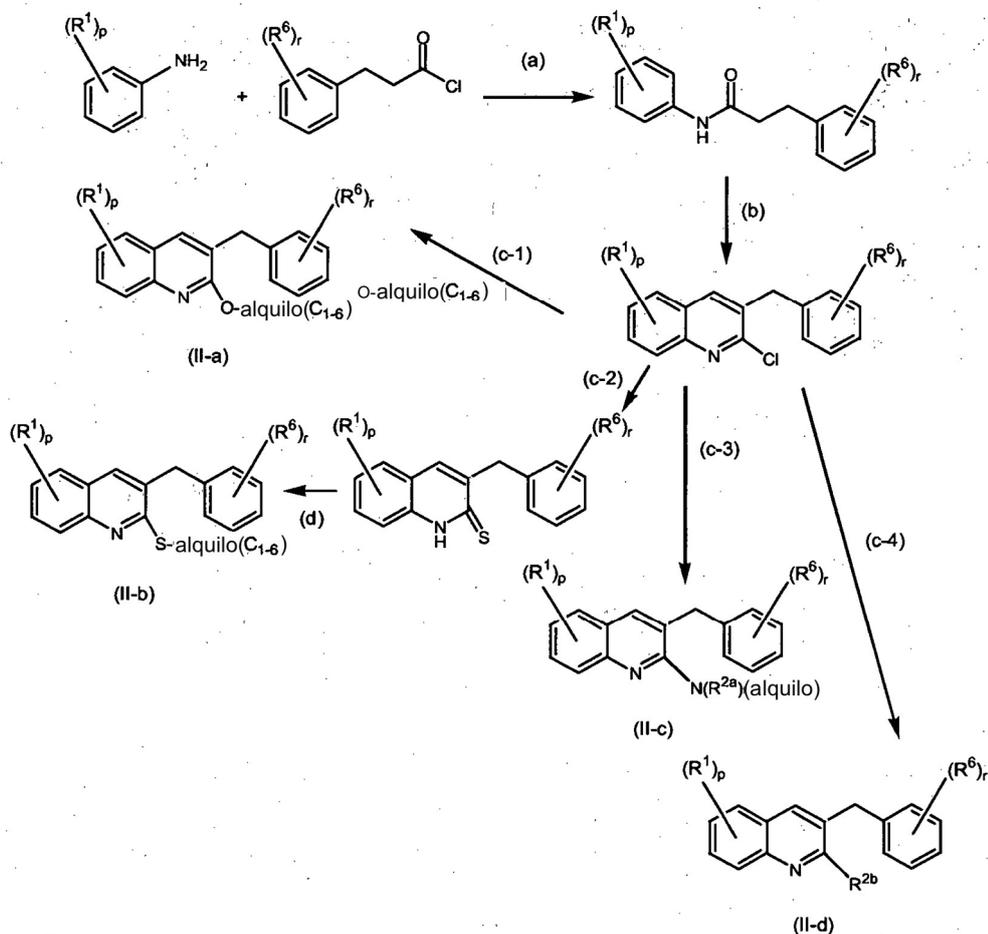
R ¹	R ³	R ⁴	estereoquímica
Br	4-fluorofenilo	H	(A)
Br	4-fluorofenilo	H	(B)
H	4-fluorofenilo	H	(A)
H	4-fluorofenilo	H	(B)
Br	4-clorofenilo	CH ₃	(B)

- 15 una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isómera de los mismos, una forma tautómera de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un diastereoisómero particular (sustancialmente libre del otro o los otros diastereoisómeros). En el caso de que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tenga dos centros quirales, esto significa que el compuesto es una mezcla racémica de los enantiómeros (R,S) y (S,R) o una mezcla racémica del enantiómero (R,R) y (S,S). Posteriormente en la presente memoria, las mezclas racémicas de 2 enantiómeros se indican como diastereoisómero A o B. Que la mezcla racémica se indique como A o B depende de si se aísla en

20

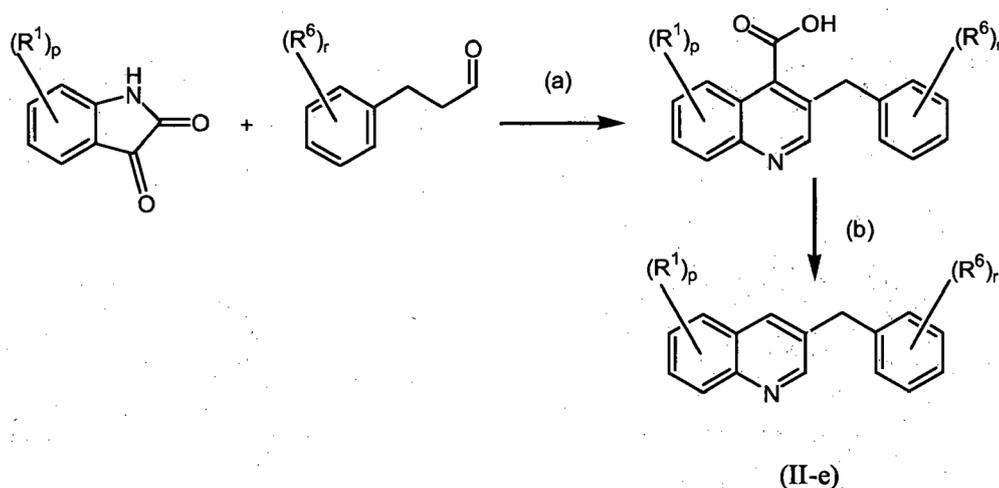
Esquema 2



- 5 en el que todas las variables se definen como en la fórmula (1a). El Esquema de reacción (2) comprende la etapa (a)
- 10 en la que una anilina apropiadamente sustituida se hace reaccionar con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-fenilpropionilo, cloruro de 3-fluorobenzenopropionilo o cloruro de *p*-clorobencenopropionilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, y un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que varía entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una etapa (b) siguiente, el aducto obtenido en la
- 15 etapa (a) se hace reaccionar con cloruro de fosforilo ($POCl_3$) en presencia de *N,N*-dimetilformamida (formilación de Vilsmeier-Haack seguida por ciclación). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que varía entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una etapa (c-1) siguiente, un grupo R^2 específico, en donde R^2 es, por ejemplo, un radical alquiloxi C_{1-6} , se introduce al hacer reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con $-O$ -alquilo(C_{1-6}) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, HO-
- 20 alquilo(C_{1-6}). El compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) también se puede convertir en un compuesto intermedio en el que R^2 es, por ejemplo, un radical alquiltio C_{1-6} mediante reacción con $S=C(NH_2)_2$ en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej. etanol (etapa (c-2)) seguido por reacción con alquilo C_{1-6} -I en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 2-propanona. El compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) también se puede convertir en un
- 25 compuesto intermedio en el que R^2 es $N(R^{2a})$ (alquilo) en donde R^{2a} es hidrógeno o alquilo, mediante la reacción con una sal adecuada de $NH(R^{2a})$ (alquilo) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetoniitrilo (etapa (c-3)). El compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) también se puede convertir en un compuesto intermedio en el que R^2 es alquiloalquilo opcionalmente sustituido con alquiloxi, estando representado dicho R^2 por R^{2b} , mediante reacción con alquiloalquilo-OH opcionalmente sustituido con alquiloxi en presencia de NaH y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano (etapa (C-4)).

- 30 Los compuestos intermedios según la Fórmula (II-e) se pueden preparar según el siguiente esquema de reacción (3), en el que en una primera etapa (a) una indol-2,3-diona sustituida se hace reaccionar con un 3-fenilpropionaldehído opcionalmente sustituido en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico (reacción de Pfitzinger), después de lo cual el compuesto de ácido carboxílico se descarboxila en una etapa (b) siguiente a alta temperatura en presencia de un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como éter difenílico.

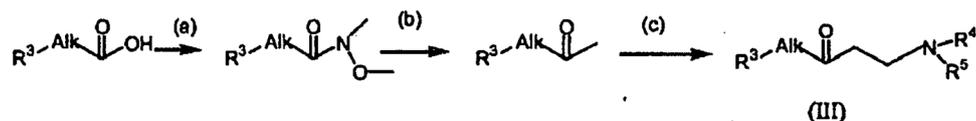
Esquema 3



5 Es evidente que en las reacciones precedentes y en las siguientes, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si es necesario, se pueden purificar adicionalmente según metodologías generalmente conocidas en la especialidad, tales como extracción, cristalización y cromatografía. También es evidente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiómera se pueden aislar de su mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografía quiral. También se pueden obtener diastereoisómeros individuales o enantiómeros individuales mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SCF).

15 Los compuestos intermedios de fórmula (III) son compuestos que bien están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la especialidad. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (III) se pueden preparar según el siguiente esquema de reacción (4):

Esquema 4

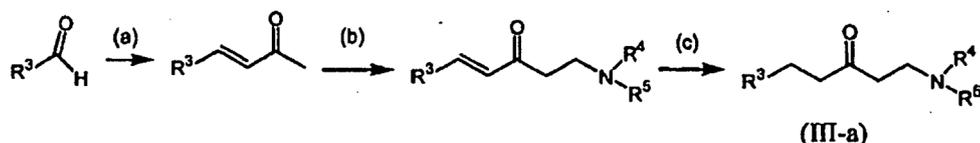


20 El esquema de reacción (4) comprende la etapa (a) en la que, por poner un ejemplo, un ácido adecuado se hace reaccionar con $\text{NH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, CH_2Cl_2 . En una etapa (b) siguiente, el producto obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con reactivos de Grignard (CH_3MgCl) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. En una etapa (c) siguiente, un grupo amino ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) se introduce al hacer reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con una amina primaria o secundaria HNR^4R^5 en presencia de $\text{CH}_2(=\text{O})$, un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej. etanol.

25 Los compuestos intermedios de fórmula (III) en la que Alk representa etileno, representándose dichos productos intermedios mediante la fórmula (III-a), se pueden preparar alternativamente según el siguiente esquema de reacción (5):

30

Esquema 5



(III-a)

5 El esquema de reacción 5 comprende la etapa (a) en la que un aldehído adecuado se hace reaccionar con acetona en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico. En una etapa (b) siguiente, el producto obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria HNR^4R^5 en presencia de $\text{CH}_2(=\text{O})$, un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej. etanol. En una etapa (c) siguiente, el producto obtenido en la etapa (b) se hidrogena (H_2) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, agua, y un alcohol, p. ej. etanol.

10 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) también se pueden convertir uno en otro siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la especialidad, que comprenden la descrita posteriormente en la presente memoria.

15 Por poner un ejemplo, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en la que R^1 es halo, en particular bromo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en la que R^1 es hidrógeno, mediante reacción con HCOONH_4 en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej. metanol. Las mismas condiciones de reacción se pueden usar para convertir un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en la que R^4 es bencilo en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en la que R^4 es hidrógeno.

20 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en la que R^1 es halo, en particular bromo, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en la que R^1 es Het, en particular piridina, mediante reacción con un derivado de ácido borónico adecuado de Het, p. ej. ácido piridin-3-borónico, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, (trifenilfosfina)paladio(0), en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, éter dimetilico de etilenglicol, y una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato sódico.

25 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en la que R^1 es halo, en particular bromo, también se pueden convertir en un producto intermedio en el que R^1 es formilo mediante reacción con *N,N*-dimetilformamida en presencia de *n*BuLi y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Estos productos intermedios se pueden convertir a continuación en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en la que R^1 es $-\text{CH}_2\text{-OH}$ mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, NaBH_4 , y en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej. metanol, y tetrahidrofurano.

30 Según se indica anteriormente, los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) se pueden usar como antibacterianos.

35 En general, los patógenos bacterianos se pueden clasificar como patógenos bien grampositivos o bien gramnegativos. Se considera generalmente que los compuestos antibióticos con actividad contra patógenos tanto grampositivos como gramnegativos tienen un amplio espectro de actividad. Los compuestos de la presente invención se consideran activos contra patógenos bacterianos grampositivos y/o gramnegativos. En particular, los presentes compuestos son activos contra al menos una bacteria grampositiva, preferiblemente contra varias bacterias grampositivas, más preferiblemente contra una o más bacterias grampositivas y/o una o más bacterias gramnegativas.

40 Los presentes compuestos tienen actividad bactericida o bacteriostática.

45 Ejemplos de bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas incluyen Staphylococci, por ejemplo *S. aureus*; Enterococci, por ejemplo *E. faecalis*; Streptococci, por ejemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; Bacilli, por ejemplo *Bacillus subtilis*; Listeria, por ejemplo *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, por ejemplo *H. influenzae*; Moraxella, por ejemplo *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*; y Escherichia, por ejemplo *E. coli*. Los patógenos grampositivos, por ejemplo Staphylococci, Enterococci y Streptococci, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son tanto difíciles de tratar como difíciles de erradicar de, por ejemplo, un entorno hospitalario una vez establecidos. Ejemplos de tales cepas son *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos negativos a coagulasa resistentes a metilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistente.

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

Los compuestos de la presente invención son especialmente activos contra *Streptococcus pneumoniae* y/o *Staphylococcus aureus*, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente tal como, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), especialmente contra *Staphylococcus aureus*, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente. Los presentes compuestos tienen especialmente una buena actividad contra SPN 6305 (*Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305)) y/o STA 29213 (*Staphylococcus aureus* (ATCC29213)).

En particular, los compuestos de la presente invención son activos sobre las bacterias de las que la viabilidad depende del funcionamiento apropiado de F1F0-ATP sintasa. Sin querer limitarse a ninguna teoría, se muestra que la actividad de los presentes compuestos reside en la inhibición de la F1F0-ATP sintasa, en particular la inhibición del complejo F0 de la F1F0-ATP sintasa, más en particular la inhibición de la subunidad c del complejo F0 de la F1F0-ATP sintasa, conduciendo a la destrucción de las bacterias por agotamiento de los niveles de ATP celulares de las bacterias.

