

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 999**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2008 PCT/GB2008/001694**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2008 WO08142384**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2008 E 08750626 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2182950**

54 Título: **Uso de compuestos de 4-(pirrolidin-1-il)quinolina para eliminar microorganismos clínicamente latentes**

30 Prioridad:

**17.05.2007 GB 0709489**  
**25.04.2008 GB 0807591**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.10.2017**

73 Titular/es:

**HELPERBY THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)**  
**66 Lincoln's Inn Fields**  
**London WC2A 3LH, GB**

72 Inventor/es:

**BESWICK, MANDY, CHRISTINE;**  
**CRAMP, SUSAN, MARY;**  
**HU, YANMIN;**  
**PALLIN, THOMAS, DAVID;**  
**DYKE, HAZEL, JOAN y**  
**COATES, ANTHONY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 637 999 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

Uso de compuestos de 4-(pirrolidin-1-il)quinolina para eliminar microorganismos clínicamente latentes

5 La invención se refiere al uso de compuestos basados en el sistema de anillos de 4-(pirrolidin-1-il)quinolina para tratar una infección microbiana, así como, entre otros, los compuestos en sí mismos.

10 Antes de la introducción de los antibióticos, los pacientes que padecían infecciones bacterianas agudas (por ejemplo tuberculosis o neumonía) tenían pocas posibilidades de supervivencia. Por ejemplo, la mortalidad de la tuberculosis era aproximadamente un 50 %.

15 Aunque la introducción de agentes antibacterianos en los años 1940 y 1950 cambió rápidamente este panorama, las bacterias han respondido desarrollando progresivamente resistencia a los antibióticos usados habitualmente. En la actualidad, cada país en el mundo tiene bacterias resistentes a antibióticos. De hecho, más de un 70 % de las bacterias que dan lugar a infecciones adquiridas en hospitales en los Estados Unidos resisten al menos uno de los agentes antimicrobianos principales que se usan habitualmente para combatir infecciones (véase Nature Reviews, Drug Discovery 1, 895-910 (2002)).

20 Una forma de abordar el problema creciente de las bacterias resistentes es el desarrollo de nuevas clases de agentes antimicrobianos. Sin embargo, hasta la introducción de linezolid en 2000, no había habido ninguna clase de antibiótico comercializado en 37 años. Además, incluso el desarrollo de nuevas clases de antibióticos proporciona solo una solución temporal, y de hecho ya existen informes de resistencia de ciertas bacterias al linezolid (véanse Lancet 357, 1179 (2001) y Lancet 358, 207-208 (2001)).

25 Con el fin de desarrollar soluciones a más largo plazo para el problema de la resistencia bacteriana, es evidente que se requieren enfoques alternativos. Uno de tales enfoques alternativos es minimizar, tanto como sea posible, las oportunidades que se dan a las bacterias para desarrollar resistencia a antibióticos importantes.

30 Por lo tanto, se pueden adoptar estrategias que incluyan limitar el uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones no agudas, así como controlar los antibióticos que se administran a los animales con el fin de estimular el crecimiento.

35 Sin embargo, con el fin de abordar el problema de forma más eficaz, es necesario adquirir la comprensión de los mecanismos reales mediante los cuales las bacterias generan resistencia a los agentes antibióticos. Para hacer esto se requiere, en primer lugar, la consideración de la forma en que trabajan los agentes antibióticos actuales para eliminar las bacterias.

40 Los agentes antimicrobianos fijan como diana componentes esenciales del metabolismo bacteriano. Por ejemplo, las  $\beta$ -lactamas (por ejemplo, penicilinas y cefalosporinas) inhiben la síntesis de la pared celular, mientras que otros agentes inhiben una amplia diversidad de dianas, tales como ADN girasa (quinolonas) y síntesis de proteínas (por ejemplo macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas y oxazolidinonas). La diversidad de organismos frente a los que son eficaces los agentes antimicrobianos varía dependiendo de los organismos que dependen principalmente de la etapa o etapas metabólicas que se inhiben. Además, el efecto en las bacterias puede variar desde una mera inhibición del crecimiento (es decir, un efecto bacteriostático, como se observa en agentes tales como las tetraciclinas) hasta la eliminación total (es decir, un efecto bactericida como se observa, por ejemplo, en la penicilina).

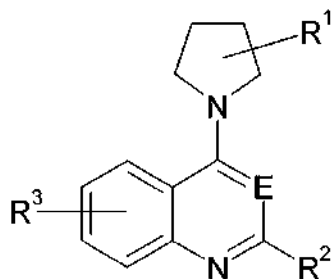
50 Las bacterias han crecido en la Tierra durante más de 3 mil millones de años y, en ese tiempo, han necesitado responder a un gran número de factores de estrés ambiental. Por lo tanto, quizá no sea sorprendente que las bacterias hayan desarrollado una diversidad aparentemente interminable de mecanismos mediante los cuales pueden responder a los factores de estrés metabólicos que les imponen los agentes antibióticos. De hecho, los mecanismos mediante los cuales las bacterias pueden generar resistencia incluyen estrategias tan diversas como inactivación del fármaco, modificación del sitio de acción, modificación de la permeabilidad de la pared celular, sobreproducción de la enzima diana y derivación de las etapas inhibidas.

55 No obstante, se ha observado que la tasa a la que surge la resistencia frente a un agente particular varía ampliamente dependiendo de factores tales como el mecanismo de acción del agente, si el modo de eliminación del agente depende del tiempo o la concentración, la potencia frente a la población de bacterias y la magnitud y duración de la concentración en suero disponible.

60 Se ha propuesto (véase Science 264, 388-393 (1994)) que los agentes que fijan como diana enzimas individuales (por ejemplo, rifampicina) son los más propensos al desarrollo de resistencia. Además, cuanto más tiempo están en contacto con las bacterias niveles subóptimos del agente antimicrobiano, más probable es la aparición de resistencia.

65

- Además, se conoce que numerosas infecciones bacterianas incluyen subpoblaciones de bacterias que son fenotípicamente resistentes a los antimicrobianos (véase, J. Antimicrob. Chemother. 4, 395-404 (1988); J. Med. Microbiol. 38, 197-202 (1993); J. Bacteriol. 182, 1794-1801 (2000); *ibid.* 182, 6358-6365 (2000); *ibid.* 183, 6746-6751 (2001); FEMS Microbiol. Lett. 202, 59-65 (2001); y Trends in Microbiology 13, 34-40 (2005)). Estas parecen ser  
5 varios tipos de tales bacterias fenotípicamente resistentes incluyendo bacterias persistentes en fase estacionaria, así como aquellas en las profundidades de biopelículas. Sin embargo, cada uno de estos tipos se caracteriza por su baja tasa de crecimiento (en comparación con las bacterias de fase logarítmica en las mismas condiciones). La privación nutricional y las altas densidades celulares también son características comunes de tales bacterias.
- 10 Aunque resistentes a los agentes antimicrobianos en sus estados de crecimiento lento, las bacterias fenotípicamente resistentes difieren de las que son genotípicamente resistentes en que recuperan su susceptibilidad a los antimicrobianos cuando vuelven a su estado de crecimiento rápido (por ejemplo, cuando los nutrientes se hacen más fácilmente disponibles para ellas).
- 15 La presencia de bacterias fenotípicamente resistentes en una infección conduce a la necesidad de cursos prolongados de agentes antimicrobianos, que comprenden múltiples dosis. Esto es debido a que las bacterias resistentes que se multiplican lentamente proporcionan una reserva de organismos "latentes" que se pueden convertir a un estado de crecimiento rápido cuando las condiciones lo permitan (reiniciando de ese modo de forma eficaz la infección). Las dosis múltiples a lo largo del tiempo se enfrentan a este problema eliminando gradualmente  
20 las bacterias "latentes" que se convierten a la forma "activa".
- Sin embargo, enfrentarse a las bacterias "latentes" mediante la administración de cursos prolongados de antimicrobianos presenta sus propios problemas. Es decir, la exposición prolongada de bacterias a concentraciones subóptimas de agentes antimicrobianos puede conducir a la aparición de bacterias genotípicamente resistentes, que  
25 a continuación se pueden multiplicar rápidamente en presencia de concentraciones incluso elevadas del antimicrobiano.
- Es más probable que los cursos prolongados de antimicrobianos estimulen la aparición de resistencia genotípica que los cursos más cortos basándose en que las bacterias que no se multiplican tenderán a sobrevivir y, de forma interesante, probablemente tengan una mejor capacidad de mutación a la resistencia (véanse, por ejemplo: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 11736-11740 (1995); J. Bacteriol. 179, 6688-6691 (1997); y Antimicrob. Agents Chemother. 44, 1771-1777 (2000)). Por ejemplo, la bacteria *E. coli* sin división muta continuamente a resistencia al ciprofloxacino durante una exposición de siete días al agente. De ese modo, las bacterias "latentes" serían una de las fuentes de  
30 bacterias genotípicamente resistentes.
- A la luz de lo expuesto anteriormente, se debería seleccionar un nuevo enfoque para combatir el problema de la resistencia bacteriana y desarrollar agentes antimicrobianos basándose en su capacidad para eliminar microorganismos "latentes". La producción de tales agentes permitiría, entre otras cosas, el acortamiento de los regímenes de quimioterapia en el tratamiento de infecciones microbianas, reduciendo de este modo la frecuencia con que la resistencia genotípica surge en los microorganismos.  
35
- Ciertos compuestos que contienen la estructura principal de 4-(pirrolidin-1-il)quinolina se desvelan en: el documento WO 92/17452; el documento WO 98/05644; el documento WO 02/094789 y el documento WO 2006/070284. Ninguno de estos documentos desvela que los compuestos basados en el sistema de anillos de 4-(pirrolidin-1-il)quinolina elimine clínicamente los microorganismos latentes.  
40
- Se desvelan compuestos adicionales que contienen la estructura principal de 4-(pirrolidin-1-il)quinolina en: el documento US 2006/217377 y el documento WO 2006/071875. Estos documentos desvelan compuestos basados en el sistema de anillos de 4-(pirrolidin-1-il)quinolina solo para su uso como inhibidores de los canales de iones (de potasio o de sodio) abiertos por voltaje o como antagonistas de receptores de quimiocinas.  
45
- La actividad contra parásitos de la malaria para ciertos compuestos de (2,4-dipirrolidin-1-il)quinazolina 6-sustituida se menciona en Yao Xue Xue Bao 827-834 (1982).
- 55 El documento US-B1-7 074 801 desvela el compuesto 6-bromo-4-(3S,4S)-3,4-dimetoxitetrahidro-1H-1-pirrolil]quinolona y derivados de los mismos y su actividad inhibidora sobre la activación de STAT6.
- Los inventores han descubierto, sorprendentemente, que ciertas 4-(pirrolidin-1-il)quinolinas pueden usarse para tratar infecciones microbianas.  
60
- De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar una infección microbiana, en el que el compuesto de fórmula I se representa por,



aquellas en los que:

- 5 (1) E representa CH;  
 (2) R<sup>1</sup> representa -X-R<sup>4a</sup> un sustituyente en la posición 3 del anillo de pirrolidinilo;  
 (3) X representa un enlace directo o -N(H)-;  
 (4) R<sup>4a</sup> representa;
- 10 (a) alquilo C<sub>1-2</sub>, grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y OR<sup>10a</sup>), o  
 (b) fenilo (último grupo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y OR<sup>10a</sup>);
- 15 (5) R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>;  
 (6) R<sup>3</sup> representa un sustituyente en el anillo de benceno condensado en la posición 6 del sistema de anillos de quinolina, seleccionado entre;
- 20 (a) halo (por ejemplo cloro),  
 (b) OR<sup>8a</sup>  
 (c) N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8f</sup>,  
 (d) N(H)(R<sup>8h</sup>),  
 (e) -N(H)C(O)R<sup>8i</sup>, C(O)N(H)R<sup>8i</sup> o  
 (f) Het<sup>6</sup>;
- 25 (7) R<sup>8a</sup> a R<sup>8i</sup> representan independientemente, en cada aparición,
- 30 (a) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, alquilo C<sub>1-2</sub>, metoxi, etoxi y S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-2</sub>)) o Het<sup>7</sup>,  
 (b) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, alquilo C<sub>1-2</sub>, metoxi, etoxi y S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-2</sub>)) o  
 (e) Het<sup>9</sup>;
- 35 (8) R<sup>10a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 (9) Het<sup>6</sup> representa un grupo heterocíclico, totalmente saturado, de 5 o 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno (átomo que forma el punto de unión del grupo Het<sup>6</sup> al resto de la molécula) y, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, metilo y =O;
- 40 (10) Het<sup>7</sup> a Het<sup>9</sup> representan independientemente grupos heterocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN y alquilo C<sub>1-2</sub>.

Para evitar la duda, cada sustituyente -X-R<sup>4a</sup> está unido al anillo de pirrolidinilo a través del resto X.

45 Cuando se usa en el presente documento, la expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" incluye referencias a:

- 50 (a) sales farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases (por ejemplo sales de adición de ácido); y/o  
 (b) solvatos (por ejemplo hidratos).

55 La sales de adición de ácido que se pueden mencionar incluyen sales de carboxilato (por ejemplo sales de formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato, α-hidroxi butirato, lactato, tartrato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato,

metoxibenzoato, dinitrobenzoato, o-acetoxibenzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, hipurato, ftalato o tereftalato), sales de haluro (por ejemplo sales de cloruro, bromuro o yoduro), sales de sulfonato (por ejemplo sales de bencenosulfonato, metil-, bromo- o cloro-bencenosulfonato, xilenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, hidroxietanosulfonato, 1- o 2- naftalenosulfonato o 1,5-naftalenodisulfonato) o sales de sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato o nitrato.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" también incluye referencias a:

- 10 (a) sales de alquil  $C_{1-4}$  amonio cuaternario; o  
(b) N-óxidos,

en cualquiera de los dos átomos terciarios de N del sistema de anillos de 4-(pirrolidin-1-il)quinolina o en un átomo de N terciario que puede estar presente en cualquiera de los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ .

15 Para evitar cualquier duda, las definiciones de los términos de los grupos arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y alcoxi proporcionadas anteriormente se aplican, a menos que se indique otra cosa, a cada uso de tales términos en el presente documento. Además, el uno o dos anillos de benceno que se pueden condensar a los grupos cicloalquilo pueden portar uno o más sustituyentes definidos con respecto al grupo cicloalquilo pertinente.

El término "halo", cuando se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

25 Los grupos heterocíclicos pueden ser de carácter completamente saturado, parcialmente insaturado, completamente aromático o parcialmente aromático. Los valores de los grupos heterocíclicos que se pueden mencionar incluyen 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo, benzimidazolilo, benzo[c]isoxazolidinilo, benzisoxazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzomorfolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzo[e]pirimidina, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, 2,3-dihidrobenzimidazolilo, 2,3-dihidrobenczo[b]furanilo, 1,3-dihidrobenczo[c]furanilo, 1,3-dihidro-2,1-benzisoxazolilo, 2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridinilo, dioxanilo, furanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,3-b]tiazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, maleimido, morfolinilo, nafto[1,2-b]furanilo, oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[5,1-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, sillfolanilo, 3-sulfolenilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzopirazolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-benzo[e]pirimidina, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilo, 3,4,5,6-tetrahidro-piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tieno[5,1-c]piridinilo, tiocromanilo, triazolilo, 1,3,4-triazolo[2,3-b]pirimidinilo, y xantenilo.

40 Het<sup>6</sup> es pirrolidin-1-ilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, metilo y =O, (por ejemplo 1-pirrolidin-2-ona).

Algunos valores de Het<sup>7</sup> que se pueden mencionar incluyen isoxazolilo (por ejemplo isoxazol-3-ilo) y piridinilo (por ejemplo piridin-3-ilo).

45 Algunos valores de Het<sup>9</sup> que se pueden mencionar incluyen piperidinilo (por ejemplo piperidin-1-ilo) o, en particular, furanilo (por ejemplo furan-2-ilo), imidazolilo (por ejemplo imidazol-5-ilo), isoxazolilo (por ejemplo isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo o isoxazol-5-ilo), pirazinilo (por ejemplo pirazin-2-ilo), pirazolilo (por ejemplo pirazol-3-ilo o pirazol-4-ilo), piridazinilo (por ejemplo piridazin-4-ilo) o piridinilo (por ejemplo piridin-2-ilo o piridin-3-ilo).

50 Cuando se usa en el presente documento, el término "microorganismos" significa:

- (a) hongos (como se define posteriormente); y, particularmente  
(b) bacterias (como se define posteriormente).

55 Las referencias en el presente documento a los términos "microbiano", "antimicrobiano" y "antimicrobianamente" se deberán interpretar de acuerdo con la definición de "microorganismos". Por ejemplo, el término "microbiano" significa fúngico o, particularmente, bacteriano.

60 Cuando se usa en el presente documento, la expresión "clínicamente latente" incluye referencias a microorganismos que son viables pero no cultivables (por ejemplo bacterias que no se pueden detectar mediante técnicas de cultivo convencionales pero que son detectables y cuantificables mediante técnicas tales como recuento de dilución de caldo, o técnicas moleculares tales como la reacción en cadena de la polimerasa).

65 La expresión "clínicamente latente" también incluye referencias a microorganismos que son fenotípicamente tolerantes, por ejemplo microorganismos que:

(a) son sensibles (por ejemplo en fase logarítmica) a los efectos biostáticos (por ejemplo bacteriostáticos) de agentes antimicrobianos convencionales (es decir microorganismos para los que la concentración inhibitoria mínima (MIC) de un antimicrobiano convencional se mantiene básicamente inalterada); pero

5 (b) poseen una susceptibilidad drásticamente disminuida a la eliminación inducida por fármacos (por ejemplo microorganismos para los que, con cualquier agente antimicrobiano convencional dado, la proporción de la concentración microbicida mínima (por ejemplo la concentración bactericida mínima, MBC) con respecto a la MIC es 10 o más).

10 Con respecto al punto (a) anterior, "básicamente inalterada" se refiere a valores de MIC que están en algún punto de un 50 a un 200 % (por ejemplo de un 90 a un 110 %) del valor determinado en condiciones estándar para el microorganismo y el agente antimicrobiano convencional involucrado.

15 Para evitar cualquier duda, la expresión "clínicamente latente" excluye las referencias a microorganismos que son genotípicamente resistentes a agentes antimicrobianos convencionales (es decir microorganismos que difieren genéticamente de los miembros sensibles a antimicrobianos del mismo género y que presentan un aumento de MIC (por ejemplo en fase logarítmica) para uno o más agentes antimicrobianos convencionales en comparación con dichos microorganismos sensibles a antimicrobianos.

20 La expresión "clínicamente latente" incluye además referencias a microorganismos que:

(i) son metabólicamente activos; pero

25 (ii) tienen una tasa de crecimiento que es menor que el umbral de la expresión de enfermedad infecciosa.

Los expertos en la materia entenderán que la expresión "umbral de la expresión de enfermedad infecciosa" incluye referencias al umbral de la tasa de crecimiento por debajo del cual están ausentes los síntomas de una enfermedad infecciosa (en un paciente infectado con el microorganismo pertinente).

30 Con respecto al punto (i) anterior, la actividad metabólica de los microorganismos latentes se puede determinar mediante varios métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mediante medidas de los niveles de ARNm en los microorganismos o por determinación de su tasa de captación de uridina. A este respecto, la expresión "clínicamente latente" incluye además referencias a microorganismos que, en comparación con el mismo número de microorganismos en condiciones de crecimiento logarítmico (in vitro o in vivo), poseen niveles reducidos pero significativos de:

(I) ARNm (por ejemplo de un 0,0001 a un 50 %, tal como de un 1 a un 30, de un 5 a un 25 o de un 10 a un 20 %, del nivel de ARNm); y/o

40 (II) captación de uridina (por ejemplo [<sup>3</sup>H]uridina) (por ejemplo de un 0,0005 a un 50 %, tal como de un 1 a un 40, de un 15 a un 35 o de un 20 a un 30 % del nivel de captación de [<sup>3</sup>H]uridina).

Cuando se usa en el presente documento, la expresión "agente o agentes antimicrobianos convencionales" significa:

45 (a) agentes antifúngicos convencionales; y, particularmente  
(b) agentes antibacterianos convencionales,

en los que cada uno de (a) y (b) es como se define posteriormente.

50 Cuando se usa en el presente documento, la expresión "agente o agentes antimicrobianos convencionales" incluye referencias a agentes bactericidas y bacteriostáticos que se conocen en la técnica anterior (es decir agentes que se han seleccionado y desarrollado basándose en sus MIC - concretamente en su capacidad para inhibir el crecimiento de las bacterias). A este respecto, algunos agentes antibacterianos convencionales particulares que se pueden mencionar incluyen uno cualquiera con más de los siguientes.

55 (a) β-Lactamas, incluyendo:

(i) penicilinas, tales como

60 (I) bencilpenicilina, procaína bencilpenicilina, fenoxi-metilpenicilina, meticilina, propicilina, epicilina, ciclacilina, hetacilina, ácido 6-aminopenicilánico, ácido penicílico, sulfona de ácido penicilánico (sulbactam), penicilina G, penicilina V, feneticilina, ácido fenoximetilpenicilínico, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, D-(-)-penicilamina, dicloxacilina, nafcilina y oxacilina,  
(II) penicilinas resistentes a penicilinasas (por ejemplo flucloxacilina),  
65 (III) penicilinas de amplio espectro (por ejemplo ampicilina, amoxicilina, metampicilina y bacampicilina),

- (IV) penicilinas antipseudomonas (por ejemplo carboxipenicilinas tales como ticarcilina o ureidopenicilinas tales como piperacilina),  
 (V) mecilinams (por ejemplo pivmecilinam), o  
 (VI) combinaciones de dos cualesquiera o más de los agentes mencionados en los apartados (I) a (V) anteriores, o combinaciones de cualquiera de los agentes mencionados en los apartados (I) a (V) anteriores con un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa tal como tazobactam o, particularmente, ácido clavulánico (ácido que está opcionalmente en forma de sal metálica, por ejemplo en forma de sal con un metal alcalino tal como sodio o, particularmente, potasio);
- 5
- 10 (ii) cefalosporinas, tales como cefaclor, cefadroxilo, cefalexina (cefalexin), cefcapeno, cefcapeno pivoxilo, cefdinir, cefditoren, cefditoren pivoxilo, cefixima, cefotaxima, cefpiroma, cefpodoxima, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, cefradina, ceftazidima, cefteram, cefteram pivoxilo, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima axetilo, cefaloridina, cefacetil, cefamandol, cefaloglicina, ceftobiprol, PPI-0903 (TAK-599), ácido 7-aminocefalosporánico, ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico, cefamandol, cefazolina, cefmetazol, cefoperazona, cefsulodina, sal de cinc de cefalosporina C, cefalotina, cefapirina; y
- 15
- 20 (iii) otras  $\beta$ -lactamas, tales como monobactámicos (por ejemplo aztreonam), carbapenemos (por ejemplo imipenem (opcionalmente en combinación con un inhibidor de enzimas renales tal como cilastatina), meropenem, ertapenem, doripenem (S-4661) y RO4908463 (CS-023)), penemos (por ejemplo faropenem) y 1-oxa- $\beta$ -lactamas (por ejemplo moxalactama).
- (b) Tetraciclinas, tales como tetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, meclociclina y metaciclina, así como glicilciclinas (por ejemplo tigeciclina).
- 25 (c) Aminoglucósidos, tales como amikacina, gentamicina, netilmicina, neomicina, estreptomina, tobramicina, amastatina, butirosina, butirosina A, daunorubicina, dibekacina, dihidroestreptomina, G 418, higromicina B, kanamicina B, kanamicina, kirromicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomina, estreptozocina y tiostreptona.
- 30 (d)
- (i) Macrólidos, tales como azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina, anfotericinas B (por ejemplo anfotericina B), bafilomicinas (por ejemplo bafilomicina A1), brefeldinas (por ejemplo brefeldina A), concanamycinas (por ejemplo concanamycin A), complejo filipino, josamicina, mepartricina, midecamicina, nonactina, nistatina, oleandomicina, oligomicinas (por ejemplo oligomicina A, oligomicina B y oligomicina C), pimamicina, rifampicina, rifamicina, rosamicina, tilosina, virginiamicina y fosfomicina.
- 35 (ii) Cetólidos tales como telitromicina y cetroamicina (ABT-773).
- (iii) Lincosaminas, tales como lincomicina.
- 40 (e) Clindamicina y clindamicina 2-fosfato.
- (f) Fenicoles, tales como cloramfenicol y tiamfenicol.
- (g) Esteroides, tales como ácido fusídico (opcionalmente en forma de sal metálica, por ejemplo forma de sal con un metal alcalino tal como sodio).
- 45 (h) Glucopéptidos tales como vancomicina, teicoplanina, bleomicina, fleomicina, ristomicina, telavancina, dalbavancina y oritavancina.
- 50 (i) Oxazolidinonas, tales como linezolid y AZD2563.
- (j) Estreptograminas, tales como quinupristina y dalfopristina, o una combinación de las mismas.
- (k)
- 55 (i) Péptidos, tales como polimixinas (por ejemplo colistina y polimixina B), lisostafina, duramicina, actinomicinas (por ejemplo actinomicina C y actinomicina D), actinonina, 7-aminoactinomicina D, antimicina A, antipaina, bacitracina, ciclosporina A, equinomicina, gramicidinas (por ejemplo gramicidina A y gramicidina C), mixotiazol, nisina, paracelsina, valinomicina y viomicina.
- 60 (ii) Lipopéptidos, tales como daptomicina.
- (iii) Lipoglucopéptidos, tales como ramoplanina.
- (l) Sulfonamidas, tales como sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfaquinoxalina, sulfatiazol (estando opcionalmente los dos últimos agentes en forma de sal metálica, por ejemplo en forma de sal con un metal alcalino tal como sodio), succinilsulfatiazol, sulfadimetoxina, sulfaguanidina, sulfametazina, sulfamonometoxina, sulfanilamida y sulfasalazina.
- 65

- (m) Trimetoprima, opcionalmente en combinación con una sulfonamida, tal como sulfametoxazol (por ejemplo la combinación co-trimoxazol).
- 5 (n) Fármacos antituberculosis, tales como isoniacida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etambutol, estreptomina, amikacina, capreomicina, kanamicina, quinolonas (por ejemplo las del apartado (q) posterior), ácido para-aminosalicílico, cicloserina y etionamida.
- (o) Fármacos antilepróticos, tales como dapsona, rifampicina y clofazimina.
- 10 (p)
- (i) Nitroimidazoles, tales como metronidazol y tinidazol.  
(ii) Nitrofuranos, tales como nitrofurantoína.
- 15 (q) Quinolonas, tales como ácido nalidíxico, norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, garenoxacino, DX-619, WCK 771 (la sal de arginina de S-(-)-nadifloxacino), 8-quinolinol, cinoxacino, enrofloxacino, flumequina, lomefloxacino, ácido oxolínico y ácido pipemídico.
- 20 (r) Derivados de aminoácidos, tales como azaserina, bestatina, D-cicloserina, 1,10-fenantrolina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina y ácido L-alanil-L-1-aminoetil-fosfónico.
- (s) Ácidos aureólicos, tales como cromomicina A3, mitramicina A y mitomicina C.
- 25 (t) Benzoquinoides, tales como herbimicina A.
- (u) Glucósidos cumarínicos, tales como novobiocina.
- (v) Derivados de difenil éter, tales como irgasán.
- 30 (w) Epipolítiodioxipiperazinas, tales como gliotoxina de *Gliocladium fimbriatum*.
- (x) Derivados de ácidos grasos, tales como cerulenina.
- 35 (y) Glucosaminas, tales como 1-desoximanojirimicina, 1-desoxinojirimicina y N-metil-1-desoxinojirimicina.
- (z) Derivados de indol, tales como estaurosporina.
- (aa) Diaminopirimidinas, tales como iclaprim (AR-100).
- 40 (ab) Macrolactamas, tales como ascomicina.
- (ac) Taxoides, tales como paclitaxel.
- 45 (ad) Estatinas, tales como mevastatina.
- (ae) Ácidos polifenólicos, tales como ácido (+)-úsico.
- (af) Poliéteres, tales como lasalocida A, lonomicina A, monensina, nigericina y salinomicina.
- 50 (ag) Derivados de ácido picolínico, tales como ácido fusárico.
- (ah) Peptidil nucleósidos, tales como blastidina S, nikomicina, nourseotricina y puromicina.
- 55 (ai) Nucleósidos, tales como adenina 9-β-D-arabinofuranósido, 5-azacitidina, cordicepina, formicina A, tubercidina y tunicamicina.
- (aj) Pleuromutilinas, tales como GSK-565154, GSK-275833 y tiamulina.
- 60 (ak) Inhibidores de la péptido deformilasa, tales como LBM415 (NVP PDF-713) y BB 83698.
- (al) Agentes antibacterianos para la piel, tales como fucidina, benzamicina, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, sulfadiazina de plata, clortetraciclina, metronidazol, mupirocina, framicitina, gramicidina, sulfato de neomicina, polimixinas (por ejemplo polimixina B) y gentamicina;



(al) Agentes diversos, tales como metenamina (hexamina), doxorrubicina, piericidina A, estigmatelina, actidiona, anisomicina, apramicina, cumermicina A1, ácido L(+)-láctico, citocalasinas (por ejemplo citocalasina B y citocalasina D), emetina e ionomicina.