Siempre que se use anteriormente o posteriormente en la presente memoria, que los compuestos puedan tratar una infección bacteriana significa que los compuestos pueden tratar una infección con una o más cepas bacterianas.

Siempre que se use anteriormente o posteriormente en la presente memoria, que la infección bacteriana sea distinta a una infección por *Mycobacteria* significa que la infección bacteriana es distinta a una infección con una o más cepas de *Mycobacteria*.

Los compuestos de la presente invención tienen un $t_{1/2}$ aceptable, es decir la semivida ($t_{1/2}$) de un compuesto se refiere al espacio de tiempo necesario para que la cantidad del compuesto en el cuerpo (o concentración plasmática) se reduzca hasta la mitad de su nivel original a través de diversos procesos de eliminación.

La dosificación y frecuencia de administración exactas de los presentes compuestos dependen del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) particular usado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso, el género, la dieta, el momento de la administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la especialidad. Por otra parte, es evidente que la cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de esta invención.

El compuesto de la presente invención se puede administrar en una forma farmacéuticamente aceptable opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos y las composiciones que comprenden los compuestos se pueden administrar mediante vías tales como tópicamente, localmente o sistémicamente. La aplicación sistémica incluye cualquier método para introducir el compuesto en los tejidos del cuerpo, p. ej., administración intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, rectal y oral. La dosificación específica de antibacteriano que se va a administrar, así como la duración del tratamiento, se puede ajustar según sea necesario.

Infecciones bacterianas que se pueden tratar mediante los presentes compuestos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones de del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, las encías y la mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de los huesos y las articulaciones, infecciones de la piel y la estructura cutánea, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de la cirugía y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer o pacientes de trasplantes de órganos.

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

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos.

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

Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, también está comprendida por la presente invención.

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

5 La presente composición farmacéutica puede tener diversas formas farmacéuticas con propósitos de administración. Como composiciones apropiadas, se pueden citar todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de los compuestos particulares, opcionalmente en forma de sal por adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administrar oralmente o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el vehículo comprende 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 vehículos líquidos apropiados y agentes de suspensión. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida.

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

30 Las relaciones de peso a peso del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) el otro o los otros agentes antibacterianos cuando se dan como una combinación pueden ser determinadas por el experto en la especialidad. Dicha relación y la dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) particular y el otro o los otros agentes antibacterianos usados, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trata, la edad, el peso, el género, la dieta, el momento de la administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la especialidad. Por otra parte, es evidente que la cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de esta invención.

40 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) y el uno o más agentes antibacterianos se pueden combinar en una sola preparación o se pueden formular en preparaciones separadas de modo que se puedan administrar simultáneamente, separadamente o secuencialmente. Así, la presente invención también se refiere a un producto o estuche que contiene (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

50 La composición farmacéutica puede contener adicionalmente varios otros ingredientes conocidos en la especialidad, por ejemplo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente tamponador, un agente emulsionante, un agente regulador de la viscosidad, un tensioactivo, un conservante, un saborizante o un colorante.

55 Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria según se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, bolsitas de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y múltiples segregados de los mismos.

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

65 Los otros agentes antibacterianos que se pueden combinar con los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son agentes antibacterianos conocidos en la especialidad. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo de las β -lactamas tales como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefems, ácidos clavulánicos, penems, carbapenems, nocardinas, monobactamas; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglicósidos; nucleósidos tales como *N*-

nucleósidos, C-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blastidina S; macrólidos tales como macrólidos anulares de 12 miembros, macrólidos anulares de 14 miembros, macrólidos anulares de 16 miembros; ansamicinas; péptidos tales como bleomicinas, gramidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos anulares grandes que contienen conexiones de lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, endurecidas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enediinas.

Antibióticos específicos que se pueden combinar con los presentes compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son, por ejemplo, bencilpenicilina (potásica, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potásica), feneticilina potásica, propicilina, carbenicilina (disódica, fenilsódica, indanilsódica), sulbenicilina, ticarcilina disódica, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hecetilina, sulbactamo sódico, hidrocloreto de talampicilina, hidrocloreto de bacampicilina, pivmecillinam, cefalexina, cefacloro, cefaloglicina, cefadroxilo, cefradina, cefroxadina, cefapirina sódica, cefalotina sódica, cefacetilo sódico, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefatricina, cefoperazona sódica, cefamandol, hidrocloreto de vefotiam, cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, hidrocloreto de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftacídima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetano, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, hidrocloreto de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, hidrocloreto de daunorrubicina, doxorubicina, aclarubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomomicina, dihidroestreptomomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, hidrocloreto de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, kasugamicina, polioxina, blastidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetilolandomicina, quitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanosulfonato sódico, enramicina, mikamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocida, salinomicina, amfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, hidrocloreto de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

Parte experimental

De algunos compuestos no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta del átomo o los átomos de carbono estereogénicos de los mismos. En esos casos, la forma estereoquímicamente isómera que se aislaba en primer lugar se denomina "A" y la segunda "B", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isómeras "A" y "B" se pueden caracterizar inequívocamente por un experto en la especialidad, usando métodos conocidos en la especialidad tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

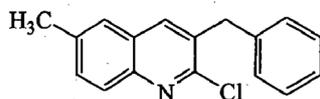
En caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisómeras, en particular mezclas de diastereoisómeros, se pueden separar adicionalmente, con lo que las primeras fracciones respectivas se denominan "A1" y "B1", respectivamente, y las segundas "A2" y "B2", respectivamente, sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isómeras "A1", "A2" y "B1", "B2", en particular dichas formas enantiómeras "A1", "A2" y "B1", "B2", se pueden caracterizar inequívocamente por un experto en la especialidad, usando métodos conocidos en la especialidad tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

Posteriormente en la presente memoria, "THF" se define como tetrahidrofurano, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" se define como éter diisopropílico y "CDI" se define como 1,1'-carbonyldiimidazol.

A. Preparación de los compuesto intermedios

Ejemplo A1

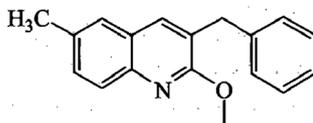
50 a) Preparación del producto intermedio 1



Se añadió POCl_3 (327 ml) lentamente a 5°C a DMF (120 ml). Después de la adición completa, se añadió *N*-(4-metilfenil)bencenopropanamida (0,501 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche, a continuación se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. Se añadió EtOAc. La mezcla se agitó durante 1 hora, mientras

se añadía hielo, y a continuación se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 182,2 g del producto intermedio 1.

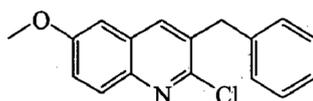
b) Preparación del producto intermedio 2



5 Una mezcla del producto intermedio 1 (0,5 mol) en CH₃ONa (30%) (300 ml) y CH₃OH (300 ml) se agitó a 70°C durante 48 horas. La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (120 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ciclohexano 30/70; 20-45 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 64 g del producto intermedio 2.

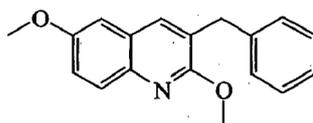
Ejemplo A2

a) Preparación del producto intermedio 3



15 Se añadió POCl₃ (2,74 mol) gota a gota a 5°C/10°C a DMF (94 ml). Se añadió *N*-(4-metoxifenil)benzenopropanamida (0,38 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche, a continuación se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O y se secó a vacío. Rendimiento: 41,5 g del producto intermedio 3 (37%).

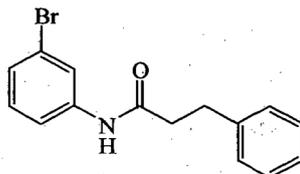
b) Preparación del producto intermedio 4



20 Una mezcla del producto intermedio 3 (0,14 mol) en CH₃ONa al 30% (90 ml) y CH₃OH (400 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (38 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ciclohexano 65/35; 35-70 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 30 g del producto intermedio 4 (73%).

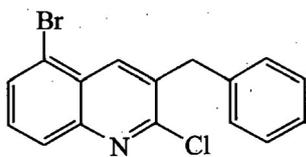
25 Ejemplo A3

a) Preparación del producto intermedio 5

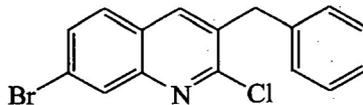


30 Se añadió cloruro de bencenopropanoilo (0,67 mol) gota a gota a 5°C a una mezcla de 3-bromobencenamina (0,58 mol) y Et₃N (0,72 mol) en CH₂Cl₂ (1.000 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua de hielo y NH₄OH. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, a continuación con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 190 g del producto intermedio 5.

b) Preparación del producto intermedio 6 y 7



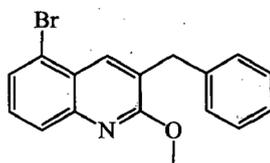
producto intermedio 6



producto intermedio 7

5 Se añadió POCl_3 (2,3 mol) gota a gota a 5°C a DMF (0,98 mol). La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente. Se añadió el producto intermedio 5 (0,33 mol). La mezcla se agitó a 85°C durante 6 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua de hielo. Se añadió CH_2Cl_2 . Ambas capas se agitaron durante 2 horas. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (84 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /ciclohexano 30/70; 20-45 μm). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 34,1g (31%) del producto intermedio 6 y 9 g (8%) del producto intermedio 7.

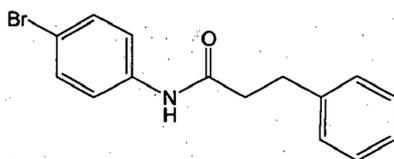
c. Preparación del producto intermedio 8



10 Una mezcla del producto intermedio 6 (0,1 mol) y NaOCH_3 (0,53 mol) en metanol (340 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 20 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua de hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 79% del producto intermedio 8 (punto de fusión: 100°C).

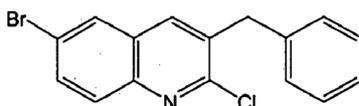
15 Ejemplo A4

a. Preparación del producto intermedio 9



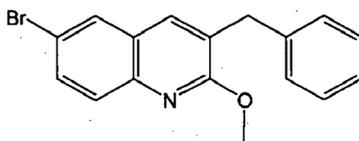
20 Se añadió cloruro de bencenopropanoilo (0,488 mol) gota a gota a temperatura ambiente a una solución de 4-bromobenzenamina (0,407 mol) en Et_3N (70 ml) y CH_2Cl_2 (700 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y NH_4OH concentrado y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El residuo (119,67 g) se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 107,67 g del producto intermedio 9.

b. Preparación del producto intermedio 10



25 La reacción se llevó a cabo dos veces. Se añadió POCl_3 (1,225 mol) gota a gota a 10°C a DMF (0,525 mol). A continuación, se añadió el producto intermedio 9 (0,175 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a 80°C , se vertió sobre hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 77,62 g del producto intermedio 10 (67%).

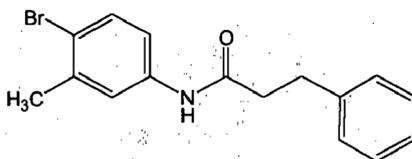
30 c. Preparación del producto intermedio 11



5 Una mezcla del producto intermedio 10 (0,233 mol) en CH_3ONa (30%) en metanol (222,32 ml) y metanol (776 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche, a continuación se vertió sobre hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /ciclohexano 20/80 y a continuación 100/0; 20-45 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 25 g del producto intermedio 11 (33%) (punto de fusión: 84°C).

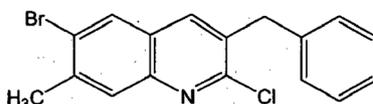
Ejemplo A5

a. Preparación del producto intermedio 12



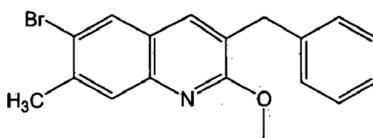
10 Se añadió cloruro de benzenopropanoilo (0,17 mol) gota a gota a 5°C a una mezcla de 4-bromo-3-metilbencenamina (0,13 mol) y Et_3N (0,18 mol) en CH_2Cl_2 (250 ml). La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas, se vertió en agua de hielo y NH_4OH al 30% y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, H_2O y K_2CO_3 al 10%, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 39 g del producto intermedio 12 (91%).

b. Preparación del producto intermedio 13



20 Se añadió POCl_3 (0,8 mol) gota a gota a 5°C a DMF (0,34 mol). La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente. Se añadió el producto intermedio 12 (0,11 mol). La mezcla se agitó a 85°C durante 7 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua de hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en *i*PrOH. El precipitado se filtró, se lavó con *i*PrOH y se secó. Rendimiento: 13,9 g del producto intermedio 13 (35%).

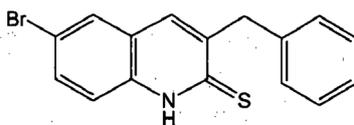
c. Preparación del producto intermedio 14



25 Una mezcla del producto intermedio 13 (0,04 ml) y CH_3ONa (0,2 mol) en CH_3OH (140 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 16 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua de hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 13,5 g del producto intermedio 14 (98%).

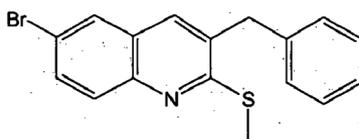
30 Ejemplo A6A

a. Preparación del producto intermedio 15



- 5 Una mezcla del producto intermedio 10 (preparado según A4.b) (0,045 ml) y tiourea (0,05 mol) en etanol (150 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 8 horas y a continuación se llevó hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución de KOH (0,068 mol) en H₂O (15 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora y se vertió sobre hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O y se secó. Rendimiento: 11 g del producto intermedio 15 (74%).