5 Algunos agentes antibacterianos convencionales particulares que se pueden mencionar incluyen los enumerados en los apartados (a) a (q) anteriores, tales como:

- las -cilinas enumeradas en el apartado (a)(i) anterior (por ejemplo amoxicilina, ampicilina, fenoximetilpenicilina o, particularmente, co-amoxiclav (co-amoxicilina));
- 10 las cefalosporinas enumeradas en el apartado (a)(ii) anterior (por ejemplo cefuroxima, cefaclor o cefalexina);  
los carbapenemos enumerados en el apartado (a)(iii) anterior (por ejemplo ertapenem);  
las tetraciclinas enumeradas en el apartado (b) anterior (por ejemplo doxiciclina o minociclina);  
los macrólidos enumerados en el apartado (d)(i) anterior (por ejemplo claritromicina, eritromicina, roxitromicina o, particularmente, azitromicina);
- 15 los cetólidos enumerados en el apartado (d) (ii) anterior (por ejemplo telitromicina);  
las oxazolidinonas enumeradas en el apartado (i) anterior (por ejemplo linezolid);  
los lipopéptidos enumerados en el apartado (k)(ii) anterior (por ejemplo daptomicina)  
trimetoprima y las combinaciones con el mismo (por ejemplo co-trimoxazol) enumeradas en el apartado (m) anterior;
- 20 los nitrofuranos enumerados en el apartado (p) anterior (por ejemplo nitrofurantoína); y  
las quinolonas enumeradas en el apartado (q) anterior (por ejemplo norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino, o, particularmente, levofloxacino o moxifloxacino).

25 Cuando se usa en el presente documento, la expresión "agente o agentes antimicrobianos convencionales" incluye referencias a agentes fúngicos y fungistáticos que se conocen en la técnica anterior (es decir agentes que se han seleccionado y desarrollado basándose en sus MIC - en concreto su capacidad para inhibir el crecimiento de hongos). A este respecto, algunos agentes antifúngicos convencionales particulares que se pueden mencionar incluyen uno cualquiera o más de los siguientes.

- 30 (a) antifúngicos de azol, tales como imidazoles (por ejemplo clotrimazol, econazol, fenticonazol, ketoconazol, miconazol, sulconazol, y tioconazol) o triazoles (por ejemplo fluconazol, itraconazol y voriconazol);  
(b) antifúngicos de polieno, tales como anfotericina y nistatina;  
(c) agentes antifúngicos diversos tales como griseofulvina, caspofungina o flucitosina, empleándose opcionalmente los dos últimos agentes en combinación;
- 35 (d) antifúngicos de alilamina, tales como terbinafina.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que:

- 40 (1) E representa CH;  
(2) R<sup>1</sup> representa un sustituyente -X-R<sup>4a</sup> en la posición 3 del anillo de pirrolidinilo;  
(3) X representa un enlace directo o -N(H)-;  
(4) R<sup>4a</sup> representa;
- 45 (a) alquilo C<sub>1-2</sub> (tal como metilo), grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo dos, en particular, uno) seleccionados entre halo (por ejemplo cloro), CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y OR<sup>10a</sup>), o  
(b) fenilo (último grupo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo dos, en particular, uno) seleccionados entre halo (por ejemplo cloro), CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y OR<sup>10a</sup>);
- 50 (5) R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>, tal como metilo;  
(6) R<sup>3</sup> representa de unos a cuatro sustituyentes en el anillo de benceno condensado incluyendo al menos un sustituyente en la posición 6 del sistema de anillos de quinolina o quinazolina, en el que cada sstituyente se selecciona independiente entre;
- 55 (a) halo (por ejemplo cloro),  
(b) OR<sup>8a</sup>  
(c) N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8f</sup>,  
(d) N(H)(R<sup>8h</sup>),  
(e) -N(H)C(O)R<sup>8i</sup>, C(O)N(H)R<sup>8i</sup> o  
60 (f) Het<sup>6</sup>;
- (7) R<sup>8a</sup> a R<sup>8i</sup> representan independientemente, en cada aparición,
- 65 (a) alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo metilo o etilo) opcionalmente sustituido con fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, alquilo C<sub>1-2</sub>, metoxi, etoxi y S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-2</sub>)) o Het<sup>7</sup>,

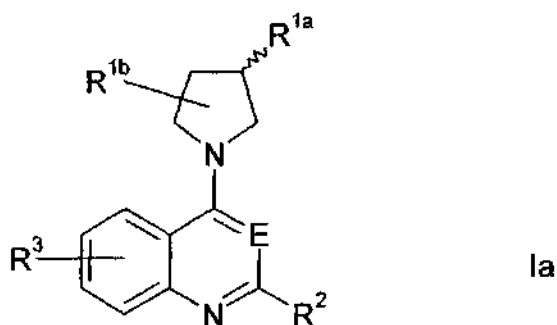
(b) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, alquilo C<sub>1-2</sub>, metoxi, etoxi y S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-2</sub>) o (e) Het<sup>9</sup>;

5 (8) R<sup>10a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo metilo);

(9) Het<sup>6</sup> representa un grupo heterocíclico, totalmente saturado, de 5 o 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno (átomo que forma el punto de unión del grupo Het<sup>6</sup> al resto de la molécula) y, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, metilo y =O;

10 (10) Het<sup>7</sup> a Het<sup>9</sup> representan independientemente grupos heterocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen de uno a tres heteroátomos (por ejemplo uno o dos) seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre (por ejemplo seleccionados entre oxígeno y/o nitrógeno), grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos) seleccionados entre halo, CN y alquilo C<sub>1-2</sub>.

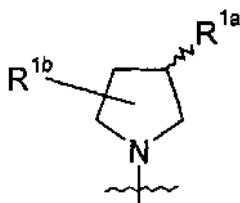
15 En realizaciones particulares de la invención, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia,



20 en la que R<sup>1a</sup> representa -X-R<sup>4a</sup>;  
R<sup>1b</sup> represente H  
y E, X, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento.

25 En lo sucesivo en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula I, a menos que el contexto indique otra cosa, pretenden incluir referencias a los compuestos de fórmula Ia. Por el contrario, cuando se hace referencia a realizaciones particulares de los compuestos de fórmula Ia, estas realizaciones se aplican igualmente, cuando sea relevante, a los compuestos de fórmula I.

30 Las realizaciones de los compuestos de fórmula Ia que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que el fragmento estructural



está en la:

35 (a) configuración R en el átomo de C al que está unido R<sup>1a</sup>; o  
(b) configuración S en el átomo de C al que está unido R<sup>1a</sup>;

Las realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula Ia que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que:

40 (1) E representa CH;  
(2) R<sup>1b</sup> representa H;  
(3) -X-R<sup>4a</sup> representa

45 (a) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo dos, en particular, uno) seleccionados entre halo (por ejemplo cloro) y metoxi),

(b) CH<sub>2</sub>-fenilo (la parte fenilo de cuyo grupo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes (por ejemplo, dos o, en particular, uno) seleccionados entre halo (por ejemplo cloro) y metoxi, pero, en una realización particular, no está sustituido) o

5 (c) NH-fenilo (la parte fenilo de cuyo grupo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes (por ejemplo, dos o, en particular, uno) seleccionados entre halo (por ejemplo cloro) y metoxi, pero, en una realización particular, no está sustituido);

(4) R<sup>2</sup> representa metilo;

10 (5) R<sup>3</sup> representa uno o dos sustituyentes (por ejemplo, un sustituyente) en el anillo de benceno condensado incluyendo al menos un sustituyente en la posición 6 del sistema de anillo de quinolina o quinazolina, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre halo (por ejemplo cloro), OR<sup>8a</sup>, N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8f</sup>, N(H)(R<sup>8h</sup>), -N(H)C(O)R<sup>8i</sup> o Het<sup>6</sup> (por ejemplo, cada sustituyente se selecciona independientemente entre OR<sup>8a</sup>, N(H)(R<sup>8h</sup>), -N(H)C(O)R<sup>8i</sup> o Het<sup>6</sup>);

15 (6) R<sup>8a</sup> representa

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes (por ejemplo, un sustituyente, tal como un sustituyente en la posición 2 o, en particular, en la posición 4) seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (por ejemplo, seleccionado entre metoxi y S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

20 (b) alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con fenilo, estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes (por ejemplo, un sustituyente, tal como un sustituyente en la posición 2 o, en particular, en la posición 4) seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (por ejemplo, seleccionado entre metoxi y S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

(c) alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con Het<sup>7</sup>;

25 (7) R<sup>8f</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes (por ejemplo, un sustituyente, tal como un sustituyente en la posición 2 o, en particular, en la posición 4) seleccionado entre halo, CN, metilo, metoxi y S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

30 (8) R<sup>8h</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo metilo) sustituido con fenilo, estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes (por ejemplo, un sustituyente, tal como un sustituyente en la posición 2 o, en particular, en la posición 4) seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (por ejemplo, seleccionado entre CN y metoxi);

(6) R<sup>8i</sup> representa

35 (a) fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes (por ejemplo, un sustituyente, tal como un sustituyente en la posición 2 o, en particular, en la posición 4) seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (por ejemplo, seleccionado entre cloro, metilo y metoxi),

40 (b) alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo metilo o etilo) sustituido con fenilo, estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes (por ejemplo, un sustituyente, tal como un sustituyente en la posición 2 o, en particular, en la posición 4) seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (por ejemplo, seleccionado entre cloro, metilo y metoxi),

(c) alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con Het<sup>7</sup> o

(d) Het<sup>9</sup>;

45 (9) Het<sup>6</sup> representa pirrolidin-1-ilo sustituido con uno a tres sustituyentes (por ejemplo un sustituyente, tal como un único sustituyente en la posición 2) seleccionados entre halo, metilo y =O (por ejemplo, un sustituyente =O);

(10) Het<sup>7</sup> y Het<sup>9</sup> representan independientemente grupos heterocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen de uno a tres heteroátomos (por ejemplo uno o dos) seleccionados entre oxígeno y/o nitrógeno, grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos) seleccionados entre halo y metilo (por ejemplo, sustituidos con dos o, en particular, un grupo metilo).

50 Los valores específicos de R<sup>1a</sup> que se pueden mencionar con respecto a compuestos de fórmula I incluyen fenilo, 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo, bencilo y fenilamino.

55 Los valores específicos de R<sup>3</sup> (por ejemplo, en forma de un único sustituyente en la posición 6 del sistema de anillos de quinolina o quinazolina) que se pueden mencionar con respecto a compuestos de fórmula I incluyen:

cloro;

fenoxi;

benciloxi; 4-metanosulfonilbenciloxi; 4-metoxibenciloxi;

60 2-feniletoxi;

5-metilisoxazol-3-ilmetoxi;

bencilamino; (4-cianobencil)amino; (4-metoxibencil)amino;

fenilcarbonilamino; (4-clorofenil)carbonilamino; (4-metoxifenil)carbonilamino; (2-metilfenil)carbonilamino;

fenilmetilcarbonilamino; (4-clorofenil)metilcarbonilamino; (4-metoxifenil)metilcarbonilamino;

65 furan-2-ilcarbonilamino;

3-metil-3H-imidazol-4-ilcarbonilamino;

5-metil-isoxazol-3-ilcarbonilamino; 3,5-dimetilisoxazol-4-il-carbonilamino;  
 2-feniletílcarbonilamino;  
 pirazina-2-ilcarbonilamino;  
 5-metil-1H-pirazol-3-ilcarbonilamino; 1H-pirazol-4-ilcarbonil-amino;  
 5 piridazina-4-ilcarbonilamino;  
 piridina-2-ilcarbonilamino; piridin-3-ilcarbonilamino;  
 2-(3-metil-isoxazol-5-il)metilcarbonilamino;  
 bencenosulfonilamino; y  
 2-oxopirrolidin-1-ilo.

10 Las realizaciones de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que el compuesto de fórmula I es un compuesto de los Ejemplos 1 a 39 a continuación, tales como:

15 2-metil-6-fenetiloxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolona;  
 clorhidrato de 4-[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolona;  
 [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)il-quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico; o  
 N-[4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida,

20 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones adicionales de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia en la que el compuesto está en la configuración R en el átomo de C al que se une R<sup>1a</sup>, y se selecciona entre:

25 (i) 4-((R)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolona;  
 (ii) 4-[(R)-3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolona;  
 (iii) [2-metil-4-((R)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico; y  
 (iv) N-[4-((R)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida,

30 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares que se pueden mencionar a este respecto incluyen los compuestos (i) y

35 (iv) anteriores, y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las realizaciones adicionales de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia en la que el compuesto está en la configuración S en el átomo de C al que se une R<sup>1a</sup>, y se selecciona entre:

40 (I) 4-((S)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolona;  
 (II) 4-[(S)-3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolona;  
 (III) [2-metil-4-((S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico; y  
 (IV) N-[4-((S)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida,

45 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares que se pueden mencionar a este respecto incluyen los compuestos (I) y (IV) anteriores, y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 Además, el compuesto de fórmula I se puede usar para eliminar microorganismos clínicamente latentes. De ese modo, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para eliminar microorganismos clínicamente latentes. El uso puede ser un uso ex vivo.

55 Además de eliminar microorganismos clínicamente latentes, los inventores han descubierto que los compuestos de fórmula I son capaces de eliminar microorganismos de numerosos fenotipos diferentes, incluyendo microorganismos en crecimiento.

A este respecto, un segundo y un tercer aspecto de la invención proporcionan:

60 (a) el uso no terapéutico (por ejemplo, uso ex vivo) de un compuesto de fórmula I, como agente esterilizante o como conservante;  
 (b) un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en el presente documento para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección microbiana en un mamífero.

65

Para evitar cualquier duda, como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico y/o profiláctico.

Por otra parte, los compuestos de fórmula I se pueden emplear en métodos de esterilización o conservación, tales como:

(i) un método para esterilizar un objeto, comprendiendo el método aplicar a dicho objeto un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento; o

(ii) un método para conservar un material inorgánico o, preferentemente, orgánico, comprendiendo dicho método poner en contacto, combinar o mezclar dicho material con un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en el presente documento.

En relación al método descrito en el apartado (i) anterior, el objeto es preferentemente distinto de un cuerpo humano o animal. Además, los materiales que pueden conservarse de acuerdo con el método descrito en el apartado (ii) anterior incluyen polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel, alimentos, agua y mezclas y soluciones acuosas.

Cuando se usa para eliminar microorganismos clínicamente latentes o para tratar una infección microbiana, los compuestos de fórmula I se pueden usar solos (es decir como agentes microbicidas o antimicrobianos únicos) o en combinación con uno cualquiera o más de los agentes antimicrobianos convencionales descritos anteriormente.

Además, cuando se usan como agente esterilizante, los compuestos de fórmula I se pueden usar solos o en combinación con agentes esterilizantes convencionales. La expresión "agente esterilizante convencional", cuando se usa en el presente documento, incluye referencias a alcoholes (por ejemplo licores metilados industriales o etanol), cloruro sódico, timol, clorhexidina, tensioactivos catiónicos (por ejemplo cetrimida), yodo (combinado opcionalmente con povidona), compuestos fenólicos (por ejemplo triclosán), oxidantes (por ejemplo peróxido de hidrógeno, permanganato potásico o hipoclorito sódico) y uno cualquiera o más de los agentes antimicrobianos convencionales descritos anteriormente.

De ese modo, en el cuarto y quinto aspecto de la invención, se proporcionan, respectivamente:

(i) un producto de combinación que comprende

(A) un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en el presente documento, y

(B) un agente antimicrobiano convencional, como se ha definido anteriormente en el presente documento,

en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(b) una formulación que comprende un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en el presente documento, y un agente esterilizante convencional, como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal y/o solvato del mismo.

El producto de combinación de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención proporciona la administración del componente (A) junto con el componente (B), y de ese modo se pueden presentar en forma de formulaciones distintas, en las que al menos una de las formulaciones comprende el componente (A) y al menos otra comprende el componente (B), o se pueden presentar (es decir formular) en forma de una preparación combinada (es decir presentada en forma de una formulación individual que incluye el componente (A) y el componente (B)).

De ese modo, se proporciona además:

(1) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento y un agente antimicrobiano convencional, como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (formulación que se denomina en lo sucesivo en el presente documento una "preparación combinada"); y

(2) un kit de partes que comprende los componentes:

(I) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(II) una formulación farmacéutica que incluye un agente antimicrobiano convencional, como se ha definido anteriormente en el presente documento, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

proporcionándose cada uno de los componentes (I) y (II) en una forma que es adecuada para la administración uno junto con el otro.

5 El componente (I) del kit de partes es de ese modo el componente (A) en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. De forma similar, el componente (II) es el componente (B) en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 También se proporciona un método para preparar un kit de partes como se ha definido anteriormente, método que comprende poner un componente (I), como se ha definido anteriormente, en asociación con un componente (II), como se ha definido anteriormente, haciendo de ese modo los dos componentes adecuados para la administración uno junto con el otro.

15 Al poner los dos componentes "en asociación con" uno con el otro, los inventores incluyen que los componentes (I) y (II) del kit de partes se pueden:

- (i) proporcionar en forma de formulaciones distintas (es decir independientemente el uno del otro), que posteriormente se ponen conjuntamente para su uso uno junto con el otro en terapia de combinación; o
- (ii) envasar y presentar conjuntamente en forma de componentes distintos de un "envase de combinación" para su uso uno junto con el otro en terapia de combinación.

20 De ese modo, se proporciona además un kit de partes que comprende:

- (1) uno de los componentes (I) y (II) como se define el presente documento; junto con
- (2) instrucciones para usar ese componente uno junto con el otro de los dos componentes.

25 Los kits de partes que se describen en el presente documento puede comprender más de una formulación incluyendo una cantidad/dosis apropiada del componente (A), y/o más de una formulación incluyendo una cantidad/dosis apropiada del componente (B), con el fin de proporcionar dosificación de repetición. Si está presente más de una formulación (que comprende cualquiera de los compuestos activos), tales formulaciones pueden ser iguales, o pueden ser diferentes en términos de la dosis del componente (A) o del componente (B), la composición química y/o la forma física.

30 El producto de combinación de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención se puede usar para eliminar microorganismos clínicamente latentes y/o tratar una infección microbiana. De ese modo, en el presente documento se describe adicionalmente:

- (i) el uso de un producto de combinación de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención para la preparación de un medicamento para eliminar microorganismos clínicamente latentes;
- 40 (ii) un producto de combinación de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención para su uso en la eliminación de microorganismos clínicamente latentes en un mamífero infectado con dichos microorganismos latentes;
- (iii) el uso de un producto de combinación de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una infección microbiana; y
- 45 (iv) un producto de combinación de acuerdo con el cuarto aspecto la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección microbiana en un mamífero.

50 El uso del apartado (iv) anterior proporciona la ventaja de que la cantidad de agente antimicrobiano convencional requerida para tratar la infección microbiana se reduce en comparación con la requerida en ausencia de un compuesto de fórmula I.

55 Cuando se usa en el presente documento, el término "bacterias" (y los derivados del mismo, tales como "infección bacteriana") incluye referencias a organismos (e infecciones debidas a organismos) de las siguientes clases y tipos específicos:

Cocos Gram-positivos, tales como

60 Estafilococos (por ejemplo Staph. aureus, Staph. epidermidis, Staph. saprophyticus, Staph. auricularis, Staph. capitis capifis, Staph. c. ureolyticus, Staph. caprae, Staph. cohnii cohnii, Staph. c. urealyticus, Staph. equorum, Staph. gallinarum, Staph. haemolyticus, Staph. hominis hominis, Staph. h. novobiosepticus, Staph. hyicus, Staph. intermedius, Staph. lugdunensis, Staph. pasteurii, Staph. saccharolyticus, Staph. schleiferi schleiferi, Staph. s. coagulans, Staph. sciuri, Staph. simulans, Staph. wameri y Staph. xylosus) y  
 65 Estreptococos (por ejemplo

- beta-hemolíticos, estreptococos piógenos (tales como *Strept. agalactiae*, *Strept. canis*, *Strept. dysgalactiae dysgalactiae*, *Strept. dysgalactiae equisimilis*, *Strept. equi equi*, *Strept. equi zooepidemicus*, *Strept. iniae*, *Strept. porcinus* y *Strept. pyogenes*),  
 5 estreptococos piogénicos microaerofilicos (estreptococos "milleri", tales como *Strept. anginosus*, *Strept. constellatus constellatus*, *Strept. constellatus pharyngidis* y *Strept. intermedius*),  
 estreptococos orales de los grupos "mitis" (alfa-hemolíticos - estreptococos "viridans", tales como *Strept. mitis*, *Strept. oralis*, *Strept. sanguinis*, *Strept. cristatus*, *Strept. gordonii* y *Strept. parasanguinis*),  
 "salivarius" (no hemolíticos, tales como *Strept. salivarius* y *Strept. vesfibularis*) y "mutans" (estreptococos  
 10 de la superficie dental, tales como *Strept. criceti*, *Strept. mutants*, *Strept. rattii* y *Strept. sobrinus*),  
*Strept. acidominimus*, *Strept. bovis*, *Strept. faecalis*, *Strept. equinus*, *Strept. pneumoniae* y *Strept. suis*,
- o estreptococos clasificados alternativamente como los Grupos A, B, C, D, E, G, L, P, U o V de estreptococos);
- 15 Cocos Gram-negativos, tales como *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria cinerea*, *Neisseria elongata*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava* y *Neisseria weaveri*;  
 Bacilos, tales como *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus stearothermophilus* y *Bacillus cereus*;  
 20 Enterobacterias, tales como
- Escherichia coli*,  
*Enterobacter* (por ejemplo *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans* y  
 25 *Enterobacter cloacae*)
- Citrobacter* (tales como *Citrob. freundii* y *Citrob. diversus*),  
*Hafnia* (por ejemplo *Hafnia alvei*),  
*Erwinia* (por ejemplo *Erwinia persicinus*),  
 30 *Morganella morganii*,  
*Salmonella* (*Salmonella enterica* y *Salmonella typhi*),  
*Shigella* (por ejemplo *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* y  
 35 *Shigella sonnei*),
- Klebsiella* (por ejemplo *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxitoca*, *Klebs. omitholytica*, *Klebs. planticola*, *Klebs. ozaenae*, *Klebs. terrigena*, *Klebs. granulomatis* (*Calymmatobacterium granulomatis*) y *Klebs. rhinoscleromatis*),  
 40 *Proteus* (por ejemplo *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri* y *Pr. vulgaris*), *Providencia* (por ejemplo *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri* y *Providencia stuartii*),  
*Serratia* (por ejemplo *Serratia marcescens* y *Serratia liquifaciens*), y  
*Yersinia* (por ejemplo *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* y *Yersinia pseudotuberculosis*);
- 45 Enterococos (por ejemplo *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus dispar*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus flavescens*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus malodoratus*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus pseudoavium*, *Enterococcus raffinosus* y *Enterococcus solitarius*);  
*Helicobacter* (por ejemplo *Helicobacter pylori*, *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*);  
 50 *Acinetobacter* (por ejemplo *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. Iwoffii* y *A. radioresistens*);  
*Pseudomonas* (por ejemplo *Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia* (*Stenotrophomonas maltophilia*), *Ps. alcaligenes*, *Ps. chlororaphis*, *Ps. fluorescens*, *Ps. luteola*, *Ps. mendocina*, *Ps. monteilii*, *Ps. oryzihabitans*, *Ps. pertucinogena*, *Ps. pseudocaligenes*, *Ps. putida* y *Ps. stutzen*);  
*Bacteriodes fragilis*;  
 55 *Peptococos* (por ejemplo *Peptococcus niger*);  
*Peptoestreptococos*;  
*Clostridium* (por ejemplo *C. perfringens*, *C. difficile*, *C. botulinum*, *C. tetani*, *C. absonum*, *C. argentinense*, *C. baratii*, *C. bifermentans*, *C. beijerinckii*, *C. butyricum*, *C. cadaveris*, *C. carnis*, *C. celatum*, *C. clostridioforme*, *C. cochlearium*, *C. cocleatum*, *C. fallax*, *C. ghonii*, *C. glycolicum*, *C. haemolyticum*, *C. hastiforme*, *C. histolyticum*, *C. indolis*, *C. innocuum*, *C. irregulare*, *C. leptum*, *C. limosum*, *C. malenominatum*, *C. novyi*, *C. oroticum*, *C. paraputrificum*, *C. piliforme*, *C. putrefaciens*, *C. ramosum*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. sphenoides*, *C. sporogenes*, *C. subterminale*, *C. symbiosum* y *C. tertium*);  
 60 *Mycoplasma* (por ejemplo *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium* y *M. urealyticum*);  
 65 *Micobacterias* (por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium alvei*,

- Mycobacterium asiaticum, Mycobacterium aurum, Mycobacterium bohemicum, Mycobacterium bovis,  
 Mycobacterium branderi, Mycobacterium brumae, Mycobacterium celatum, Mycobacterium chubense,  
 Mycobacterium confluentis, Mycobacterium conspicuum, Mycobacterium cookii, Mycobacterium flavescens,  
 Mycobacterium gadium, Mycobacterium gastris, Mycobacterium genavense, Mycobacterium gordonae,  
 5 Mycobacterium goodii, Mycobacterium haemophilum, Mycobacterium hassicum, Mycobacterium intracellulare,  
 Mycobacterium interjectum, Mycobacterium heidelbergense, Mycobacterium lentiflavum, Mycobacterium  
 malmoense, Mycobacterium microgenicum, Mycobacterium microti, Mycobacterium mucogenicum,  
 Mycobacterium neoaurum, Mycobacterium nonchromogenicum, Mycobacterium peregrinum, Mycobacterium  
 10 phlei, Mycobacterium scrofulaceum, Mycobacterium shimoidei, Mycobacterium simiae, Mycobacterium szulgai,  
 Mycobacterium terrae, Mycobacterium thermoresistabile, Mycobacterium triplex, Mycobacterium triviale,  
 Mycobacterium tusciae, Mycobacterium ulcerans, Mycobacterium vaccae, Mycobacterium wolinskyi y  
 Mycobacterium xenopi);  
 Haemophilus (por ejemplo Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Haemophilus aegyptius, Haemophilus  
 parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus y Haemophilus parahaemolyticus);  
 15 Actinobacilos (por ejemplo Actinobacillus actinomycetemcomitans, Actinobacillus equuli, Actinobacillus hominis,  
 Actinobacillus lignieresii, Actinobacillus suis y Actinobacillus ureae);  
 Actinomyces (por ejemplo Actinomyces israelii);  
 Propionibacteria (por ejemplo Propionibacterium acnes);  
 Brucella (por ejemplo Brucella abortus, Brucella canis, Brucella melitensis y Brucella suis);  
 20 Campylobacter (por ejemplo Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Campylobacter lari y Campylobacter  
 fetus);  
 Listeria monocytogenes;  
 Vibrios (por ejemplo Vibrio cholerae y Vibrio parahaemolyticus, Vibrio alginolyticus, Vibrio carchariae, Vibrio  
 fluvialis, Vibrio fumissii, Vibrio hollisae, Vibrio metschnikovii, Vibrio mimicus y Vibrio vulnificus);  
 25 Erysipelothrix rhusopathiae;  
 Corinebacterias (por ejemplo Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium jeikeium y Corynebacterium  
 urealyticum);  
 Espiroquetas, tales como Borrelia (por ejemplo Borrelia recurrentis, Borrelia burgdorferi, Borrelia afzelii, Borrelia  
 andersonii, Borrelia bissettii, Borrelia garinii, Borrelia japonica, Borrelia lusitaniae, Borrelia tanukii, Borrelia turdi,  
 30 Borrelia valaisiana, Borrelia caucasica, Borrelia crocidurae, Borrelia duttoni, Borrelia graingeri, Borrelia hermsii,  
 Borrelia hispanica, Borrelia latyschewii, Borrelia mazzottii, Borrelia parkeri, Borrelia persica, Borrelia turicatae y  
 Borrelia venezuelensis) y Treponema (Treponema pallidum ssp. pallidum, Treponema pallidum ssp. endemicum,  
 Treponema pallidum ssp. pertenue y Treponema carateum);  
 Pasteurella (por ejemplo Pasteurella aerogenes, Pasteurella bettyae, Pasteurella canis, Pasteurella dagmatis,  
 35 Pasteurella gallinarum, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida multocida, Pasteurella multocida gallicida,  
 Pasteurella multocida septica, Pasteurella pneumotropica y Pasteurella stomatis);  
 Bordetella (por ejemplo Bordetella bronchiseptica, Bordetella hinzii, Bordetella holmseii, Bordetella parapertussis,  
 Bordetella pertussis y Bordetella trematum);  
 Nocardias, tales como Nocardia (por ejemplo Nocardia asteroides y Nocardia brasiliensis);  
 40 Rickettsia (por ejemplo Rickettsia o Coxiella burnetii);  
 Legionella (por ejemplo Legionella anisa, Legionella birminghamensis, Legionella bozemanii, Legionella  
 cincinnatiensis, Legionella dumoffii, Legionella feeleeii, Legionella gormanii, Legionella hackeliae, Legionella  
 israelensis, Legionella jordanis, Legionella lansingensis, Legionella longbeachae, Legionella maceachemii,  
 Legionella micdadei, Legionella oakridgensis, Legionella pneumophila, Legionella sainthelensi, Legionella  
 45 tucsonensis y Legionella wadsworthii);  
 Moraxella catarrhalis;  
 Stenotrophomonas maltophilia;  
 Burkholderia cepacia;  
 Francisella tularensis;  
 50 Gardnerella (por ejemplo Gardnerella vaginalis y Gardnerella mobiluncus);  
 Streptobacillus moniliformis;  
 Flavobacteriaceae, tales como Capnocytophaga (por ejemplo Capnocytophaga canimorsus, Capnocytophaga  
 cynodegmi, Capnocytophaga gingivalis, Capnocytophaga granulosa, Capnocytophaga haemolytica,  
 Capnocytophaga ochracea y Capnocytophaga sputigena);  
 55 Bartonella (Bartonella bacilliformis, Bartonella clarridgeiae, Bartonella elizabetae, Bartonella henselae, Bartonella  
 quintana y Bartonella vinsonii arupensis);  
 Leptospira (por ejemplo Leptospira biflexa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira inadai, Leptospira interrogans,  
 Leptospira kirschneri, Leptospira noguchii, Leptospira santarosai y Leptospira weilii);  
 Espirilos (por ejemplo Spirillum minus);  
 60 Bacteroides (por ejemplo Bacteroides caccae, Bacteroides capillosus, Bacteroides coagulans, Bacteroides  
 distasonis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides forsythus, Bacteroides fragilis, Bacteroides merdae, Bacteroides  
 ovatus, Bacteroides putredinis, Bacteroides pyogenes, Bacteroides splanchnicus, Bacteroides stercoris,  
 Bacteroides tectus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides ureolyticus y Bacteroides  
 vulgatus);  
 65 Prevotella (por ejemplo Prevotella bivia, Prevotella buccae, Prevotella corporis, Prevotella dentalis (Mitsuokella  
 dentalis), Prevotella denticola, Prevotella disiens, Prevotella enoeca, Prevotella heparinolytica, Prevotella