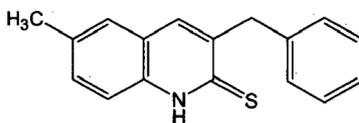
b. Preparación del producto intermedio 16



- 10 Se añadió CH₃I (0,037 mol) lentamente a temperatura ambiente a una mezcla del producto intermedio 15 (0,033 mol) y K₂CO₃ (0,037 mol) en 2-propanona (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 11,2 g (97%). Parte de esta fracción (2 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,45 g del producto intermedio 16(70%).

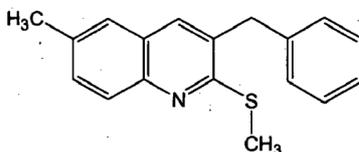
Ejemplo A6B

- 15 a. Preparación del producto intermedio 17



- 20 Una solución del producto intermedio 1 (8 g, 0,03 mol) y tiourea (2,5 g, 0,033 mol) en etanol (100 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución de hidróxido potásico (2,5 g, 0,045 mol) en agua (10 ml) y la mezcla se calentó durante 1 hora a 80°C y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 7,6 g del producto intermedio 17 (95%).

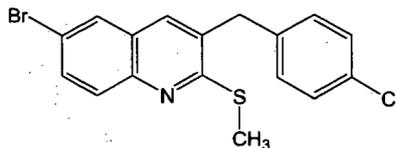
b. Preparación del producto intermedio 18



- 25 Una solución del producto intermedio 17 (7,6 g, 0,029 mol), yoduro de metilo (1,9 ml, 0,031 mol) y carbonato potásico (4,3 g, 0,031 mol) en acetona (170 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter etílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 5,83 g del producto intermedio 18 (73%) (punto de fusión: 82°C).

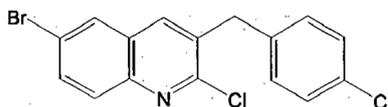
30

El producto intermedio 19



se preparó a partir del producto intermedio 20

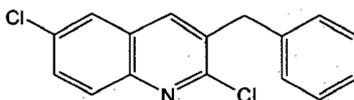
5



(preparado según el Ejemplo A2 en el documento WO2004/011436 partiendo de ácido 3-(4-clorofenil)propiónico; rendimiento: 88 g del producto intermedio 20 (70,7%)) siguiendo el mismo procedimiento que se esbozó anteriormente en el Ejemplo A6A y A6B. Rendimiento: 94% del producto intermedio 19.

10 Ejemplo A7

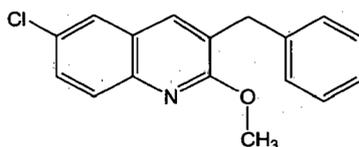
a. Preparación del producto intermedio 21



15

Se añadió POCl_3 (3,234 mol) lentamente a 5°C a DMF (111 ml). Después de la adición completa, se añadió *N*-(4-clorofenil)bencenopropanamida (0,462 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche, a continuación se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. Se añadió EtOAc. La mezcla se agitó durante 1 hora mientras se añadía hielo y a continuación se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O , se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 129 g del producto intermedio 21 (97%).

b Preparación del producto intermedio 22

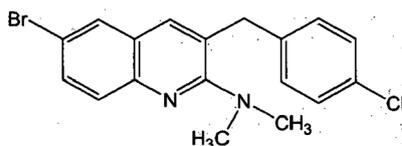


20

Una mezcla del producto intermedio 21 (0,447 mol) en CH_3ONa al 30% (300 ml) y CH_3OH (300 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O , se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (82 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ CH_2Cl_2 70/30; 20-45 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 45 g del producto intermedio 22 (35%).

25 Ejemplo A8

a. Preparación del producto intermedio 23

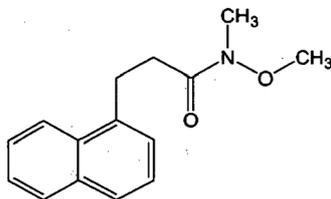


30

Una solución del producto intermedio 20 (1,5 g, 0,00409 mol), hidrocloreto de dimetilamina (1,33 g, 0,001636 mol), carbonato potásico (2,83 g, 0,002045 mol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó durante 20 horas a 80°C , se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt: 97/3). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,7 g del producto intermedio 23 (47%).

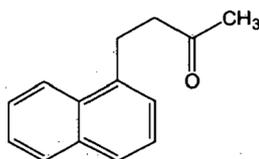
Ejemplo A9

a. Preparación del producto intermedio 24



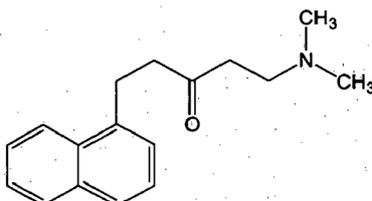
- 5 Se añadió CDI (0,038 mol) a 5°C a una solución de ácido 3-(1-naftil)-propiónico (0,025 mol) en CH₂Cl₂ (60 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora. Se añadió HCl de *N*-metoximetanamina (0,038 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl 1N. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ 100). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 5,4 g del producto intermedio 24 (94%).

10 b. Preparación del producto intermedio 25



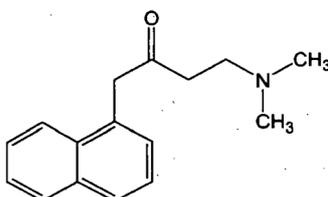
- 15 Se añadió CH₃MgCl (0,025 mol) gota a gota a 5°C a una solución del producto intermedio 24 (0,021 mol) en THF (51 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 2 horas, a continuación se llevó hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 3,7 g del producto intermedio 25 (89%).

c. Preparación del producto intermedio 26



- 20 Una mezcla del producto intermedio 25 (0,019 mol), formaldehído (0,076 ml) y *N*-metilmetanamina (0,076 mol) en HCl concentrado (0,8 ml) y EtOH (23 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El EtOH se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc. La mezcla se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. La fracción deseada daba 1,17 g del producto intermedio 26.

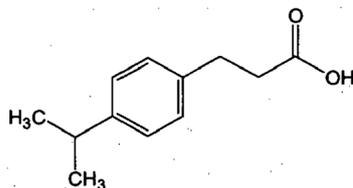
25 El producto intermedio 27



se preparó del mismo modo que el producto intermedio 26. Rendimiento: 18% del producto intermedio 27 (aceite).

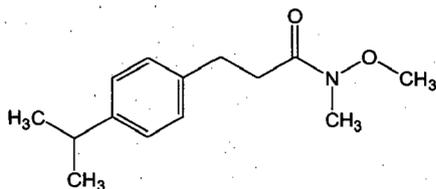
Ejemplo A 10

a. Preparación del producto intermedio 28



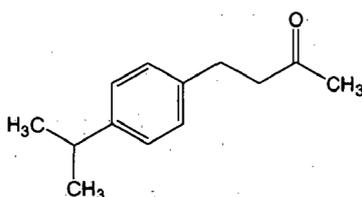
5 Se añadió ácido fórmico (31,5 ml, 0,834 mol) gota a gota a DMF (100 ml) bajo agitación y enfriamiento con agua enfriada con hielo. Se añadió trietilamina (50,8 ml, 0,361 mol) del mismo modo seguida por ácido de Meldrum (40 g, 0,278 mol). Después de la disolución, se añadió cuminaldehído (0,278 mol). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 14 horas, a continuación se enfrió y se vertió en 1 litro de agua enfriada con hielo bajo agitación vigorosa. Se añadió HCl concentrado hasta pH 1-2. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. Rendimiento: 99% del producto intermedio 28.

10 b. Preparación del producto intermedio 29



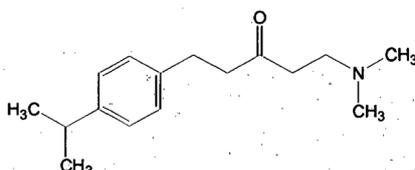
15 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (6,6 g, 0,041 mol) en porciones a una mezcla del producto intermedio 28 (0,027 mol) en CH₂Cl₂ (50 ml) enfriado en un baño de hielo a 5°C. La mezcla se agitó 1 hora a 5°C y se añadió hidrocloreto de N-metoximetanamina (4 g, 0,041 mol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se vertió en HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10%, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂: 100). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 93% del producto intermedio 29 (93%).

c. Preparación del producto intermedio 30



20 Se añadió cloruro de metilmagnesio (22% en THF, 8,1 ml, 0,023 mol) lentamente a 0°C bajo flujo de N₂ a una solución del producto intermedio 29 (0,019 mol) en THF (45 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y se hidrolizó a 0°C con NH₄Cl al 10% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 83% del producto intermedio 30 (83%).

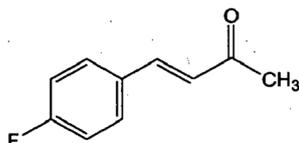
d. Preparación del producto intermedio 31



- 5 Una mezcla del producto intermedio 30 (0,019 mol), paraformaldehído (2,3 g, 0,076 mol), hidrocloreto de dimetilamina (6,2 g, 0,076 mol) y ácido clorhídrico concentrado (0,8 ml) en EtOH (23 ml) se agitó a reflujo durante 24 horas, a continuación se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se vertió en CH₂Cl₂, se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH: 97/3). Las fracciones puras de los dos isómeros se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 10% del producto intermedio 31 (10%).

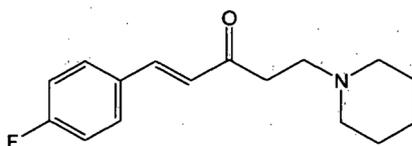
Ejemplo A11

a. Preparación del producto intermedio 32



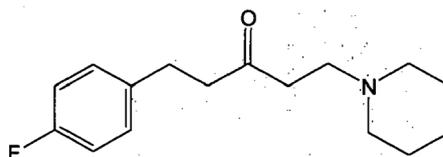
- 10 Se añadió una solución de NaOH al 1% (50 ml) en porciones a una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (21,6 ml, 0,2 mol) y acetona (40 ml, 0,55 mol) en agua (40 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 65°C, a continuación la mezcla se vertió en agua de hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa como un aceite. Rendimiento: 34 g del producto intermedio 32 (100%).

15 b. Preparación del producto intermedio 33



- 20 Una mezcla del producto intermedio 32 (4 g, 0,0244 mol), paraformaldehído (1,1 g, 0,0365 mol), hidrocloreto de piperidina (0,0244 mol) y ácido clorhídrico concentrado (0,8 ml) en EtOH (6 ml) se agitó a reflujo durante 24 horas, se enfrió y el disolvente se evaporó. El precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó bajo vacío a 60°C para proporcionar el producto intermedio 33 (63%).

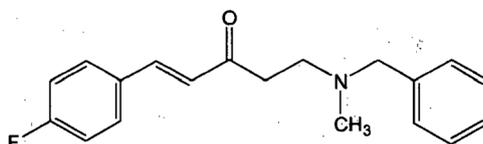
c. Preparación del producto intermedio 34



- 25 Una mezcla del producto intermedio 33 (7,34 mmol), paladio sobre carbono activado al 10% (0,22 g) en EtOH/H₂O (22 ml, 50/50) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró sobre celita, se lavó con EtOH y el disolvente se evaporó. El residuo se trató mediante una solución de NaOH 1 N en Et₂O. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa como un aceite. Rendimiento: 76% del producto intermedio 34.

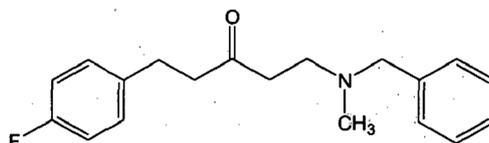
Ejemplo A12

30 a. Preparación del producto intermedio 35



Una mezcla del producto intermedio 32 (4,8 g, 0,0292 mol), paraformaldehído (1,32 g, 0,0439 mol), hidrocioruro de *N*-bencilmetilamina (4,6 g, 0,0292 mol) y ácido clorhídrico concentrado (0,8 ml) en EtOH (100 ml) se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió y el disolvente se evaporó. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetona y se secó bajo vacío a 60°C. Rendimiento: 3,8 g del producto intermedio 35 (39%).

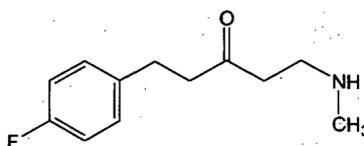
5 b. Preparación del producto intermedio 36



10 Una mezcla del producto intermedio 35 (3,8 g, 0,0114 mol), paladio sobre carbono activado al 10% (0,38 g) en EtOH/H₂O (38 ml, 50/50) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró sobre celita, se lavó con EtOH y el disolvente se evaporó. El residuo se trató mediante una solución de NaOH 1 N en Et₂O. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH; 99/1; 15-40 μm). La fracción pura se recogió y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,75 g del producto intermedio 36 (22%).

Ejemplo A 13

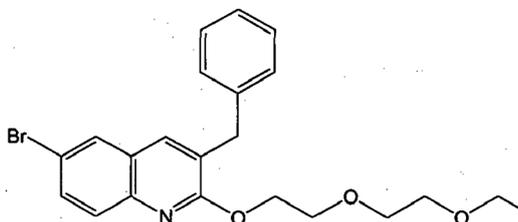
15 a. Preparación del producto intermedio 37



20 Una mezcla del producto intermedio 35 (2,3 g, 0,00689 mol), paladio sobre carbono activado al 10% (0,23 g) en EtOH/H₂O (24 ml, 50/50) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre celita, se lavó con EtOH y el disolvente se evaporó. El residuo se trató mediante una solución de NaOH 1 N en Et₂O. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa como aceite. Rendimiento: 1,3 g del producto intermedio 37 (90%).