intermedia, *Prevotella loeschii*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella oralis*, *Prevotella oris*, *Prevotella oulora*, *Prevotella tanneriae*, *Prevotella venoralis* y *Prevotella zoogloiformans*);

Porphyromonas (por ejemplo *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas cangingivalis*, *Porphyromonas canoris*, *Porphyromonas cansulci*, *Porphyromonas catoniae*, *Porphyromonas circumdentaria*, *Porphyromonas crevioricanis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas gingivicanis*, *Porphyromonas levii* y *Porphyromonas macacae*);

Fusobacterias (por ejemplo *F. gonadiaformans*, *F. mortiferum*, *F. naviforme*, *F. necrogenes*, *F. necrophorum necrophorum*, *F. necrophorum fundilliforme*, *F. nucleatum nucleatum*, *F. nucleatum fusiforme*, *F. nucleatum polymorformum*, *F. nucleatum vincentii*, *F. periodonficum*, *F. russii*, *F. ulcerans* y *F. varium*);

Clamidia (por ejemplo *Chlamydia trachomatis*);

Clamidófila (por ejemplo *Chlamydophila abortus* (*Chlamydia psittaci*), *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) y *Chlamydophila psittaci* (*Chlamydia psittaci*));

Leuconostoc (por ejemplo *Leuconostoc citreum*, *Leuconostoc cremoris*, *Leuconostoc dextranicum*, *Leuconostoc lactis*, *Leuconostoc mesenteroides* y *Leuconostoc pseudomesenteroides*);

Gemella (por ejemplo *Gemella bergeri*, *Gemella haemolysans*, *Gemella morbillorum* y *Gemella sanguinis*); and *Ureaplasma* (por ejemplo *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum*).

En una realización de la invención, el término "bacterias" incluye referencias a cualquiera de las clases o tipos específicos de organismos anteriores, excepto *Shigella* (por ejemplo *Shigella flexneri*) o *Salmonella* (por ejemplo *Salmonella typhi*).

Cuando se usa en el presente documento, el término "hongos" (y los derivados del mismo, tales como "infección fúngica") incluye referencias a organismos (o infecciones debidas a organismos) de las siguientes clases y tipos específicos:

*Absidia* (por ejemplo *Absidia corymbifera*);

*Ajellomyces* (por ejemplo *Ajellomyces capsulatus* y *Ajellomyces dermatitidis*);

*Arthroderma* (por ejemplo *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae* y *Arthroderma Vanbreuseghemii*);

*Aspergillus* (por ejemplo *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus niger*);

*Blastomyces* (por ejemplo *Blastomyces dermatitidis*);

*Candida* (por ejemplo *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa* y *Candida lusitanae*);

*Cladophialophora* (por ejemplo *Cladophialophora carrionii*);

*Coccidioides* (por ejemplo *Coccidioides immitis*);

*Cryptococcus* (por ejemplo *Cryptococcus neoformans*);

*Cunninghamella* (por ejemplo *Cunninghamella* sp.)

*Epidermophyton* (por ejemplo *Epidermophyton floccosum*);

*Exophiala* (por ejemplo *Exophiala dermatitidis*);

*Filobasidiella* (por ejemplo *Filobasidiella neoformans*);

*Fonsecaea* (por ejemplo *Fonsecaea pedrosoi*);

*Fusarium* (por ejemplo *Fusarium solani* y *Fusarium oxysporum*);

*Geotrichum* (por ejemplo *Geotrichum candidum*);

*Histoplasma* (por ejemplo *Histoplasma capsulatum*);

*Hortaea* (por ejemplo *Hortaea wemeckii*);

*Issatchenkia* (por ejemplo *Issatchenkia orientalis*);

*Madurella* (por ejemplo *Madurella grisea*);

*Malassezia* (conocida de otro modo como *Pityrosporum*) (por ejemplo *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae* y *Malassezia sympodialis*, *Malassezia dermatis*, *Malassezia nana* y *Malassezia yamatoensis*);

*Microsporium* (por ejemplo *Microsporium canis*, *Microsporium fulvum* y *Microsporium gypseum*);

*Mucor* (por ejemplo *Mucor circinelloides*);

*Nectria* (por ejemplo *Nectria haematococca*);

*Paecilomyces* (por ejemplo *Paecilomyces variotii*);

*Paracoccidioides* (por ejemplo *Paracoccidioides brasiliensis*);

*Penicillium* (por ejemplo *Penicillium mameffeii*);

*Pichia* (por ejemplo *Pichia anomala* y *Pichia guilliermondii*);

*Pneumocystis* (por ejemplo *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*));

*Pseudallescheria* (por ejemplo *Pseudallescheria boydii*);

*Rhizopus* (por ejemplo *Rhizopus oryzae* y *Rhizopus oligosporus*);

*Rhodotorula* (por ejemplo *Rhodotorula rubra*);

*Scedosporium* (por ejemplo *Scedosporium apiospermum*);

*Schizophyllum* (por ejemplo *Schizophyllum commune*);

*Sporothrix* (por ejemplo *Sporothrix schenckii*);

Trichophyton (por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton gourvilii*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton megninii*, *Trichophyton soudanense*); y  
 Trichosporon (por ejemplo *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin* y *Trichosporon mucoides*).

De ese modo, los compuestos de fórmula I, o los productos de combinación que comprenden compuestos de fórmula I, se pueden usar para eliminar cualquiera de los organismos bacterianos o fúngicos mencionados anteriormente (clínicamente latentes o de otro modo).

Algunas bacterias particulares que se pueden mencionar a este respecto incluyen:

- (i) Estafilococos, tales como *Staph. aureus* (sensibles a la meticilina (es decir, MSSA) o resistentes a la meticilina (es decir, MRSA)) y *Staph. epidermidis*;
- (ii) Estreptococos, tales como *Strept. agalactiae* y *Strept. pyogenes*;
- (iii) Bacilos, tales como *Bacillus anthracis*;
- (iv) Enterobacterias, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella* (por ejemplo *Klebs. pneumoniae* y *Klebs. oxitoca*) y *proteus* (por ejemplo *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, y *Pr. vulgaris*);
- (v) *Haemophilus influenzae*;
- (vi) Enterococos, tales como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*; y
- (vii) Micobacterias, tales como *Mycobacterium tuberculosis*.
- (viii) Propionibacterias, tales como *Propionibacterium acnes*;
- (ix) Corinebacterias tales como *Corynebacterium jeikeium*
- (x) *Stenotrophomonas maltophilia*; y
- (xi) *Mycoplasma* tal como *M. pneumoniae*.

Ciertas bacterias que se pueden mencionar incluyen aquellas en los apartados (i), (ii) y (viii) anteriores.

Algunos hongos particulares que también se pueden mencionar a este respecto incluyen:

- (I) *Aspergillus* (por ejemplo *Aspergillus fumigatus*; *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* o *Aspergillus terreus*);
- (II) *Candida* (por ejemplo *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* o *Candida lusitanae*);
- (III) *Cryptococcus neoformans*,
- (IV) *Histoplasma capsulatum*;
- (V) *Pneumocystis jiroveci*;
- (VI) *Issatchenkia orientalis*;
- (VII) *Rhizopus oligosporus*;
- (VIII) *Fusarium oxysporum*;
- (IX) *Microsporum* (por ejemplo *Microsporum audouinii*, *Microsporum ferrugineum* o *Microsporum canis*);
- (X) *Epidermophyton floccosum*;
- (XI) *Malassezia* (por ejemplo *Malassezia furfur*); y
- (XII) *Trichophyton* (por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton gourvilii*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton megninii*, *Trichophyton soudanense* (tal como *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton mentagrophytes* o, en particular, *Trichophyton rubrum*)).

Ciertos hongos que se pueden mencionar incluyen aquellos en los apartados (I), (II), (X), (XI) y (XII) anteriores.

Algunas infecciones bacterianas o fúngicas particulares que se pueden mencionar con respecto a

- (i) el uso de acuerdo con el primer aspecto de la invención,
- (ii) el compuesto para su uso de acuerdo con el tercer aspecto de la invención y
- (iii) los usos descritos anteriormente o productos de combinación para su uso que implican el producto de combinación de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención (es decir, usos de los apartados (i) y (iii) anteriores o productos de combinación para su uso del apartado (ii) o (iv) anteriores),

incluyen infecciones con

- Staph. aureus* (sensibles a la meticilina (es decir, MSSA) o resistentes a la meticilina (es decir, MRSA)) y *Staph. epidermidis*;
- Estreptococos, tales como *Strept. agalactiae* y *Strept. pyogenes*,
- Bacilos, tales como *Bacillus anthracis*, o, en particular, *Bacillus cereus*,
- Enterobacterias, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella* (por ejemplo *Klebs. pneumoniae* y *Klebs. oxitoca*) y *Proteus* (por ejemplo *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri* y *Pr. vulgaris*),
- Haemophilus influenzae*,

Enterococos, tales como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*,  
 Micobacterias, tales como *Mycobacterium tuberculosis*,  
 Propionibacterias, tales como *Propionibacterium acnes* u  
 hongos tales como *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*,  
 5 *Pneumocystis jiroveci*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia* (por ejemplo *Malassezia furfur*) o, en particular,  
*Trichophyton* (por ejemplo *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton mentagrophytes* o, en particular, *Trichophyton*  
*rubrum*).

A este respecto, las afecciones particulares que los compuestos de fórmula Ia, o los productos de combinación que  
 10 comprenden los compuestos de fórmula I, se pueden usar para tratar incluyen tuberculosis (por ejemplo tuberculosis  
 pulmonar, tuberculosis no pulmonar (tal como tuberculosis de glándulas linfáticas, tuberculosis genitourinaria,  
 tuberculosis de huesos y articulaciones, meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar), ántrax, abscesos, acné vulgar,  
 acné rosácea, rosácea (incluyendo rosácea eritematotelangiectásica, rosácea papulopustulosa, rosácea fimatosa y  
 15 rosácea ocular), actinomicosis, disentería bacilar, conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana, botulismo, úlcera de  
 Buruli, infecciones de huesos y articulaciones, bronquitis (aguda o crónica), brucelosis, heridas por quemadura,  
 enfermedad por arañazo de gato, celulitis, foliculitis (incluyendo foliculitis del jacuzzi), chancroide, colangitis,  
 colecistitis, difteria cutánea, fibrosis quística, cistitis, panbronquiolitis difusa, difteria, caries dental, enfermedades del  
 tracto respiratorio superior, empiema, endocarditis, endometritis, fiebre entérica, enteritis, epididimitis, epiglotitis,  
 20 erisipelas, erisipeloide, eritrasma, ectima, ectima gangrenoso, infecciones oculares, furúnculos, vaginitis por  
*Gardnerella*, infecciones gastrointestinales (gastroenteritis), infecciones genitales, gingivitis, gonorrea, granuloma  
 inguinal, fiebre de Haverhill, eccema atópico con estado de portador estafilocócico, eccema infectado, quemaduras  
 infectadas, abrasiones infectadas, heridas de la piel infectadas, infecciones posteriores a operaciones dentales,  
 infecciones en la región oral, infecciones asociadas a prótesis, abscesos intraabdominales, enfermedad del  
 25 legionario, lepra, leptospirosis, listeriosis, abscesos hepáticos, enfermedad de Lyme, linfogranuloma venéreo,  
 mastitis, mastoiditis, meningitis e infecciones del sistema nervioso, micetoma, nocardiosis (por ejemplo pie de  
 Madura), uretritis no específicas, oftalmia (por ejemplo oftalmia neonatal), osteomielitis, otitis (por ejemplo otitis  
 externa y otitis media), orquitis, pancreatitis, paroniquia, pelvipertonitis, peritonitis, peritonitis con apendicitis,  
 faringitis, flemones, pinta, peste, efusión pleural, neumonía, infecciones de heridas posoperatorias, gangrena  
 gaseosa posoperatoria, prostatitis, colitis pseudomembranosa, psitacosis, enfisema pulmonar, pielonefritis, pioderma  
 30 (por ejemplo impétigo), forunculosis, carbuncosis, síndrome de estafilococos de la piel escaldada, escarlatina  
 quirúrgica, enfermedad perianal estreptocócica, síndrome del choque tóxico estreptocócico, queratolisis con cicatriz  
 deprimida, tricomicosis axilar, infecciones del canal auditivo externo, síndrome de las uñas verde, espiroquetas,  
 fascitis necrotizante, infecciones de la piel micobacterianas (tales como lupus vulgaris, escrofuloderma, tuberculosis  
 verrugosa, tubércúlides, eritema nodoso, eritema indurado, manifestaciones cutáneas de la lepra tuberculoide o la  
 35 lepra lepromatosa, eritema nodoso leproso, infecciones cutáneas por *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M.*  
*simiae*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae* (incluyendo *M. abscessus*) o *M.*  
*fortuitum*, granuloma de la piscina (o pecera), linfadenitis y úlcera de Buruli (úlceras de Bairnsdale, úlcera de Searles,  
 úlcera de Kakerifu o úlcera de Toro)), fiebre Q, fiebre por mordedura de rata, reticulosis, enfermedad de Ritter,  
 salmonelosis, salpingitis, artritis séptica, infecciones sépticas, septicemia, sinusitis, infecciones de la piel (por  
 40 ejemplo granulomas de la piel), sífilis, infecciones sistémicas, amigdalitis, síndrome del choque tóxico, tracoma,  
 tularemia, tifoidea, tifus (por ejemplo tifus epidémico, tifus murino, fiebre de los matorrales y fiebre maculosa),  
 uretritis, infecciones de heridas, pian, aspergilosis, candidiasis (por ejemplo candidiasis orofaríngea, candidiasis  
 vaginal o balanitis), criptococosis, favus, histoplasmosis, intertrigo, mucormicosis, tinea (por ejemplo tinea corporis,  
 45 tinea capitis, tinea cruris, tinea pedis y tinea unguium), onicomicosis, pitiriasis versicolor, dermatofitosis y  
 esporotricosis.

Algunas afecciones adicionales que se pueden mencionar a este respecto incluyen infecciones con MSSA, MRSA,  
 Staph. epidermidis, Strept. agalactiae, Strept. pyogenes, Escherichia coli, Klebs. pneumoniae, Klebs. oxitoca, Pr.  
 mirabilis, Pr. rettgeri, Pr. vulgaris, Haemophilus influenzae, Enterococcus faecalis o Enterococcus faecium.  
 50

Algunos compuestos específicos de Fórmula I que se pueden mencionar con respecto a los aspectos de la invención  
 descritos anteriormente incluyen compuestos de los Ejemplos 1 a 43 (por ejemplo 1 a 39) posteriores.

El uso de ciertos compuestos de fórmula I en medicina, incluyendo compuestos de fórmula I (y Ia) como se han  
 55 definido anteriormente en el presente documento, es, según el conocimiento de los inventores, nuevo.

Para evitar cualquier duda, las referencias en el presente documento a los compuestos de fórmula Ia incluyen  
 referencias a todas las realizaciones descritas anteriormente con respecto a los compuestos de fórmulas I y Ia.

A este respecto, un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en  
 60 medicina, en el que el compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El uso de compuestos de fórmula I en medicina incluye su uso como productos farmacéuticos. La invención por  
 tanto proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de fórmula I como un producto farmacéutico.  
 65

Los compuestos de fórmula I son, según el conocimiento de los inventores, novedosos por sí mismos. Por tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento.

5 Cuando se usa en el presente documento, la expresión "compuestos de los Ejemplos 1 a 43 posteriores" se refiere a los compuestos del título de aquellos ejemplos, es decir:

- (1) 6-cloro-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 (2) 6-benciloxi-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 10 (3) 2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)quinolina;  
 (4) 6-(4-metanosulfonilbenciloxi)-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 (5) 6-(4-metoxibenciloxi)-2-metil-4-(1-il-3-fenilpirrolidin)quinolina  
 (6) 2-metil-6-fenetiloxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina ;  
 (7) 2-metil-6-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 15 (8) 4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 (9) 4-[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 (10) 4-[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 (11) [1-(2-metil-6-fenoxiquinolin-4-il)-pirrolidin-3-il]fenilamina;  
 (12) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;  
 20 (13) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]-2-fenilacetamida;  
 (14) 4-cloro-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;  
 (15) 4-metoxi-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;  
 (16) 2-metil-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;  
 (17) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido pirazina-2-carboxílico;  
 25 (18) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;  
 (19) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido furan-2-carboxílico;  
 (20) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]nicotinamida;  
 (21) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;  
 (22) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 30 (23) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido piridazina-4-carboxílico;  
 (24) 2-(4-metoxifenil)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]acetamida;  
 (25) 2-(4-clorofenil)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]acetamida;  
 (26) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;  
 (27) 2-(3-metil-isoxazol-5-il)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]-acetamida;  
 35 (28) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]bencenosulfonamida;  
 (29) bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;  
 (30) (R- o S-)bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;  
 (31) (S- o R-)bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;  
 (32) (4-metoxibencil)-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;  
 40 (33) 4-[[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-ilamino]metil]benzonitrilo;  
 (34) 1-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]pirrolidin-2-ona;  
 (35) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]propionamida-3-fenilo;  
 (36) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 (37) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido piridina-2-carboxílico;  
 45 (38) N-[4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida;  
 (39) 2-metil-6-fenoxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 (40(a)) 4-((R o S)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 (40(b)) 4-((S o R)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 (41(a)) 4-[(R o S)-3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 50 (41(b)) 4-[(S o R)-3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 (42(a)) [2-metil-4-((R o S)-3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 (42(b)) [2-metil-4-((S o R)-3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 (43(a)) N-[4-((R o S)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida;  
 (43(b)) N-[4-((S o R)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida,

55 y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos.

Además de tener actividad frente a hongos y bacterias, los compuestos de fórmula I (por ejemplo los compuestos de fórmula Ia) también pueden tener actividad frente a otros organismos, tales como protozoos. Por lo tanto, también se proporciona:

- (i) el uso de un compuesto de fórmula I o la como se ha definido anteriormente en el presente documento, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad protozoaria;  
 (ii) un compuesto de fórmula I o la para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad protozoaria;  
 65 (iii) el uso (por ejemplo, el uso ex vivo) de un compuesto de fórmula I o la para eliminar protozoos.

Cuando se usan para tratar o prevenir una enfermedad protozoaria, los compuestos de fórmula I o la se pueden formular como se describe a continuación (es decir, incluyendo en una formulación farmacéutica o una composición farmacéutica tópica que comprende un compuesto de fórmula I o la en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable).

5 Cuando se usa en el presente documento, el término "protozoo" (y los derivados del mismo, tal como "enfermedad protozoaria") incluye referencias a organismos (o infecciones debidas a organismos) de las siguientes clases y tipos específicos:

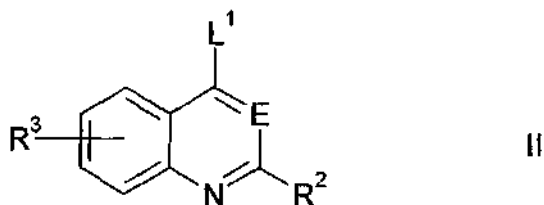
- 10 Leishmania (por ejemplo Leishmania donovani);  
 Plasmodium spp.;  
 Trypanosoma spp.;  
 Giardia lamblia;  
 15 Coccidios (por ejemplo Cryptosporidium parvum, Isospora belli);  
 Toxoplasma (por ejemplo Toxoplasma gondii);  
 Balantidium coli;  
 Amebas (por ejemplo Entamoeba, tal como Entamoeba histolytica, Entamoeba coli, Entamoeba hartmanni y Entamoeba polecki); y  
 20 Microsporidios (por ejemplo Enterocytozoon bienensei, Encephalitozoon hellem, Encephalitozoon cuniculi y Septata intestinalis).

Algunas afecciones particulares que los compuestos de fórmula I o la se pueden usar para tratar incluyen la leishmaniasis, malaria, tripanosomiasis, toxoplasmosis, giardiasis, balantidiasis, amebiasis (disentería amebiana), criptosporidiosis, isosporiasis y microsporidiosis.

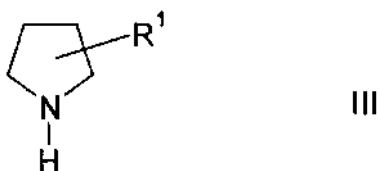
25 Los compuestos de fórmula I (incluyendo los compuestos de fórmula la) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo como se describe en lo sucesivo en el presente documento.

30 De ese modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I (por ejemplo un compuesto de fórmula la) que comprende:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula II,

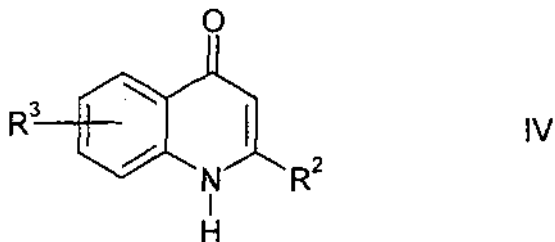


35 en la que L<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo halo, tal como cloro) y E, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula III,



40 en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tal como por reacción a temperatura (por ejemplo de 70 a 250 °C), por ejemplo como se consigue a través de calor por microondas) y opcionalmente a presión elevada (es decir, superior a 1 atmósfera), en presencia de un disolvente orgánico adecuado, tal como un alquilenglicol C<sub>2-4</sub> (por ejemplo etilenglicol) o un mono- o di-alquil C<sub>1-4</sub> éter de un alquilen C<sub>2-4</sub> glicol (por ejemplo etoxietanol), y  
 45 opcionalmente en presencia de una base apropiada (por ejemplo, el compuesto de fórmula II puede hacerse reaccionar con entre 1 y 3 equivalentes (por ejemplo, de 2 a 2,5 equivalentes) del compuesto de fórmula III a temperatura elevada (por ejemplo por encima de 180 °C, tal como de 200 a 240 °C), en el que la mezcla de  
 50 reacción se calienta opcionalmente mediante el uso de microondas, en presencia de un disolvente de alto punto de ebullición adecuado (por ejemplo etoxietanol));

(b) reacción de un compuesto de fórmula IV,



5 en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula III, como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o temperatura elevada (por ejemplo de 40 a 200 °C) en presencia de un agente de sililación (por ejemplo hexametildisilazano) y opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado (por ejemplo, una sal de amonio tal como sulfato de amonio);

10 (c) para compuestos de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-N(H)C(O)R^{8i}$ , el acoplamiento de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-NH_2$  con un compuesto de fórmula V,



15 en la que  $L^2$  representa un grupo saliente (tal como OH, halo (tal como cloro o bromo) o  $-OC(O)R^{8i}$ ) y  $R^{8i}$  es como se ha definido anteriormente, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como: (i) cuando  $L^2$  representa OH, en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, cloruro de oxalilo en DMF; EDC; DCC; HBTU; HATU; PyBOP; o TBTU, pudiéndose emplear los últimos seis agentes opcionalmente en combinación con un catalizador tal como HOBt, HOAt o HOSu), una base apropiada (por ejemplo, piridina, DMAP, TEA, 2,4,6-colidina o DIPEA) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo DCM, MeCN, EtOAc o DMF); o (ii) cuando  $L^2$  representa halo o  $OC(O)R^{8i}$ , en presencia de una base apropiada (por ejemplo, piridina, DMAP, TEA, 2,4,6-colidina o DIPEA) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo DCM, MeCN, EtOAc o DMF));

25 (d) para compuestos de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-N(H)S(O)_2R^{8f}$ , el acoplamiento de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-NH_2$  con un compuesto de fórmula VI,



30 en la que  $L^3$  representa un grupo saliente (por ejemplo halo (tal como cloro) o  $OS(O)_2R^{8f}$ ) y  $R^{8f}$  es como se ha definido anteriormente, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tal como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo DCM) y una base apropiada (por ejemplo, piridina);

35 (e) para compuestos de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-N(H)R^{8h}$ , en el que  $R^{8h}$  es alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-NH_2$  con un compuesto de fórmula VII,



40 en la que  $R^{8h1}$  representa H o alquilo  $C_{1-3}$ , estando el último grupo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente con respecto a  $R^{8h}$ , en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido carboxílico (por ejemplo, un ácido alcanoico  $C_{2-4}$ , tal como ácido acético) y un disolvente apropiado (por ejemplo 1,2-dicloroetano);

45 (f) para compuestos de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-OR^{8a}$ , en el que  $R^{8a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, el acoplamiento de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-OH$  con un compuesto de fórmula VIII,

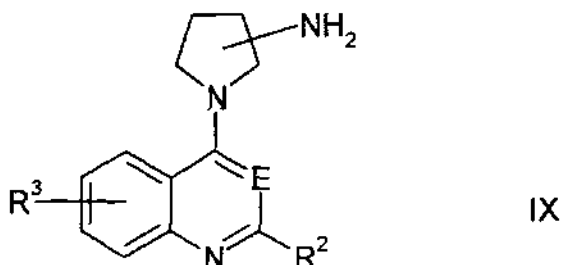


50 en la que  $R^{8a1}$  representa un grupo saliente (por ejemplo halo (tal como cloro) o  $OS(O)_2R^{8f}$ ) y  $R^{8a}$  es como se ha definido anteriormente, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como: (i) cuando  $L^2$  representa OH, en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, cloruro de oxalilo en DMF; EDC; DCC; HBTU; HATU; PyBOP; o TBTU, pudiéndose emplear los últimos seis agentes opcionalmente en combinación con un catalizador tal como HOBt, HOAt o HOSu), una base apropiada (por ejemplo, piridina, DMAP, TEA, 2,4,6-colidina o DIPEA) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo DCM, MeCN, EtOAc o DMF); o (ii) cuando  $L^2$  representa halo o  $OC(O)R^{8i}$ , en presencia de una base apropiada (por ejemplo, piridina, DMAP, TEA, 2,4,6-colidina o DIPEA) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo DCM, MeCN, EtOAc o DMF));

55 en la que  $R^{8a1}$  representa un grupo saliente (por ejemplo halo (tal como cloro) o  $OS(O)_2R^{8f}$ ) y  $R^{8a}$  es como se ha definido anteriormente con respecto a  $R^{8a}$  y  $L^3$  como se han definido anteriormente, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo 120 °C), a la que la mezcla de reacción se calienta opcionalmente mediante el uso de microondas, en presencia de una base (por

ejemplo, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, o un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de cesio) y un disolvente adecuado (por ejemplo DMF); o

5 (g) para compuestos de fórmula I en la que  $R^1$  representa  $-N(H)-R^{4a}$ , en la que  $R^{4a}$  representa fenilo, la reacción de un compuesto de fórmula IX,



10 en la que E,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula X,



15 en la que  $R^{4a1}$  representa fenilo y  $L^3$  es como se ha definido anteriormente, en presencia de un catalizador de acoplamiento cruzado de paladio (por ejemplo tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tal como a temperatura elevada (por ejemplo 150 °C), a la que la mezcla de reacción se calienta opcionalmente mediante el uso de microondas, en presencia de una fosfina adecuada (por ejemplo 2-diciclohexil-fosfino-2'-dimetilaminobifenilo), una base apropiada (por ejemplo, terc-butóxido de sodio) y un disolvente orgánico (por ejemplo tolueno).