Ejemplo A14

a. Preparación del producto intermedio 38

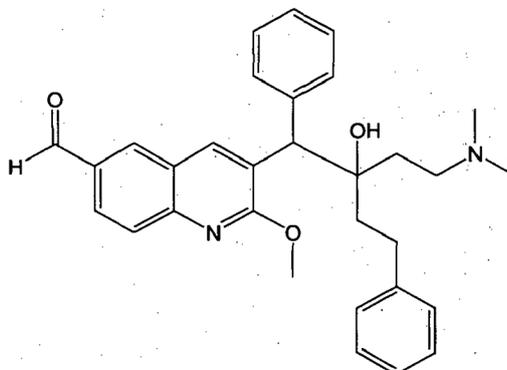


25 Se añadió NaH (60% en aceite; 0,0072 mol) en porciones a 0°C a una solución de 2-(2-etoxi)etanol (0,0072 mol) en THF (12,5 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución del producto intermedio 10 (0,006 mol) en THF (12,5 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 18 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O y a continuación con NaCl saturado. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,5 g del producto intermedio 38 (97%).

30

Ejemplo A15

Preparación del producto intermedio 39



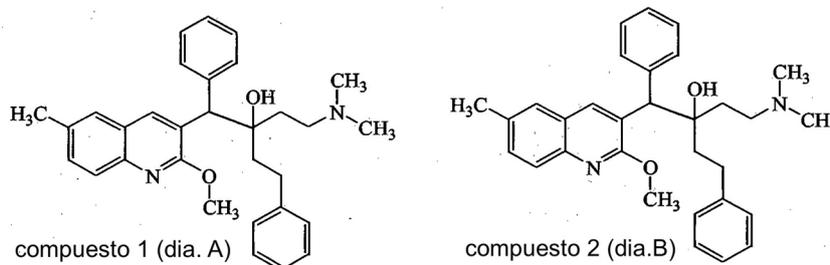
Producto intermedio 39 (dia. A)

5 Se añadió nBuLi 1,6 M en hexano (0,0018 mol) gota a gota a -70°C a una solución del compuesto 14 (0,0007 mol) en THF (4ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió lentamente *N,N*-dimetilformamida (0,0037 mol). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,38 g del producto intermedio 39 (100%).

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

a. Preparación de los compuestos 1 y 2

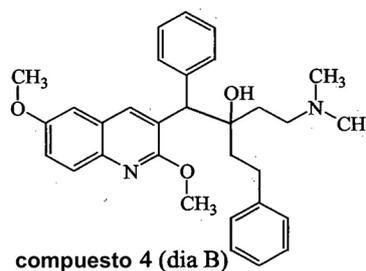
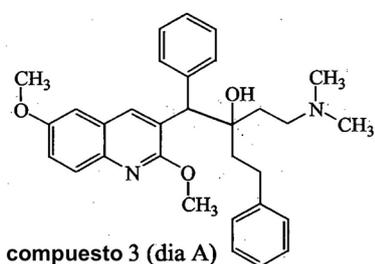


compuesto 1 (dia. A)

compuesto 2 (dia.B)

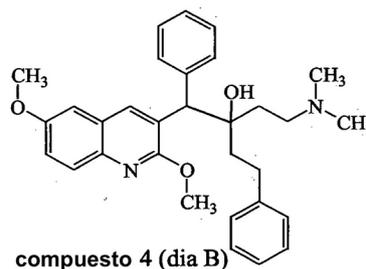
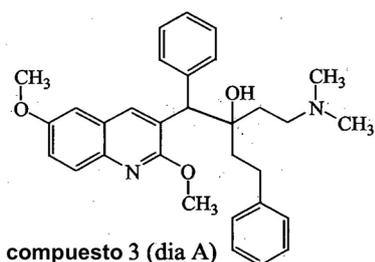
15 Se añadió nBuLi 1,6 M (0,0084 mol) gota a gota a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0084 mol) en THF (24 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos, a continuación se enfrió hasta -70°C . Se añadió una solución del producto intermedio 2 (preparado según A1.b) (0,0076 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (0,0107 mol) en THF (22 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, se vertió en -30°C y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (4,3 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 85/15; 10 μm). Se recogieron tres fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,155 g de la fracción 1; 0,08 g de la fracción 2 y 0,1 g de la fracción 3. La fracción 1 y la fracción 3 se cristalizaron en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,14 g del compuesto final 1 (8%) (diastereoisómero A; punto de fusión: 142°C) y 0,102 g del compuesto final 2 (6%) (diastereoisómero B; punto de fusión: 159°C).

b-1. Preparación de los compuestos 3 y 4



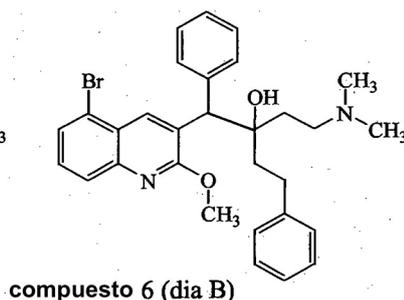
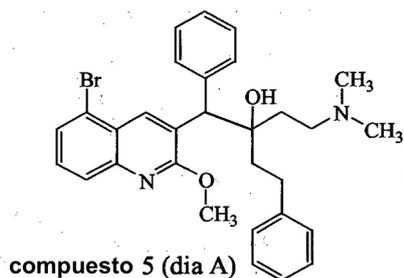
5 Se añadió *n*BuLi 1,6M (0,0095 mol) gota a gota a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0095 mol) en THF (26 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos, a continuación se enfrió hasta -70°C . Se añadió una solución del producto intermedio 4 (preparado según A2.b) (0,0086 mol) en THF (24 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (0,012 mol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, se vertió sobre hielo a -30°C y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (5,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 μm).
 10 Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: ciclohexano/*i*PrOH/ NH_4OH 95/5/0,3; 10 μm). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,035 g del compuesto final 3 (3%) (diastereoisómero A) y 0,03 g del compuesto final 4 (2,8%) (diastereoisómero B).

15 b-2. Preparación de los compuestos 3 y 4



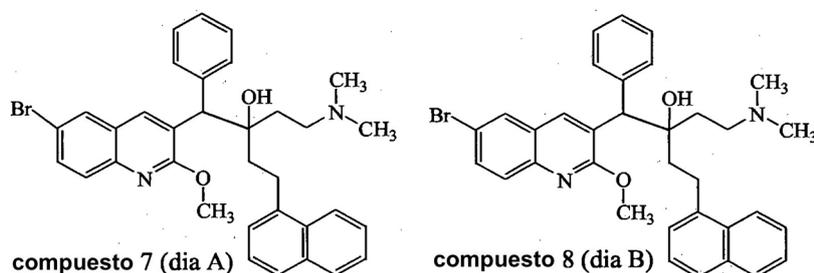
20 Se añadió *n*BuLi 1,6M (0,0118 mol) gota a gota a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0118 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta -70°C . Se añadió una solución del producto intermedio 4 (preparado según A2.b) (0,0107 mol) en THF (35 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (0,015 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, se vertió sobre hielo a -30°C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1 y a continuación $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,4; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,13 g de la fracción 1 y 0,12 g de la fracción 2. La fracción 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,063 g del compuesto final 3 (diastereoisómero A). La fracción 2 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,066 g del compuesto final 4 (diastereoisómero B).
 25

30 c. Preparación de los compuestos 5 y 6



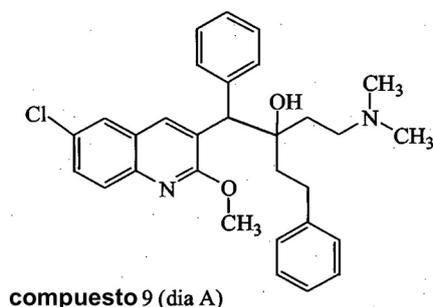
Se añadió nBuLi 1,6 M (0,0084 mol) gota a gota a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0084 mol) en THF (24 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta -70°C . Se añadió una solución del producto intermedio 8 (preparado según A3.c) (0,0076 mol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (0,0107 mol) en THF (22 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, se vertió sobre hielo a -30°C y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (5,1 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1) y a continuación tolueno/*i*PrOH/ NH_4OH 95/5/0,1; 15-40 μm). Se recogieron tres fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,87 g de la fracción 1; 0,7 g de la fracción 2 y 0,4 g de la fracción 3. La fracción 3 se purificó mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: tolueno/*i*PrOH/ NH_4OH 99/1/0,05; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,15 g de la fracción A y 0,139 g de la fracción B. La fracción B se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,585 g del compuesto final 5 (30%) (diastereoisómero A; punto de fusión: 156°C). La fracción A se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,15 g del compuesto final 6 (8%) (diastereoisómero B; punto de fusión: 126°C).

15 d. Preparación de los compuestos 7 y 8



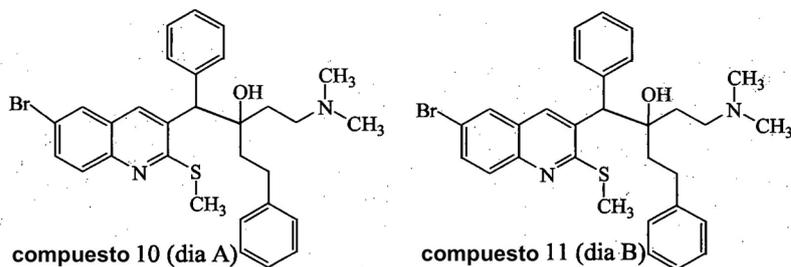
Se añadió una solución del producto intermedio 11 (preparado según A4.c) (0,0035 mol) en THF (12 ml) gota a gota a -70°C a una solución de sal de litio de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0038 mol) en THF (19 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución del producto intermedio 26 (preparado según A9.c) (0,0046 mol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, se vertió a -30°C y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,2 g) se purificó dos veces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm). Se recogieron tres fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,3 g de la fracción 1 (dia A), 0,027 g de la fracción 2 y 0,242 g de la fracción 3 (dia B). La fracción 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,26 g del compuesto final 7 (25%) (diastereoisómero A; punto de fusión: 206°C). La fracción 3 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,128 g del compuesto final 8 (12%) (diastereoisómero B; punto de fusión: 160°C).

e. Preparación del compuesto 9



Se añadió nBuLi (0,0084 mol) a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0084 mol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta -70°C . Se añadió una solución del producto intermedio 22 (preparado según A7b) (0,0076 mol) en THF (26 ml). Se añadió una solución de 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (0,0107 mol) en THF (24 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, se vertió sobre hielo a -30°C y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm) y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,05). Se recogieron tres fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,44 g de la fracción 1 (dia A), 0,257 g de la fracción 2 y 0,02 g de la fracción 3. La fracción 1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,14 g del compuesto final 9 (punto de fusión: 172°C).

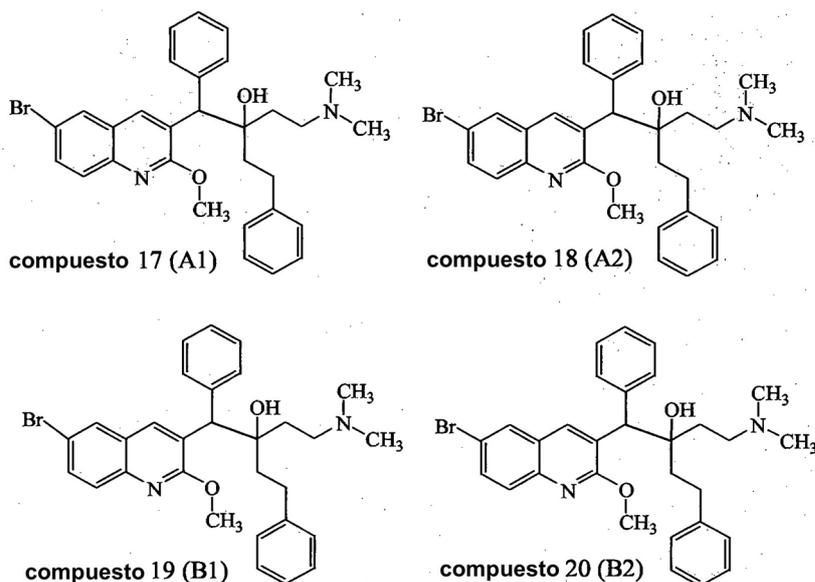
f. Preparación de los compuestos 10 y 11



5 Se añadió *n*BuLi 1,6 M (0,0084 mol) gota a gota a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0084 mol) en THF (24 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta -70°C . Se añadió una solución del producto intermedio 16 (preparado según A6A.b) (0,0076 mol) en THF (26 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (0,0107 mol) en THF (22 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, a continuación se vertió sobre hielo a 30°C y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo

10 (4,8 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,52 g de la fracción 1 y 0,42 g de la fracción 2. Ambas fracciones se cristalizaron en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,47 g del compuesto final 10 (23%) (diastereoisómero A; punto de fusión: 191°C) y 0,27 g del compuesto final 11 (7%) (diastereoisómero B; punto de fusión: 179°C).

15 g. Preparación de los compuestos 17, 18, 19 y 20

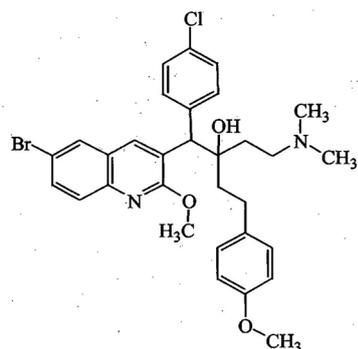


20 Se añadió *n*BuLi 1,6 M (0,0114 mol) gota a gota a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0114 mol) en THF (32 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta -70°C . Se añadió una solución del producto intermedio 11 (preparado según A4.c) (0,0104 mol) en THF (34 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (0,0146 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, a continuación se vertió en -30°C y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (5,3 g) se purificó dos veces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm).

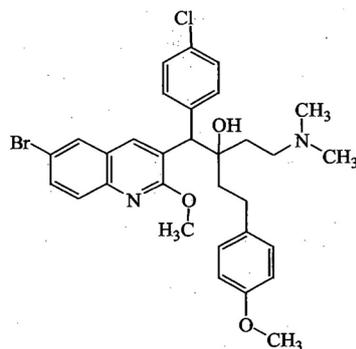
25 Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,45 g de F1 y 0,22 g de F2. Ambas fracciones se cristalizaron en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,154 g de F3 (dia A) y 0,11 g de F4 (dia B). F3 se dividió en dos enantiómeros mediante Chiral PAK AD (eluyente: EtOH 100; 20 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Cada fracción se cristalizó separadamente en DIPE/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,19 g de compuesto 17 (A1) y 0,175 g de compuesto 18 (A2). F4 se dividió en dos enantiómeros mediante Chiral PAK AD (eluyente: EtOH/*i*PrOH 90/10; 20 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Cada fracción se cristalizó separadamente en DIPE/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,1 g de compuesto 19 (B1) y 0,1 g de compuesto 20 (B2).

30

h. Preparación de los compuestos 21 y 22



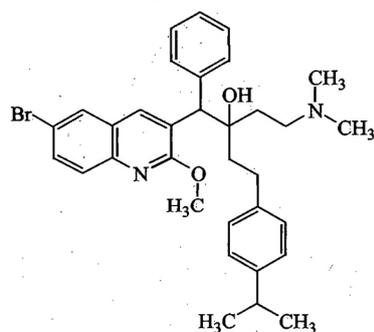
compuesto 21 (dia A)



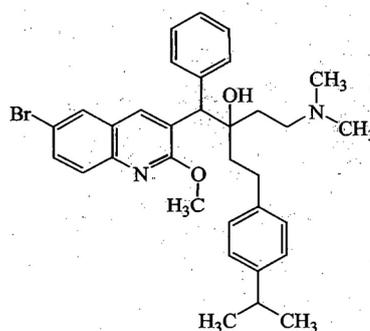
compuesto 22 (dia B)

- 5 Se añadió nBuLi 1,6 M en hexano (3,4 ml, 0,0055 mol) lentamente a -20°C bajo flujo de N_2 a una solución de diisopropilamina (0,78 ml, 0,0055 mol) en THF (8,5 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió a -70°C . Se añadió lentamente una solución de 3-(4-cloro-bencil)-6-bromo-2-metoxi-quinolina (1,67 g, 0,0046 mol) en THF (34 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió lentamente una solución de 1-(dimetilamino)-5-(4-metoxi-fenil)-pentan-3-ona (1,13 g, 0,0055 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, se hidrolizó a -30°C con agua de hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 97/3/0,1; 15-40 μm). Una fracción se recogió y el disolvente se evaporó. Esta fracción se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SCF) ($\text{CO}_2/\text{MeOH}/2$ -propanol: 95/5/0,5, columna ciano). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Las fracciones se cristalizaron separadamente en éter diisopropílico. Rendimiento: 0,220 g del compuesto final 21 (8%) (diastereoisómero A; punto de fusión: 142°C) como un sólido blanco y 0,09 g del compuesto final 22 (3,3%) (diastereoisómero B; punto de fusión: 160°C) como un sólido blanco.

i. Preparación de los compuestos 23 y 24



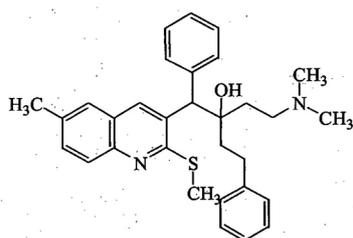
compuesto 23 (dia A)



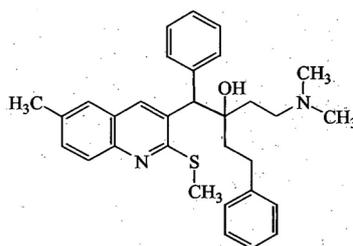
compuesto 24 (dia B)

- 20 Se añadió nBuLi 1,6 M en hexano (3,4 ml, 0,0055 mol) lentamente a -20°C bajo flujo de N_2 a una solución de diisopropilamina (0,78 ml, 0,0055 mol) en THF (8,5 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió a -70°C . Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 31 (0,0046 mol) en THF (34 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 24 (0,0055 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, se hidrolizó a -30°C con agua de hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogió una fracción y el disolvente se evaporó. Esta fracción se purificó mediante SFC ($\text{CO}_2/\text{MeOH}/2$ -propanol: 95/5/0,5, columna ciano). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Las fracciones se cristalizaron separadamente en éter diisopropílico. Rendimiento: compuesto final 23 (5%) (diastereoisómero A) como una espuma blanca y compuesto final 24 (2,3%) (diastereoisómero B) como una espuma blanca.

j. Preparación de los compuestos 29 y 30



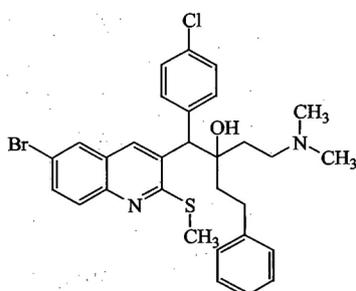
compuesto 29 (dia A)



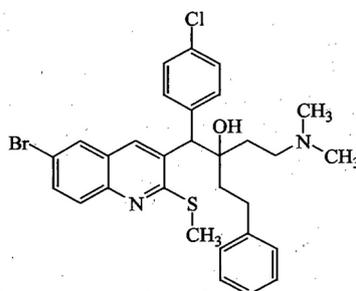
compuesto 30 (dia B)

5 Los compuestos 29 y 30 se prepararon según el procedimiento para los compuestos 14 y 15, pero partiendo del producto intermedio 18 y 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (preparada del mismo modo que se describe en J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 718-721). Rendimiento: compuesto final 29 (4%) (diastereoisómero A, punto de fusión: 180°C) y compuesto final 30 (5%) (diastereoisómero B, punto de fusión: 120°C).

k. Preparación de los compuestos 31 y 32



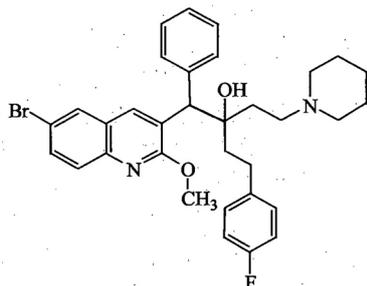
compuesto 31 (dia A)



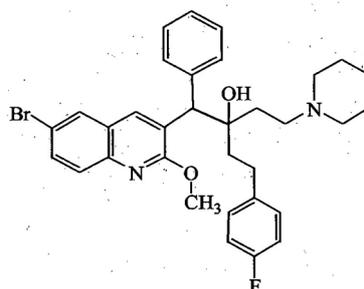
compuesto 32 (dia B)

10 Los compuestos 31 y 32 se prepararon del mismo modo que los compuestos 21 y 22, pero partiendo del producto intermedio 19 y 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (preparada del mismo modo que se describe en J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 718-721). Rendimiento: compuesto final 31 (9%) (diastereoisómero A) y compuesto final 32 (diastereoisómero B, punto de fusión: 222°C).

l. Preparación de los compuestos 34 y 35



compuesto 34 (dia A)

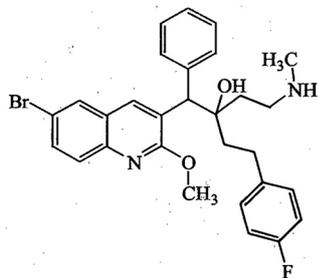


compuesto 35 (dia B)

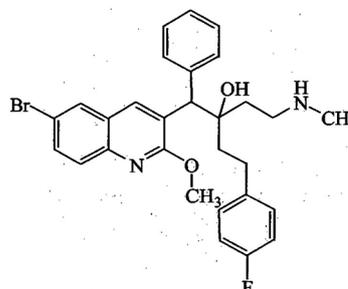
15 Se añadió nBuLi 1,6 M en hexano (2,3 ml, 3,66 mmol) lentamente a -20°C bajo flujo de N₂ a una solución de diisopropilamina (0,513 ml, 3,66 mmol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió a -70°C. Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 11 (1,0 g, 3,05 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora. Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 34 (0,96 g, 3,66 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se hidrolizó a -30°C con agua de hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó.
20 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 99/1/0,05; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Las fracciones se cristalizaron separadamente en metanol. Rendimiento: 0,15 g del compuesto final 34 (8%) (diastereoisómero A, punto de fusión:

194°C) como un sólido blanco y 0,13 g del compuesto final 35 (7%) (diastereoisómero B, punto de fusión: 170°C) como un sólido blanco.

m. Preparación de los compuestos 39 y 40



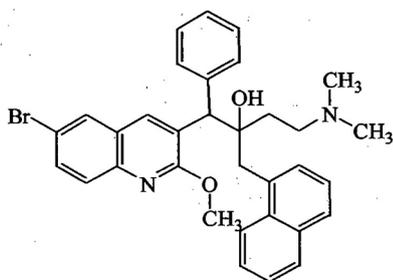
compuesto 39 (dia A)



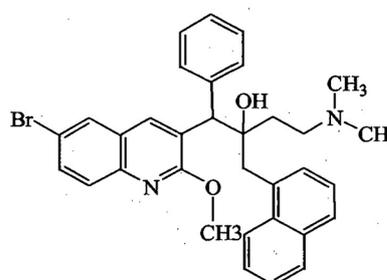
compuesto 40 (dia B)

5 Se añadió nBuLi 1,6 M en hexano (8,1 ml, 0,013 mol) lentamente a -20°C bajo flujo de N₂ a una solución de diisopropilamina (1,83 ml, 0,013 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió a -70°C. Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 11 (4,1 g, 0,0124 mol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 37 (1,3 g, 0,00662 mol) en THF (13 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se hidrolizó a -30°C con agua de hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (5,7 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 94/6/0,1; 15-40 µm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Las fracciones se cristalizaron separadamente en DIPE. Rendimiento: 0,106 g del compuesto final 39 (2%) (diastereoisómero A, punto de fusión: 140°C) como un sólido blanco y 0,068 g del compuesto final 40 (1%) (diastereoisómero B, punto de fusión: 250°C) como un sólido blanco.

n. Preparación de los compuestos 41 y 42



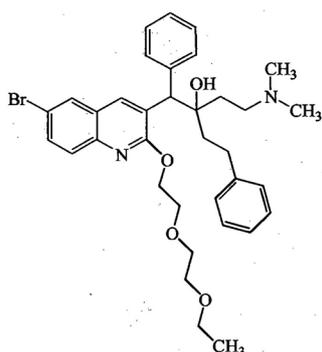
compuesto 41 (dia A)



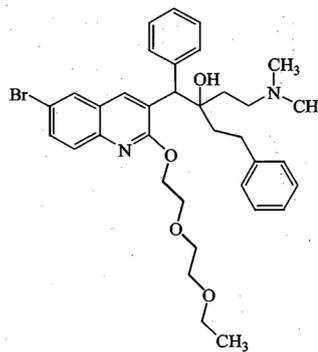
compuesto 42 (dia B)

20 Se añadió nBuLi 1,6 M en hexano (3 ml, 0,0048 mol) lentamente a -20°C bajo flujo de N₂ a una solución de diisopropilamina (0,67 ml, 0,0048 mol) en THF (14 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió a -70°C. Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 11 (1,44 g, 0,0044 mol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 27 (1,5 g, 0,0062 mol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, se hidrolizó a -30°C con agua de hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (3,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre C18 (eluyente: CH₃OH/NH₄HCO₃; 95/5; Kromasil C18, 10 µm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Las fracciones se cristalizaron separadamente en éter diisopropílico y éter dietílico. Rendimiento: 0,045 g del compuesto final 41 (3%) (diastereoisómero A, punto de fusión: 112°C) como un sólido blanco y 0,2 g del compuesto final 42 (12%) (diastereoisómero B, punto de fusión: 124°C) como un sólido blanco.

o. Preparación de los compuestos 43 y 44



compuesto 43 (dia A)

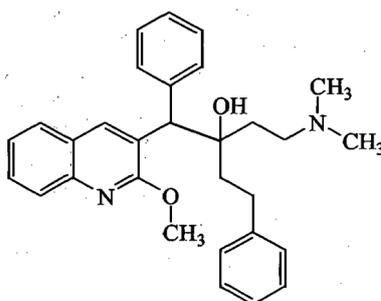


compuesto 44 (dia B)

Se añadió nBuLi 1,6 M en hexano (4,1 ml, 0,0066 mol) gota a gota a -20°C bajo flujo de N_2 a una solución de diisopropilamina (0,93 ml, 0,0066 mol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió a -70°C . Se añadió una solución del producto intermedio 38 (2,6 g, 0,0060 mol) en THF (27 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución de 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (preparada del mismo modo que se describe en J.Am.Chem.Soc., 1950, 72, 718-721) (1,7 g, 0,0084 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, se hidrolizó a -30°C con agua de hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, Rendimiento: 0,15 g de fracción 1 y 0,22 g de fracción 2. La fracción 1 se cristalizó en DIPE/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,129 g del compuesto final 43 (3,4%) (diastereoisómero A, punto de fusión: 94°C). La fracción 2 se repurificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0,1; 15-40 μm) y se cristalizó en DIPE/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. 0,059 g del compuesto final 44 (2%) (diastereoisómero B, punto de fusión: 103°C).