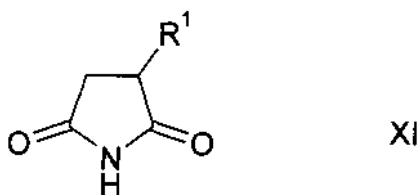
20 Se pueden preparar compuestos de fórmula II en la que  $L^1$  representa halo haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula IV, como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un reactivo de halogenación adecuado (por ejemplo oxicluro de fósforo), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 100 a 120 °C), opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo tolueno o xileno).

25 Se pueden preparar compuestos de fórmula II en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-NH_2$  por reducción de un compuesto correspondiente de fórmula II en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-NO_2$ , por ejemplo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador adecuado (tal como Pd/C,  $Pt_2O$  o níquel Raney) en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo etanol).

30 Se pueden preparar compuestos de fórmula II en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-NO_2$  de acuerdo con o por analogía con los procedimientos conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, los descritos en J. Chem. Soc. 1367 (1949)), tal como haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula II en la que  $R^3$  representa H con un agente de nitración adecuado (por ejemplo una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o temperatura elevada (por ejemplo de 50 a 75 °C).

35 Se pueden preparar compuestos de fórmula III en la que  $R^1$  es un único sustituyente en la posición 3 del anillo de pirrolidina por métodos conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo de acuerdo con o por analogía con métodos pertinentes desvelados en: J. Org. Chem. 55, 270 (1990); Synthesis 1023 (1991); J. Am. Chem. Soc. 124 (2002); J. Org. Chem. 64, 4273 (1999); Synlett 2092 (2002); Med. Chem. Res. 7, 76 (1997); o J. Org. Chem. 60, 4743 (1995)), o por uno de los métodos siguientes.

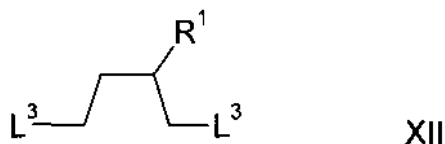
45 (i) Reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XI,



en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo hidruro de litio y aluminio), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 50 a 75 °C) en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano).

5

(ii) La reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XII,



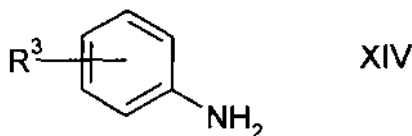
10 en la que L<sup>3</sup> y R<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, con amoníaco o un compuesto de fórmula XIII,



15 en la que R<sup>a</sup> representa un grupo protector apropiado (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-Ph o -OH), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 50 a 65 °C) en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano) y una base apropiada (por ejemplo, base de Hunig o 4-dimetilaminopiridina), seguido (si es necesario) de la eliminación del grupo protector R<sup>a</sup> en condiciones conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica utilizando Pd/C como catalizador, por ejemplo a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 50 a 65 °C) en presencia de un disolvente orgánico adecuado, tal como etanol o metanol).

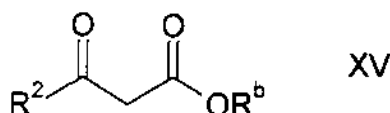
20

Se pueden preparar compuestos de fórmula IV haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIV,



25

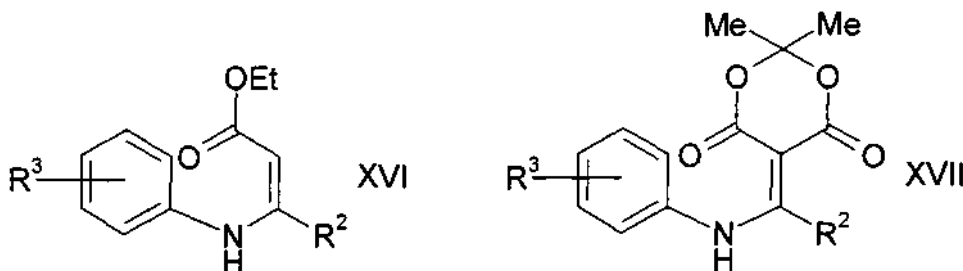
en la que R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula XV,



30

en la que R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como etilo), en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido polifosfórico), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 90 a 105 °C), en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo dioxano).

35 Se pueden preparar compuestos de fórmula IV como alternativa por ciclación de un compuesto de fórmula XVI o un compuesto de fórmula XVII,

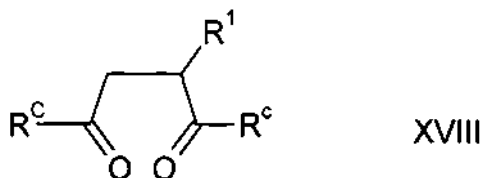


40 en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura elevada (por ejemplo, de 70 a 250 °C, por



ejemplo como se logra a través del calentamiento por microondas) en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo diclorobenceno o éter de difenilo).

Se pueden preparar compuestos de fórmula XI haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XVIII,



5 en la que R<sup>c</sup> representa halo, OH o alcoxi C<sub>1-9</sub>, con un compuesto de fórmula XIII como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando R<sup>c</sup> representa OH, la reacción puede realizarse en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado y opcionalmente en presencia de una base adecuada, un disolvente apropiado y/o un catalizador (por ejemplo, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol). Como alternativa, cuando R<sup>c</sup> representa halo (por ejemplo cloro), la reacción puede realizarse, por ejemplo, a temperatura ambiente (o por debajo) en presencia de una base adecuada y/o un disolvente apropiado.

15 Con respecto a la reacción entre compuestos de las fórmulas XVIII y XIII, los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, por ejemplo:

1,1'-carbonildiimidazol; N,N'-diclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (o clorhidrato de la misma); carbonato de N,N'-disuccinimidilo; hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio; hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-pirrolidinofosfonio; hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio; tetrafluorocarbonato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; 1-ciclohexilcarbodiimida-3-propiloximetil poliestireno; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

25 Adicionalmente, las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, hidróxido de sodio, terc-butóxido de potasio y/o diisopropilamida de litio. Además, los disolventes adecuados que se pueden mencionar incluyen tetrahidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina.

Se pueden preparar compuestos de fórmula XII, en la que L<sup>3</sup> representa OS(O)<sub>2</sub>R<sup>8f</sup> por:

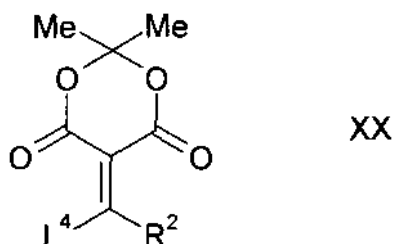
35 reducción de un compuesto correspondiente de fórmula XVIII en la que R<sup>c</sup> representa alcoxi C<sub>1-9</sub> en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 50 a 70 °C) en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano); seguido de  
40 la reacción del diol resultante con un compuesto de fórmula XIX



45 en la que L<sup>3</sup> y R<sup>8f</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o reducida (por ejemplo de 0 a 5 °C) en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano o diclorometano) y una base apropiada (por ejemplo, trietilamina o 4-dimetilaminopiridina).

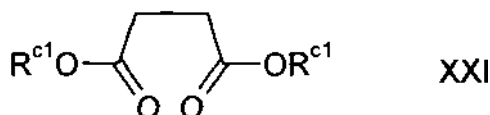
Se pueden preparar compuestos de fórmula XVI haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XIV, como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XV como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 100 a 120 °C), opcionalmente en presencia de un disolvente.

55 Se pueden preparar compuestos de fórmula XVII de acuerdo con o por analogía con los procedimientos conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, los descritos en Synthesis 482 (1987)), tales como haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XIV, como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XX,



5 en la que  $L^4$  representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo etilitio) y  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 100 a 120 °C), opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado.

10 Se pueden preparar compuestos de fórmula XVIII en la que  $R^1$  es  $-\text{CH}_2\text{-arilo}$  y  $R^c$  representa alcoxi  $\text{C}_{1-9}$  haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XXI,

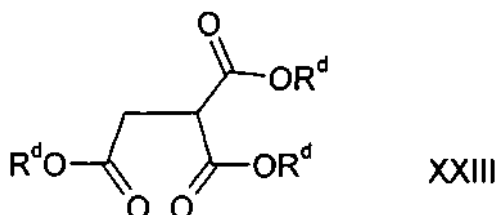


15 en la que  $R^{c1}$  representa alcoxi  $\text{C}_{1-9}$ , con un compuesto de fórmula XXII,



20 en la que arilo es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 60 a 80 °C) en presencia de una base apropiada (por ejemplo, t-BuOK) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, t-butanol), seguido de reducción del alqueno intermedio resultante, por ejemplo por hidrogenación catalítica en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 50 a 65 °C) en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd/C) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo etanol o metanol).

25 Se pueden preparar compuestos de fórmula XVIII en la que  $R^1$  es  $-\text{CH}_2\text{-arilo}$  y  $R^c$  representa OH haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XXIII,

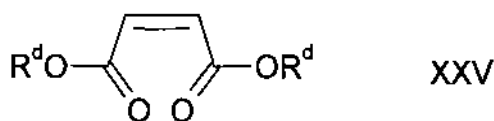


30 en la que cada  $R^d$  representa independientemente alquilo  $\text{C}_{1-9}$ , con un compuesto de fórmula XXIV,

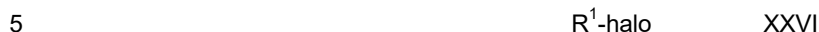


35 en la que arilo y  $L^3$  son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 40 a 120 °C) en presencia de una base apropiada (por ejemplo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaOH, NaH, trietilamina o 4-dimetilaminopiridina) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, DMF, tetrahidrofurano, diclorometano o etanol), seguido de hidrólisis de los tres grupos éster (es decir, conversión de cada  $R^d$  en H) y mono-descarboxilación, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura elevada (por ejemplo de 50 a 65 °C) en presencia de un ácido acuoso apropiado (por ejemplo ácido sulfúrico o clorhídrico) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, etanol o metanol).

45 Se pueden preparar compuestos de fórmula XVIII en la que  $R^c$  representa alcoxi  $\text{C}_{1-9}$  haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXV



en la que R<sup>d</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXVI,



en la que R<sup>1</sup> y halo son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 60 a 120 °C) en presencia de un catalizador a base de paladio apropiado para el acoplamiento de Heck y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo o tetrahidrofurano), y opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc o trietilamina) y/o un co-catalizador (por ejemplo n-Bu<sub>4</sub>NBR o NaI), seguido de hidrogenación catalítica del alqueniilo intermedio resultante, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo de 50 a 65 °C) en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado (por ejemplo Pd/C, [(R)- o (S)-DIPAMP]RhCl o r [(R)- o (S)-BINAP]Ru(OAc)<sub>2</sub>) y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo etanol o metanol).

El catalizador a base de paladio para el acoplamiento de Heck puede comprender una fuente de paladio(0) (por ejemplo Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) y, opcionalmente, un ligando adecuado para la coordinación de paladio (por ejemplo, PPh<sub>3</sub>, P(Oi-Pr)<sub>3</sub> o tri-(o-tolil)fosfina).

Los compuestos de fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII, XIV, XV, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV y XXVI están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía, o se pueden obtener por analogía con los procesos descritos en el presente documento, o mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas convencionales, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando reactivos y condiciones de reacción apropiadas.

Se pueden introducir sustituyentes en los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo y heterocíclico en los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII, XIV, XV, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV y XXVI y/o interconvertirse usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia por medio de interconversiones de grupos funcionales convencionales, de acuerdo con técnicas convencionales, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los reactivos y las condiciones de reacción apropiados. Por ejemplo, benciloxi se puede convertir en hidroxilo, etc.

Los compuestos de fórmula I se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden aislar por conversión en una sal de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) (por ejemplo, por medio de la adición del ácido al producto en bruto) y a continuación recristalización de la sal a partir de un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol o, particularmente, etanol). Alternativamente, la sal simplemente se puede lavar o se puede formar una suspensión en presencia de tal disolvente adecuado con el fin de aislar la sal de ácido pura del compuesto de fórmula I.

De acuerdo con la presente invención, los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I también incluyen derivados "protegidos", y/o compuestos que actúan como profármacos, de compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I puede exhibir tautomería. Todas las formas tautoméricas y las mezclas de las mismas se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden exhibir isomería óptica o diastereoisomería. Los diastereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía. Los diversos estereoisómeros se pueden aislar mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden preparar por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no causen racemización o epimerización, o mediante derivatización, por ejemplo con un ácido homoquiral seguido de separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, cristalización fraccionada HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los expertos en la materia entenderán que, en los procesos que se han descrito anteriormente y se describen en lo sucesivo en el presente documento, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores.

Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Algunos grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos alquilo opcionalmente sustituidos y/o insaturados (por ejemplo,

metilo, alilo, bencilo o terc-butilo), grupos trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo) y tetrahidropirano. Algunos grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen terc-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo.