Ejemplo B2

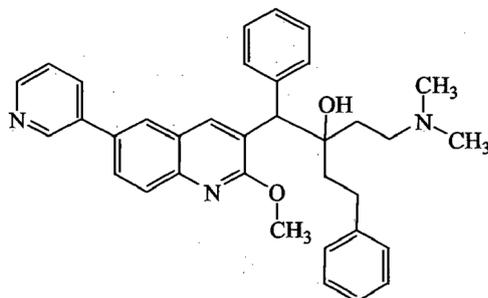
a. Preparación del compuesto 12



compuesto 12 (dia A)

Una mezcla del compuesto final 5 (preparado según B1.c) (0,282 mol) y HCOONH_4 (1,41 mol) en Pd/C (0,15 ml) y CH_3OH (3 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 30 minutos, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró sobre celita y se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se lavó con H_2O y a continuación con NaCl saturado. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,11 g del compuesto final 12 (86%) (punto de fusión: 122°C).

b. Preparación del compuesto 36

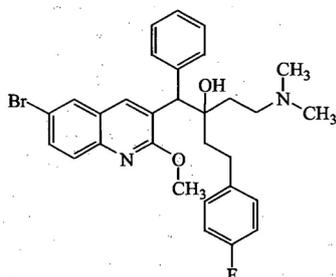


compuesto 36 (dia B)

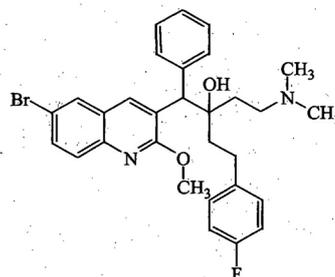
- 5 Una solución del compuesto final compuesto 15 (0,25 g, 0,00047 mol), ácido piridin-3-borónico (0,116 g, 0,00094 mol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,054 g, 0,00047 mol) en éter dimetilico de etilenglicol (13 ml) y una solución de carbonato sódico 2 M (0,94 ml) se agitó durante la noche a 80°C. A continuación, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,3 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; de 99/1/0,1 a 94/6/0,6; 15-30 μm). La fracción pura se recogió y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,024 g del compuesto final 36 (9,6%).

Ejemplo B3

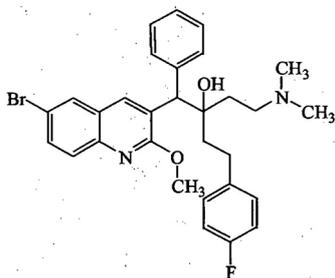
a. Preparación de los compuestos 25, 26, 27 y 28



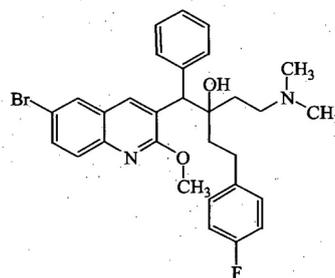
compuesto 25 (A1)



compuesto 26 (A2)



compuesto 27 (B1)

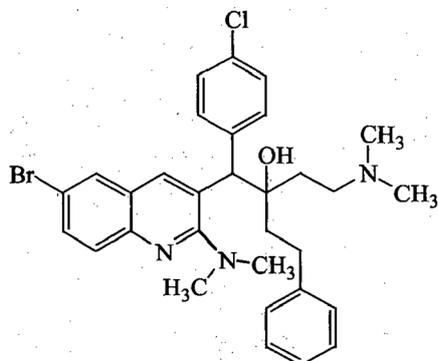


compuesto 28 (B2)

- 15 Para obtener los correspondientes enantiómeros, 0,416 g del compuesto final 49 (diastereoisómero A) se purificaron mediante cromatografía quiral SFC (ChiralPakADH 250x21mm, eluyente: CO₂/EtOH/2-propanol:85/15/0,3). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, para dar 0,13 g del compuesto final 25 (enantiómero A1) como un sólido blanco y 0,13 g del compuesto final 26 (enantiómero A2).
- 20 Para obtener los enantiómeros correspondientes, 0,655 g del compuesto final 50 (diastereoisómero B) se purificaron mediante cromatografía quiral SFC (ChiralPakADH 250x21mm, eluyente: CO₂/EtOH/2-propanol:85/15/0,3). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, para dar 0,105 g del compuesto final 27 (enantiómero B1) como un sólido blanco y 0,1 g del compuesto final 28 (enantiómero B2).

Ejemplo B4

a. Preparación del compuesto 33

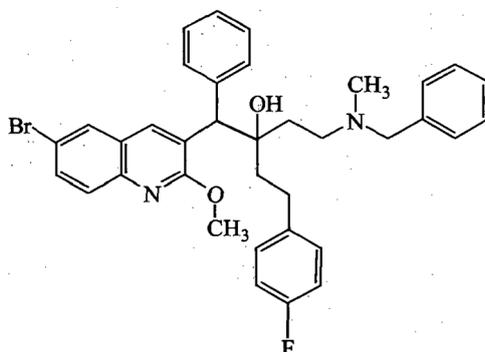


compuesto 33 (dia A)

- 5 El compuesto final 33 se preparó del mismo modo que el compuesto 21 partiendo del producto intermedio 23 y 1-(dimetilamino)-5-fenil-3-pentanona (preparada del mismo modo que se describe en J.Am.Chem.Soc., 1950, 72, 718-721). Rendimiento: 5% del compuesto final 33 (diastereoisómero A).

Ejemplo B5

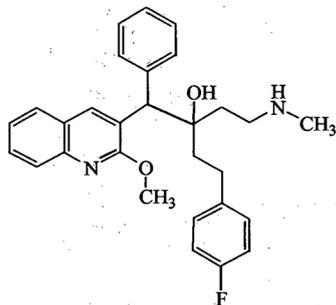
a. Preparación del compuesto 92



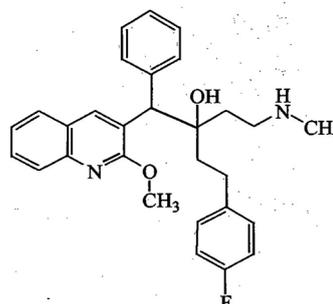
10

- Se añadió nBuLi 1,6 M en hexano (2,5 ml, 0,004 mol) lentamente a -20°C bajo flujo de N_2 a una solución de diisopropilamina (0,562 ml, 0,004 mol) en THF (9 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos y a continuación se enfrió a -70°C . Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 11 (1,1 g, 0,00334 mol) en THF (11 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora. Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 36 (1,0 g, 0,00334 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se hidrolizó a -30°C con agua de hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc; 83/17; 15-40 μm). La fracción pura se recogió y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,75 g del producto intermedio 36 (mezcla de diastereoisómeros) (36%).
- 15
- 20

b. Preparación de los compuestos 37 y 38



38 compuesto 37 (dia A)

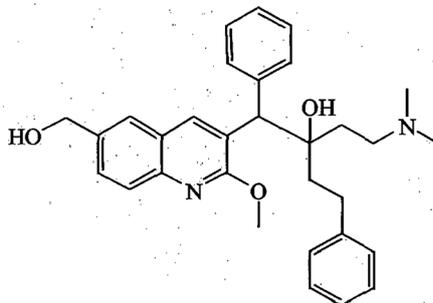


compuesto 38 (dia B)

Una mezcla del compuesto final 92 (0,45 g, 0,72 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml), formiato amónico (0,23 g, 0,0036 mol), paladio sobre carbono activado al 10% (0,45 g) en metanol (9 ml) se agitó durante 30 minutos a 80°C . A continuación, la mezcla se vertió en agua de hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,45 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: tolueno/2-propanol/ NH_4OH ; 90/10/0,5; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Las fracciones se cristalizaron separadamente en DIPE. Rendimiento: 0,102 g del compuesto final 37 (30%) (diastereoisómero A, punto de fusión: 134°C) como un sólido blanco y 0,064 g del compuesto final 38 (20%) (diastereoisómero B, punto de fusión: 138°C) como un sólido blanco.

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 58

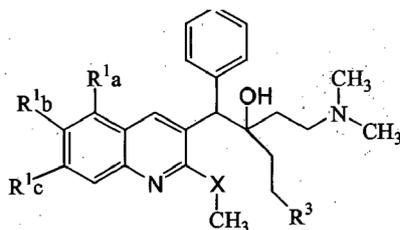


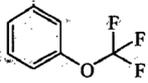
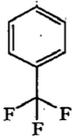
compuesto 58 (dia A)

Se añadió NaBH_4 (0,0007 mol) a 0°C a una solución del producto intermedio 39 (0,0007 mol) (preparado según el Ejemplo A15) en MeOH (6 ml) y THF (6ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,7 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2; 3,5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Esta fracción se cristalizó en DIPE/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,05 g de compuesto 58 (dia A).

Las Tablas 1 a 5 posteriores listan compuestos que se prepararon según uno de los Ejemplos anteriores (Ej. N°)

Tabla 1:

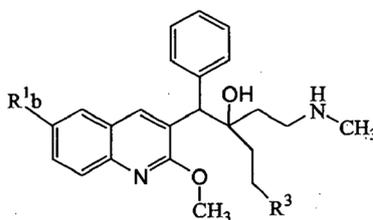


Comp. nº	Ej. nº	R ¹ _a	R ¹ _b	R ¹ _c	R ³		puntos de fusión y estereoquímica	
12	B2.a	H	H	H	fenilo	O	(A); 122°C	
13	B2.a	H	H	H	fenilo	O	(B); 162°C	
1	B1.a	H	CH ₃	H	fenilo	O	(A); 142°C	
2	B1.a	H	CH ₃	H	fenilo	O	(B); 159°C	
3	B1.b	H	OCH ₃	H	fenilo	O	(A)	
4	B1.b	H	OCH ₃	H	fenilo	O	(B)	
14	*	H	Br	H	fenilo	O	(A); 178°C	
15	*	H	Br	H	fenilo	O	(B); 146°C	
17	B1g	H	Br	H	fenilo	O	(A1)	
18	B1g	H	Br	H	fenilo	O	(A2)	
19	B1g	H	Br	H	fenilo	O	(B1)	
20	B1g	H	Br	H	fenilo	O	(B2)	
10	B1.f	H	Br	H	fenilo	S	(A); 191°C	
11	B1.f	H	Br	H	fenilo	S	(B); 179°C	
7	B1.d	H	Br	H	1-naftilo	O	(A); 206°C	
8	B1.d	H	Br	H	1-naftilo	O	(B); 160°C	
16	B1.f	H	Br	CH ₃	fenilo	O	(A); 168°C	
9	B1.e	H	Cl	H	fenilo	O	(A); 172°C	
5	B1.c	Br	H	H	fenilo	O	(A); 156°C	
6	B1.c	Br	H	H	fenilo	O	(B); 126°C	
24	B1.i	H	Br	H	4-isopropilfenilo	O	(B)	
23	B1.i	H	Br	H	4-isopropilfenilo	O	(A)	
45	B1.i	H	Br	H		O	(B)	
46	B1.i	H	Br	H		O	(B); 154°C	
47	B1.i	H	Br	H	3-fluorofenilo	O	(A); 165°C	
48	B1.i	H	Br	H	3-fluorofenilo	O	(B); 167°C	
49	B1.i	H	Br	H	4-fluorofenilo	O	(A); 148°C	
50	B1.i	H	Br	H	4-fluorofenilo	O	(B); 156°C	
27	B3.a	H	Br	H	4-fluorofenilo	O	(B1)	
28	B3.a	H	Br	H	H	4-fluorofenilo	O	(B2)

Comp. nº	Ej. nº	R ¹ _a	R ¹ _b	R ¹ _c	R ³	puntos de fusión y estereoquímica	
25	B3.a	H	Br		H	4-fluorofenilo	O (A1)
26	B3.a	H	Br		H	4-fluorofenilo	O (A2)
51	B1.i	H	Br		H	3,4-difluorofenilo	O (B); 140°C
52	B1.i	H	Br		H	4-metilfenilo	O (B); 154°C
53	B1.i	H	Br		H	4-metilfenilo	O (A); 138°C
54	B1.i	H	Br		H	2-clorofenilo	O (B); 146°C
55	B1.i	H	Br		H	4-clorofenilo	O (B); 148°C
56	B1.i	H	Br		H	4-clorofenilo	O (A); 167°C
57	B1.i	H	Br		H	3,4-diclorofenilo	O (B); 164°C
58	B6	H	HOCH ₂ --		H	fenilo	O (A)
29	B1.j	H	CH ₃		H	fenilo	S (A); 180°C
30	B1.j	H	CH ₃		H	fenilo	S (B); 120°C
59	B2.b	H	fenilo		H	fenilo	O (B)
60	B2.b	H	fenilo		H	fenilo	O (A)
61	B2.b	H			H	fenilo	O (A)
36	B2.b	H			H	fenilo	O (B)
62	B2.b	H			H	fenilo	O (B); 128°C
63	B2.b	H			H	fenilo	O (A)
64	B2.b	H			H	fenilo	O (B)

* preparado como se describe en el documento WO 2004/01146

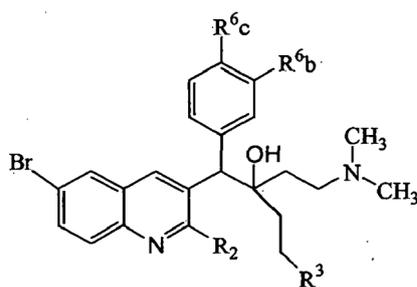
Tabla 2:

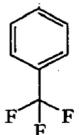
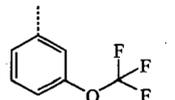


5

Comp. nº	Ej. nº	R ¹ _b	R ³	puntos de fusión y estereoquímica
37	B5.a	H	4-fluorofenilo	(A); 134°C
38	B5.a	H	4-fluorofenilo	(B); 138°C
39	B1.m	Br	4-fluorofenilo	(A); 250°C
40	B1.m	Br	4-fluorofenilo	(B); 140°C

Tabla 3:



Comp. n°.	Ej. n°	R ²	R ³	R ^{6b}	R ^{6c}	puntos de fusión y estereoquímica
65	B1.h	OCH ₃	fenilo	H	CH ₃	(A)
66	B1.h	OCH ₃	fenilo	H	CH ₃	(B); 149°C
67	B1.h	OCH ₃	fenilo	Cl	H	(A); 166°C
68	B1.h	OCH ₃	fenilo	Cl	H	(B); 154°C
69	B1.h	OCH ₃	fenilo	H	Cl	(A)
70	B1.h	OCH ₃	fenilo	H	Cl	(B); 162°C
71	B1.h	OCH ₃	fenilo	CH ₃	H	(A); 158°C
72	B1.h	OCH ₃	fenilo	CH ₃	H	(B)
73	B1-h	OCH ₃	fenilo	H	OCH ₃	(A)
74	B1.h	OCH ₃	fenilo	H	OCH ₃	(B); 151°C
75	B1.h	OCH ₃	4-clorofenilo	H	Cl	(A); 190°C
76	B1.h	OCH ₃	4-clorofenilo	H	Cl	(B); 174°C
77	B1.h	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	Cl	(A); 174°C
78	B1.h	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	Cl	(B); 172°C
79	B1.h	OCH ₃	4-fluorofenilo	H	Cl	(A)
80	B1.h	OCH ₃	4-fluorofenilo	Cl	H	(A); 169°C
81	B1.h	OCH ₃	4-fluorofenilo	Cl	H	(B); 158°C
82	B1.h	OCH ₃	4-fluorofenilo	CH ₃	H	(A); 138°C
83	B1.h	OCH ₃	4-fluorofenilo	CH ₃	H	(B); 144°C
84	B1.h	OCH ₃	4-fluorofenilo	H	OCH ₃	(A); 156°C
85	B1.h	OCH ₃	4-fluorofenilo	H	OCH ₃	(B); 172°C
86	B1.h	OCH ₃	4-metilfenilo	H	Cl	(A)
87	B1.h	OCH ₃	4-metilfenilo	H	Cl	(B); 180°C
88	B1.h	OCH ₃	2-metoxifenilo	H	Cl	(B)
22	B1.h	OCH ₃	4-metoxifenilo	H	Cl	(B); 160°C
21	B1.h	OCH ₃	4-metoxifenilo	H	Cl	(A); 142°C
89	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(B); 140°C
90	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(A); 161°C

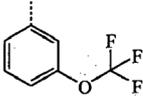
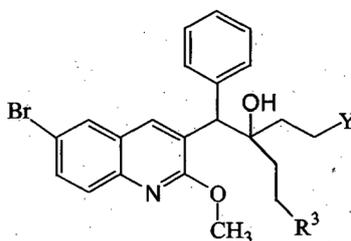
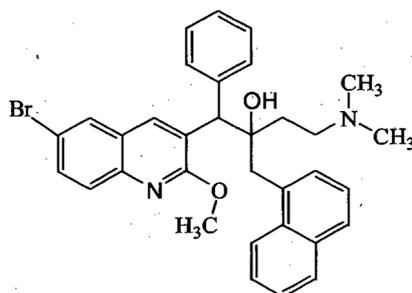
Comp. n°.	Ej. n°	R ²	R ³	R ⁶ _b	R ⁶ _c	puntos de fusión y estereoquímica
91	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(B)
43	B1.o	2-(2-etoxi-etoxi)etoxi	fenilo	H	H	(A); 94°C
44	B1.o	2-(2-etoxi-etoxi)etoxi	fenilo	H	H	(B); 103°C
31	B1.k	SCH ₃	fenilo	H	Cl	
32	B1.k	SCH ₃	fenilo	H	Cl	(B); 222°C
33	B4.a	N(CH ₃) ₂	fenilo	H	Cl	(A)

Tabla 4:



Comp. n°	Ej. n°	R ³	Y	puntos de fusión y estereoquímica
34	B1,1	4-fluorofenilo		(A); 140°C
35	B1,1	4-fluorofenilo		(B); 179°C
92	B5.a	4-fluorofenilo	-N(CH ₃)(CH ₂ -C ₆ H ₅)	

5 Tabla 5:



Comp. n°	Ej. n°	puntos de fusión y estereoquímica
41	B1.n	(A); 112°C
42	B1.n	(B); 124°C

Parte analítica

Resultados de LCMS

Procedimiento general

5 El gradiente de HPLC se suministró mediante un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que consistía en una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador y un detector de DAD. El flujo procedente de la columna se derivó al detector de MS. Los detectores de MS se configuraron con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C en el LCT (espectrómetro de masas de pulverización de tiempo de vuelo Z de Waters) y 3,15 kV y 110°C en el ZQ (espectrómetro de masas de pulverización Z cuadrupolar simple de Waters). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

15 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Kromasil C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato amónico 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; fase móvil C: 0,2% de ácido fórmico + 99,8% de agua ultrapura) para ejecutar una condición de gradiente de 30% de A, 40% de B y 30% de C (mantenida durante 1 minuto) hasta 100% de B en 4 minutos, 100% de B durante 5 minutos y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 5 µl.

20 El voltaje del cono era 20 V durante el modo de ionización positivo. Los espectros de masas se adquirieron al barrer de 100 a 900 en 0,8 segundos usando un retardo entre barridos de 0,08 segundos.

Método 2

25 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal inicial de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 25% de acetato amónico 6,5 mM + 50% de acetonitrilo + 25% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 100% de A (mantenida durante 1 minuto) hasta 100% de B en 4 minutos, mantenido a 100% de B a un caudal de 1,2 ml/min durante 4 minutos y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 3 minutos). Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron al barrer de 100 a 1.000 en 0,4 segundos usando un retardo entre barridos de 0,3 segundos.

30 Método 3

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

Método 4

40 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal inicial de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% de acetato amónico 6,5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 100% de A (mantenida durante 1 minuto) hasta 100% de B en 4 minutos, mantenido a 100% de B a un caudal de 1,2 ml/min. durante 4 minutos y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron barriendo de 100 a 1.000 en 0,4 segundos usando un retardo entre barridos de 0,3 segundos.

Tabla 6 : Resultados de LCMS (tiempo de retención Rt (minutos) y peso molecular como el MH⁺

Comp. N°	Rt	MH ⁺	Método LCMS
3	5,34	485	1
4	5,43	485	1
17	6	533	3
18	6,04	533	3
19	6,07	533	3
20	6,06	533	3
24	5,5	575	4
23	5,43	575	4
45	5,23	617	4
27	4,98	551	4
28	4,98	551	4
25	4,97	551	4
26	4,97	551	4
58	4,57	485	1
59	6,5	531	1
60	6,56	531	1
61	5,13	532	1
36	4,37	532	1
63	6,38	537	1
64	6,37	537	1
65	3,55	547	2
69	4,05	567	2
72	5,15	547	4
73	5,93	563	1
79	5,23	585	4
86	5,33	581	4
88	5,23	597	4
91	5,6	651	4
31	5,42	583	4
33	5,13	580	4

Rotación óptica

5 La rotación óptica se midió usando un polarímetro. $[\alpha]_D^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda de la línea D del sodio (589 nm) a una temperatura de 20°C. La Tabla 7 lista los valores de rotación óptica obtenidos, la concentración y el disolvente usado para medir la rotación óptica.

Tabla 7

Comp. N°	$[\alpha]_D^{20}$	concentración	disolvente
17	+141,82°	0,483% p/v	DMF
18	-140,28°	0,494% p/v	DMF
19	+154,08°	0,392% p/v	DMF

Comp. N°	$[\alpha]_D^{20}$	concentración	disolvente
20	-139,21°	0,4195% p/v	DMF
27	+135,71°	0,532% p/v	DMF
26	-143,38°	0,521% p/v	DMF
25	+142,9°	0,536% p/v	DMF
28	-141,23°	0,519% p/v	DMF

Ejemplos farmacológicos

Preparación de suspensiones bacterianas para probar la sensibilidad

- 5 Las bacterias usadas en este estudio se cultivaron durante la noche en matraces que contenían 100 ml de caldo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson - n° cat. 275730) en agua desionizada estéril, con agitación, a 37°C. Las soluciones madre (0,5 ml/tubo) se almacenaron a -70 °C hasta el uso. Las valoraciones de las bacterias se realizaron en placas de microvaloración y se determinaron las unidades formadoras de colonias (CFU). En general, se usó un nivel de inóculo de aproximadamente 100 CFU para la prueba de la sensibilidad.

Prueba de sensibilidad antibacteriana: determinación de IC₉₀

10 Ensayo en placas de microvaloración

- 15 Placas de microvaloración de plástico de 96 pocillos estériles de fondo plano se cargaron con 180 µl de agua desionizada estéril, complementada con 0,25% de BSA. Posteriormente, soluciones madre (7,8 x concentración de prueba final) de los compuestos se añadieron en volúmenes de 45 µl en la columna 2. Se realizaron diluciones quíntuples en serie (45 µl en 180 µl) directamente en las placas de microvaloración desde la columna 2 hasta alcanzar la columna 11. Se incluyeron en cada placa de microvaloración muestras de control no tratadas con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo. Dependiendo del tipo de bacteria, aproximadamente de 10 a 60 CFU por pocillo de inóculo bacteriano (100 TCID₅₀), en un volumen de 100 µl en 2,8x medio de caldo de Mueller-Hinton, se añadieron a las filas A a H, excepto la columna 12. El mismo volumen de medio de caldo sin inóculo se añadió a la columna 12 en la fila A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 24 horas bajo una atmósfera normal (incubadora con válvula abierta al aire y ventilación continua). Al final de la incubación, un día después de la inoculación, el crecimiento bacteriano se cuantificó fluorimétricamente. Por lo tanto, se añadió resazurina (0,6 mg/ml) en un volumen de 20 µl a todos los pocillos 3 horas después de la inoculación, y las placas se reincubaron durante la noche. Un cambio en el color de azul a rosa indicaba el crecimiento de bacterias.

- 25 La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por ordenador (Cytofluor Biosearch) a una longitud de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. El % de inhibición del crecimiento alcanzado por los compuestos se calculó según métodos estándar. La IC₉₀ (expresada en µg/ml) se definió como la concentración inhibidora al 90% durante el crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la Tabla 8 posteriormente.

30 Método de dilución en agar

Los valores de MIC₉₉ (la concentración mínima para obtener 99% de inhibición del crecimiento bacteriano) se pueden determinar al realizar el método de dilución en agar estándar según los estándares de NCCLS *, en donde el medio usado incluye agar de Mueller-Hinton.

- 35 * Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: estándar aprobado - sexta edición

Ensayos de destrucción con el tiempo

- 40 La actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos se puede determinar en un ensayo de destrucción con el tiempo usando el método de microdilución con caldo*. En un ensayo de destrucción con el tiempo sobre *Staphylococcus aureus* y *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA), el inóculo de partida de *S. aureus* y MRSA es 10⁶ CFU / ml en caldo de Muller Hinton. Los compuestos antibacterianos se usaron a la concentración de 0,1 a 10 veces la MIC (es decir IC₉₀ según se determina en el ensayo en placas de microvaloración). Los pocillos que no reciben agente antibacteriano constituyen el control de crecimiento del cultivo. Las placas que contenían el microorganismo y los compuestos de prueba se incuban a 37 °C. Después de 0, 4, 24 y 48 h de incubación, se retiran muestras para

la determinación de recuentos viables mediante dilución en serie (de 10^{-1} a 10^{-6}) en PBS estéril y sembrando (200 μ l) en agar de Mueller Hinton. Las placas se incuban a 37°C durante 24 horas y se determinó el número de colonias. Se pueden construir curvas de destrucción al representar el \log_{10} CFU por ml frente al tiempo. Un efecto bactericida se define comúnmente como la disminución de 3-log_{10} en el número de CFU por ml en comparación con el inóculo no tratado. El efecto de acumulación potencial de los fármacos se elimina mediante diluciones en serie y recuento de las colonias a la dilución más alta usada durante la siembra. No se observa efecto de acumulación a la dilución de 10^{-2} usada durante la siembra. Esto da como resultado un límite de detección 5×10^2 CFU / ml o $<2,7 \log$ CFU/ml.

- 5
- 10 * Zurenko,G.E. y cols. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996).

Determinación de niveles de ATP celulares

A fin de analizar el cambio en la concentración de ATP celular total (usando un ATP bioluminascence Kit, Roche), se llevaron a cabo ensayos al hacer crecer un cultivo de solución madre de *S. aureus* (ATCC29213) en matraces de Mueller Hinton de 100 ml e incubar en una incubadora agitadora durante 24 h a 37°C (300 rpm). Mídase la OD₄₀₅ nm y calcúlense las CFU/ml. Dilúyanse los cultivos hasta 1×10^6 CFU/ml (concentración final para la medida de ATP: 1×10^5 CFU/100 μ l por pocillo) y añádase compuesto de prueba a de 0,1 a 10 veces la MIC (es decir IC₉₀ según se determina en el ensayo en placas de microvaloración). Incúbense estos tubos durante 0, 30 y 60 minutos a 300 rpm y 37°C. Úsense 0,6 ml de suspensión bacteriana desde los tubos con tapón a presión y añádanse a nuevos tubos de Eppendorf de 2 ml. Añádanse 0,6 ml de reactivo de lisis celular (estuche de Roche), sométase a turbulencia a máxima velocidad e incúbese durante 5 minutos a temperatura ambiente. Enfríese sobre hielo. Déjese calentar el luminómetro hasta 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems con inyector). Cárguese una columna (= 6 pocillos) con 100 μ l de la misma muestra. Añádanse 100 μ l de reactivo de luciferasa a cada pocillo usando el sistema de inyección. Mídase la luminiscencia durante 1 s.

25 Tabla 8 : Valores de IC₉₀ (μ g/ml) determinados según el ensayo en placas de microvaloración.

Comp. N°	IC ₉₀ μ g/ml										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
17							4,8			8,5	
18			10,6		10,6		2,1	8,5		8,5	
19			1,7		1,7		2,1	1,7		8,5	
20			1,7		1,7		1,1	1,7		8,5	
8			1,9	1,9	2,3		11,6	1,9		1,9	1,9
15	10,6		4,8	2,1	4,8		7,5	4,2	4,8	4,8	10,6
12							9,1			10,2	
1			37,2		18,7		1,9	7,4		9,4	
2			37,2		37,2		1,9	37,2		7,4	
3			9,7		9,7		3,4	9,7		12,2	
4							9,7			10,9	
14	13,4		9,5	10,6	9,5		42,4	10,6	11,9	13,4	13,4
6							1,7			8,5	
16			10,9		2,2		2,2	2,2		19,4	
10							9,8			13,8	
11			43,7		43,7		3,9	8,7		11,0	
13							4,1			36,1	
5			53,4		53,4		4,8	42,4		23,8	
7							46,4			52,0	
9							1,7			24,5	
39							0,3			1,7	

ES 2 606 772 T3

Comp. N°	IC ₉₀ µg/ml										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
37							0,3			2,9	
38							0,3			1,5	
55							0,3			1,8	
40							0,3			1,5	
24							0,3			2,6	
23							0,3			16,2	
91							0,3			32,7	
22			9,5		1,9		0,4	1,9		1,9	
45			2,2		0,7		0,4	2,0		2,5	
76							0,4			2,1	
31			58,4		9,3		0,4	1,9		58,4	
50	9,8		1,7	8,7	1,7		0,4	1,7		1,7	8,7
69			1,8		1,8		0,5	4,0		1,8	12,7
83			9,0		4,0		0,5	1,8		1,8	
88			37,7		2,1		0,5	1,9		9,5	
46			1,9		1,9		0,5	1,9		1,9	
81			9,3		1,9		0,6	1,9		1,9	
68			56,8		11,3		0,7	56,8		2,3	
65			1,7		1,7		0,8	1,7		3,9	10,9
66			9,7		43,5		0,8	1,7		1,7	12,3
33			1,8		1,8		0,8	1,5		1,8	
77			3,7		1,9		0,8	1,9		1,9	
52			1,7		1,7		1,4	1,7		6,9	
28			3,9		3,9		0,9	3,9		1,7	
78			9,3		1,9		1,5	1,9		7,4	
71			54,8		54,8		1,7	43,5		2,2	
25							1,7			7,8	
73			8,9		8,0		1,8	4,0		7,1	
57							0,5			6,0	
74			1,8		1,8		1,8	1,8		1,8	12,6
56							5,7			9,0	
70			56,8		45,1		1,8	45,1		1,8	12,7
80			8,3		1,9		1,9	3,3		9,3	
61							7,5				
36			42,2		42,2		1,7	16,8		1,7	
53			6,9		3,9		1,7	1,7		1,7	13,8
26			1,7		1,7		2,0	1,7		4,4	
27							2,0			1,7	
84			58,2		46,2		2,1	46,2		4,6	

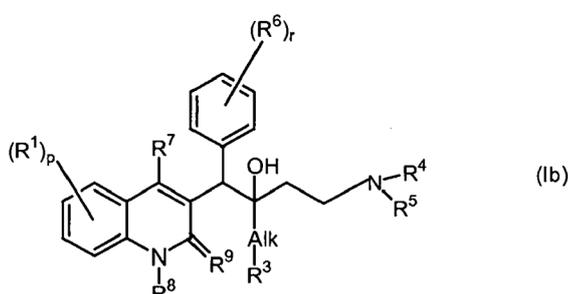
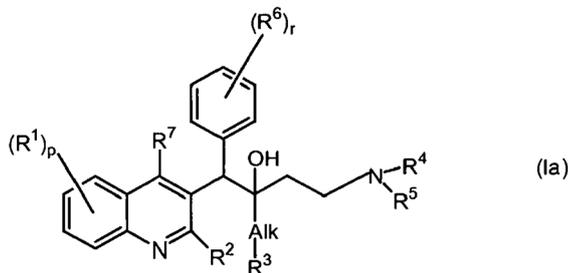
ES 2 606 772 T3

Comp. N°	IC ₉₀ µg/ml										
	BSU 43639	EFA 14506	EFA 29212	LMO 49594	PAE 27853	SMU 33402	SPN 6305	SPY 8668	STA 25923	STA 29213	STA RMETH
85							2,1			4,1	
86							2,1			41,2	
32							2,1			9,3	
21			1,9		1,9		2,1	1,9		1,9	
63			19,0		8,5		2,1	21,4		10,7	
72			43,5		43,5		2,2	43,5		1,7	
48			43,8		43,8		2,2	43,8	43,8	1,7	
82			1,8		1,8		2,3	1,8		1,8	
43			10,1		10,1		2,3	10,1		10,1	
67			56,8		56,8		2,3	56,8		2,3	
89							2,3			22,6	
87			11,6		9,2		2,3	5,2		9,2	
79			58,6		46,5		2,3	46,5		9,3	
90							2,6			16,4	
75							3,4			3,0	
35			59,2		59,2		3,7	9,4		59,2	
44			10,1		4,5		4,5	8,0		22,6	
58							8,6			8,6	
47							8,7			43,8	
34							9,4			59,2	
62							10,4			8,3	
60							10,6			53,1	
59							10,6			42,2	
64							10,7			42,6	
29							7,7			48,5	
30							1,9			7,7	
54			4,5		2,0		2,3	2,0		10,1	
41							2,3			57,0	
42			22,7		10,1		2,3	4,5		9,0	
51			10,1		9,0		0,4	5,7		1,8	11,4
49			43,8		43,8		2,2	43,8		11,0	

5 BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 25923 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH significa *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA) (un aislado clínico de the University of Antwerp).
ATCC significa American type tissue culture.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana provocada por *Staphylococci*, *Enterococci* o *Streptococci*, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)

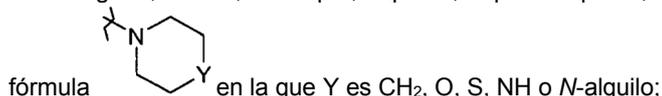


una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo, en donde

10 R¹ es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

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

R² es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono o di(alquil)amino o un radical de



15 R³ es Ar o Het;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; o

20 R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, morfolinilo y tiorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo o pirimidinilo;

R⁶ es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

dos radicales R⁶ inmediatos se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

25 r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5;

R⁷ es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

R⁹ es oxo; o

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

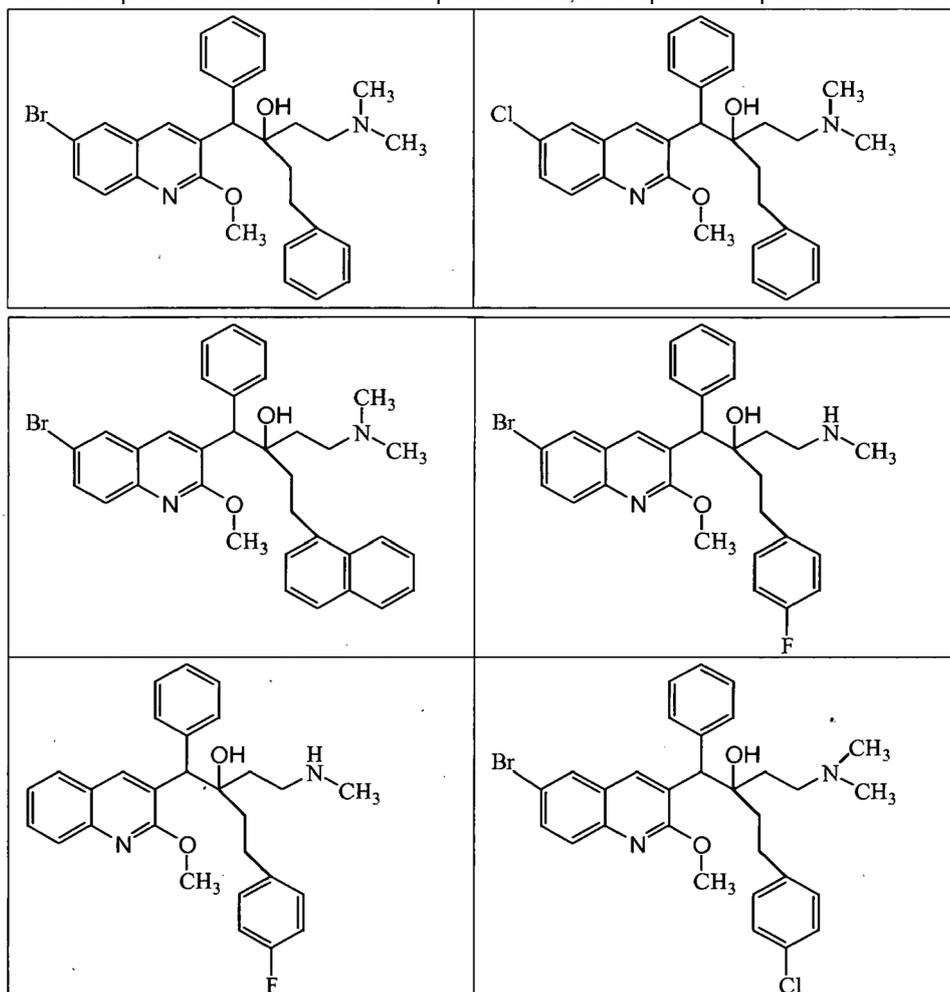
- 5 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi u oxo;
- Alk es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 10 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo y tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;
- 15 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracnino y piridacnino; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo de halo, hidroxilo, alquilo, alquiloxi y Ar-carbonilo;
- halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo; y
- 20 haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo.
- 25 2. Uso según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno, halo, alquilo, alquiloxi, Ar o Het.
3. Uso según la reivindicación 2, en el que R¹ es hidrógeno, halo, alquilo o alquiloxi.
- 30 4. Uso según la reivindicación 3, en el que R¹ es hidrógeno o halo.
5. Uso según la reivindicación 4, en el que R¹ es halo.
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que p es igual a 1.
- 35 7. Uso según la reivindicación 6, en el que el sustituyente R¹ está situado en la posición 6 del anillo de quinolina.
8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² es alquiloxi, alquiltio, mono- o di(alquil)amino o alquiloalquiloxi.
- 40 9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² es hidrógeno, alquiloxi o alquiltio.
10. Uso según la reivindicación 8 o 9, en el que R² es alquiloxi C₁₋₄.
- 45 11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ es Ar.
12. Uso según la reivindicación 11, en el que R³ es naftilo o fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo.
13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄.
- 50 14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁶ es hidrógeno.
15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁷ es hidrógeno.
- 55 16. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Alk es metileno o etileno.
17. Uso según la reivindicación 16, en el que Alk es etileno.

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

5 19. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia) en la que R¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, Ar o Het; p = 1 o 2; R² es alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, mono- o di(alquil(C₁₋₄))amino, alquiloxi(C₁₋₄)-alquiloxi(C₁₋₄); R³ es naftilo o fenilo opcionalmente sustituido; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un piperidinilo; R⁶ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄; r es igual a 1; R⁷ es hidrógeno; Alk es metileno o etileno.

20. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la infección bacteriana es una infección con una bacteria grampositiva.

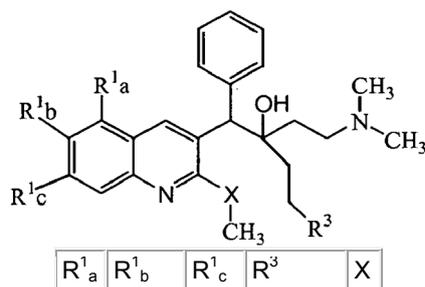
15 21. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto se selecciona de



una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de N-óxido del mismo.

20

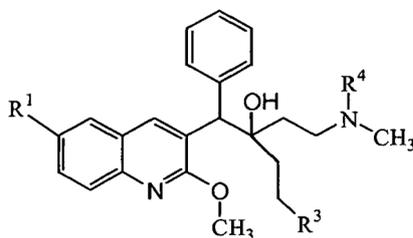
22. Un compuesto seleccionado de



R ¹ _a	R ¹ _b	R ¹ _c	R ³	X
H	H	H	fenilo	O
H	CH ₃	H	fenilo	O
H	OCH ₃	H	fenilo	O
H	Br	H	fenilo	S
H	Br	H	1-naftilo	O
H	Br	CH ₃	fenilo	O
H	Cl	H	fenilo	O
Br	H	H	fenilo	O

una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

- 5 23. Un compuesto seleccionado de

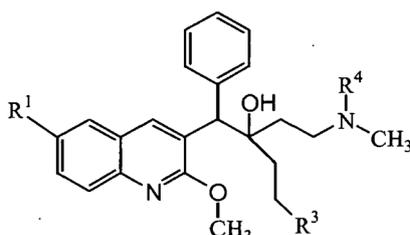


R ¹	R ³	R ⁴
Br	4-fluorofenilo	H
H	4-fluorofenilo	H
Br	4-clorofenilo	CH ₃

una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

10

24. Un compuesto seleccionado de



R ¹	R ³	R ⁴	estereoquímica
Br	4-fluorofenilo	H	(A)
Br	4-fluorofenilo	H	(B)
H	4-fluorofenilo	H	(A)
H	4-fluorofenilo	H	(B)
Br	4-clorofenilo	CH ₃	(B)

15

una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma tautómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo, en el que la forma estereoquímicamente isómera que se aislaba en primer lugar se denomina "A" y la segunda "B".

- 20 25. Una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o

más de otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, en donde la combinación es para el uso en el tratamiento de una infección bacteriana provocada por *Staphylococci*, *Enterococci* o *Streptococci*.

5 26. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, en donde la composición es para el uso en el tratamiento de una infección bacteriana provocada por *Staphylococci*, *Enterococci* o *Streptococci*.

10 27. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para el uso en el tratamiento de una infección bacteriana provocada por *Staphylococci*, *Enterococci* o *Streptococci*.

15 28. Un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana provocada por *Staphylococci*, *Enterococci* o *Streptococci*.

20 29. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, combinación según la reivindicación 25, composición según la reivindicación 26, compuesto según la reivindicación 27 o producto según la reivindicación 28, en donde la infección bacteriana es una infección con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos negativos a coagulasa resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina o *Enterococcus faecium* multirresistente.

25 30. Uso, combinación, composición, compuesto o producto según la reivindicación 29, en donde la infección bacteriana es una infección con *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*.

30 31. Uso, combinación, composición, compuesto o producto según la reivindicación 30, en donde la infección bacteriana es una infección con *Staphylococcus aureus* (MRSA).