5 La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después del acoplamiento, o antes o después de cualquier otra reacción en los esquemas mencionados anteriormente.

10 Los grupos protectores se pueden retirar de acuerdo con técnicas que conocen bien los expertos en la materia y se describen posteriormente el presente documento.

15 Los expertos en la materia entenderán que, con el fin de obtener compuestos de fórmula I de forma alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, las etapas del proceso individuales mencionadas anteriormente en el presente documento se pueden llevar a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden llevar a cabo en una etapa diferente de la ruta general (es decir, los sustituyente se pueden añadir a y/o las transformaciones químicas se pueden llevar a cabo en, diferentes compuestos intermedios a los mencionados anteriormente en el presente documento en una reacción particular). Esto puede invalidar, o hacer necesaria, la necesidad de grupos protectores.

20 El tipo de química implicada estará dictada por la necesidad, y el tipo de grupos protectores así como la secuencia para conseguir la síntesis.

25 El uso de grupos protectores se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

30 Los derivados protegidos de los compuestos de fórmula I se pueden convertir químicamente en los compuestos de la invención usando técnicas de desprotección convencionales (por ejemplo, hidrogenación). El experto en la materia también entenderá que también se puede hacer referencia a que ciertos compuestos de fórmula I son "derivados protegidos" de otros compuestos de fórmula I.

Los expertos en la materia también entenderán que ciertos compuestos de fórmula I serán útiles como compuestos intermedios en la síntesis de ciertos otros compuestos de fórmula I.

35 Cuando se usa en el método de tratamiento descrito anteriormente, los compuestos de fórmula I (por ejemplos los compuestos de fórmula Ia) se pueden formular para la administración a un paciente. A este respecto, de acuerdo con otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I (por ejemplos los compuestos de fórmula Ia) en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Los medicamentos, productos de combinación (componentes de) y formulaciones farmacéuticas mencionados anteriormente se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mezclando los compuestos de las fórmulas I o Ia con excipiente o excipientes.

45 Cuando se formulan con excipientes, los compuestos de las fórmulas I o Ia pueden estar presentes en los medicamentos, productos de combinación (componentes de) y formulaciones farmacéuticas mencionados anteriormente en una concentración de un 0,1 a un 99,5 % (tal como de un 0,5 a un 95 %) en peso de la mezcla total.

50 Cuando se administran a pacientes por medio de cualquiera de los medicamentos, productos de combinación (componentes de) y formulaciones farmacéuticas mencionados anteriormente, los compuestos de las fórmulas I o Ia se administrarán normalmente por vía oral, mediante cualquier vía parenteral o mediante inhalación.

55 En el caso de animales, los compuestos de las fórmulas I o Ia también se pueden administrar mediante incorporación del compuesto de las fórmulas I o Ia en alimentos o agua potable.

Una vía de administración preferente de los compuestos de la invención es oral.

60 Las dosis adecuadas de los compuestos de la invención para tratamiento profiláctico y/o terapéutico de mamíferos (por ejemplo seres humanos) incluyen, por ejemplo, 0,001-100 mg/kg de peso corporal con administración peroral y 0,001-50 mg/kg de peso corporal con administración parenteral.

Los compuestos de las fórmulas I o Ia se administran por vía tópica. De ese modo, se proporciona:

65 (I) una composición farmacéutica tópica que comprende un compuesto de fórmula I o Ia en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

(II) un producto de combinación para administración tópica que comprende

- (A) un compuesto de fórmula I o la como se ha definido anteriormente en el presente documento, y  
 (B) un agente antimicrobiano convencional, como se ha definido anteriormente en el presente documento,

5 en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Cuando se usa en el presente documento, el término "tópico" incluye referencias a formulaciones que están adaptadas para su aplicación a las superficies corporales (por ejemplo, la piel o las membranas mucosas). Las membranas mucosas que se pueden mencionar a este respecto incluyen la mucosa de la vagina, el pene, la uretra, la vejiga, el ano, la boca (incluyendo la mucosa de la mejilla, el paladar blando, la superficie inferior de la lengua y el suelo de la boca), la nariz, la garganta (incluyendo la mucosa de la faringe, la laringe, la tráquea y el esófago), los bronquios, los pulmones, el ojo y el oído.

15 En relación con el apartado (II) anterior, el producto de combinación proporciona la administración del componente (A) junto con el componente (B), y por tanto se puede presentar como formulaciones tópicas separadas, en el que al menos una de esas formulaciones comprende el componente (A) y al menos una comprende el componente (B), o se puede presentar (es decir, formular) como una preparación tópica combinada (es decir, presentada como una formulación tópica individual que incluye el componente (A) y el componente (B)).

20 Las composiciones tópicas, que son útiles para tratar trastornos de la piel o de membranas (por ejemplo membranas accesibles por digitación, tales como membranas de la boca, vagina, cuello uterino, ano y recto), incluyen cremas, pomadas, lociones, pulverizaciones, geles y soluciones o suspensiones acuosas estériles. Como tal, las composiciones tópicas incluyen aquellas en las que el principio o principios activos se disuelven o se dispersan en un vehículo dermatológico conocido en la técnica (por ejemplo geles acuosos o no acuosos, pomadas, emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua). Los componentes de tales vehículos pueden comprender agua, soluciones tampón acuosas, disolventes no acuosos (tales como etanol, isopropanol, alcohol bencílico, 2-(2-etoxietoxi)etanol, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, glicofurol o glicerol), aceites (por ejemplo un aceite mineral tal como parafina líquida, triglicéridos naturales o sintéticos tales como Miglyol™, o aceites de silicona tales como dimeticona). Dependiendo, entre otros, de la naturaleza de la formulación así como de su uso pretendido y sitio de aplicación, el vehículo dermatológico empleado puede contener uno o más componentes (por ejemplo, cuando la formulación es un gel acuoso, componentes además de agua) seleccionados entre la siguiente lista:

- 35 un agente o disolvente solubilizante (por ejemplo una  $\beta$ -ciclodextrina, tal como hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina, o un alcohol o poliol tal como etanol, propilenglicol o glicerol);  
 un agente espesante (por ejemplo hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o carbómero);  
 un agente gelificante (por ejemplo un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno);  
 un conservante (por ejemplo alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorhexidina, clorbutol, un benzoato, sorbato potásico o EDTA o sal del mismo); y  
 40 agente o agentes de tamponamiento del pH (tales como una mezcla de dihidrogenofosfato y sales de hidrogenofosfato, o una mezcla de ácido cítrico y una sal de hidrogenofosfato).

45 La cantidad de compuesto de las fórmulas I o Ia, usada en composiciones o productos de combinación tópicos dependerá, entre otros, de la naturaleza de la composición o producto de combinación en particular, así como de su uso pretendido. En cualquier caso, los expertos en la materia serán capaces de determinar, con métodos de rutina y otros distintos a los de la invención, las cantidades de compuesto de las fórmulas I o Ia que se pueden usar. Por lo general, sin embargo, el compuesto de las fórmulas I o Ia estará presente en la composición o producto de combinación tópicos de un 0,01 a un 25 % en peso (por ejemplo de un 0,1 a un 10 % en peso, tal como de un 0,1 a un 5 % en peso o, en particular, de un 0,5 a un 3 % (por ejemplo un 2 % o un 1 %) en peso) de la composición o producto.

50 Son composiciones tópicas particulares que se pueden mencionar aquellas que comprenden un compuesto de fórmula I (por ejemplo, al 0,5 al 3%, tal como al 2% o al 1%, en peso) y:

- 55 (a) agua;  
 (b) uno o más disolventes polares no acuosos, (por ejemplo, un alcohol o poliol, tal como etanol, propilenglicol y/o glicerol);  
 (c) un conservante (por ejemplo alcohol bencílico);  
 60 (d) un agente espesante (por ejemplo hidroxietilcelulosa); y, opcionalmente  
 (e) un agente o agentes de tamponamiento del pH (tal como una mezcla de sales de fosfato y fosfato de hidrógeno de dihidrógeno).

65 En composiciones particulares, y dependiendo, entre otros, de la cantidad de compuesto de fórmula I presente (normalmente, cuanto mayor sea la cantidad del compuesto de fórmula I, mayor será la cantidad de disolventes polares no acuosos requerida para solubilizar el compuesto):

- (i) el agua puede estar presente en del 55 al 75 % (del 60 al 72,5 %) en peso, por ejemplo;
- (ii) los uno o más disolventes polares, no acuosos pueden (en conjunto) estar presentes en del 15 al 40 % (del 24 al 35 % por ejemplo) en peso;
- (iii) el glicerol, si se utiliza, puede estar presente en del 5 al 25 % (del 15 al 20 %, por ejemplo) en peso;
- (iv) el etanol, si se utiliza, puede estar presente en del 3 al 10 % (del 5 al 8 %, por ejemplo) en peso;
- (v) el propilenglicol, si se utiliza, puede estar presente en del 2 al 15 % (del 4 al 6 %, por ejemplo) en peso;
- (vi) el conservante puede estar presente en del 0,1 al 3 % (por ejemplo, aproximadamente el 1 %) en peso;
- (vii) el agente espesante puede estar presente en del 1 al 5 % (por ejemplo aproximadamente el 2 % en peso).

En composiciones tópicas particulares adicionales, el agente o agentes de tamponamiento del pH pueden, si se emplea y cuando se disuelve en el componente acuoso de la composición, proporcionar un pH en el intervalo de 5 a 7 (por ejemplo, aproximadamente un pH 5,5).

En la técnica se conocen bien algunos métodos para producir composiciones farmacéuticas tópicas tales como cremas, pomadas, lociones, pulverizaciones y soluciones o suspensiones acuosas estériles. Algunos métodos adecuados para preparar composiciones farmacéuticas tópicas se describen, por ejemplo en los documentos de patente WO 95/10999, US 6.974.585, WO 2006/048747, así como en documentos mencionados en cualquiera de estas referencias.

Las composiciones y productos de combinación farmacéuticos tópicos como se han descrito anteriormente se pueden usar para tratar una diversidad de trastornos cutáneos o de membranas, tales como infecciones de la piel o membranas (por ejemplo infecciones de membranas nasales, axila, ingle, perineo, recto, piel dermatítica, úlceras cutáneas, y sitios de inserción de equipo médico tales como agujas i.v., catéteres y traqueotomía o tubos de alimentación) con cualquiera de las bacterias, hongos que se han descrito anteriormente en el presente documento, (por ejemplo cualquiera de los organismos estafilococos, estreptococos, micobacterias o pseudomonas mencionados anteriormente en el presente documento, tal como *S. aureus* (por ejemplo *S. aureus* resistente a Metilina (MRSA))).

Las afecciones bacterianas en particular que se pueden tratar con composiciones farmacéuticas y productos de combinación tópicos también incluyen las afecciones relacionadas con la piel y membranas que se han desvelado anteriormente en el presente documento, así como: acné vulgar; acné rosácea; rosácea (que incluye rosácea eritematotelangiectásica, rosácea papulopustular, rosácea fimatosa y rosácea ocular); erisipela; eritrasma; ectima; ectima gangrenoso; impétigo; paroniquia; celulitis; foliculitis (incluyendo foliculitis de la tina); furunculosis; carbunculosis; síndrome de la piel escaldada por estafilococos; escarlatina quirúrgica; enfermedad perianal estreptocócica; síndrome de shock tóxico estreptocócico; queratólisis punctata; tricomicosis axilar; pioderma; infecciones del canal auditivo externo; síndrome de uñas verdes; espiroquetas; fascitis necrotizante; infecciones cutáneas por micobacterias (tales como lupus vulgaris, escrofuloderma, tuberculosis verrugosa, tuberculides, eritema nodoso, eritema indurado, manifestaciones cutáneas de lepra tuberculoide o lepra lepromatosa, eritema nodoso leproso, infecciones cutáneas por *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae* (incluyendo *M. abscessus*) o infecciones por *M. fortuitum*, granuloma de las piscinas (o acuarios), linfadenitis y úlcera de Buruli (úlceras de Bairnsdale, úlcera de Searles, úlcera de Kakerifu o úlcera de Toro)); intertrigo; eccema atópico con estado portador estafilocócico; así como eccema, quemaduras, abrasiones y heridas cutáneas infectadas.

Las afecciones fúngicas en particular que se pueden tratar con composiciones farmacéuticas y productos de combinación tópicos de acuerdo con la presente invención también incluyen las afecciones relacionadas con la piel y membranas que se han desvelado anteriormente en el presente documento, así como: candidiasis (por ejemplo candidiasis orofaríngea; candidiasis vaginal o balanitis); esporotricosis; tiña (por ejemplo pie de atleta, tiña crural, tiña de la cabeza, tiña de la uña o tiña del cuerpo); tiña versicolor; e infecciones con los hongos de tipo oval *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* o *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*).

Además de lo anterior, las composiciones y los productos de combinación tópicos se pueden usar para efectuar la eliminación (por ejemplo la eliminación profiláctica) de:

- (a) Estafilococos (por ejemplo MRSA);
- (b) Propionibacterias, tales como *Propionibacterium acnes*; o
- (c) hongos (tales como *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia* (por ejemplo, *Malassezia furfur*) o, en particular, *Trichophyton* (por ejemplo *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton mentagrophytes* o, en particular, *Trichophyton rubrum*),

de la piel o las membranas de un paciente que necesite dicha eliminación.

En el caso de los Estafilococos la eliminación se puede efectuar en particular de la piel (por ejemplo, antes de la cirugía o de la inserción de equipos médicos tales como agujas IV, catéteres y traqueotomía o tubos de alimentación), la nariz (por ejemplo, fosas nasales anteriores), heridas o eccema atópico (dermatitis atópica).

Por tanto, se proporciona una composición tópica como se ha definido anteriormente en el presente documento, o un producto de combinación para la administración tópica como se ha definido anteriormente en el presente documento para su uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones y las infecciones mencionadas anteriormente en relación con composiciones tópicas, o para efectuar la eliminación de microorganismos como se han descrito anteriormente.

Los microorganismos destruidos por la aplicación de la composición o la combinación de productos tópicos pueden ser clínicamente latentes.

Cuando se usan para tratar una infección microbiana, los compuestos de las fórmulas I o la administrados por sí mismos o en combinación con un agente antimicrobiano convencional, se administran preferentemente en un número de dosis inferior al necesario para el tratamiento de la misma infección microbiana usando solamente agentes antimicrobianos convencionales (por ejemplo en menos de 7, 6, 5, 4, o 3 dosis, tal como en 2 dosis o, en particular, 1 dosis).

Los compuestos de las fórmulas I o la, tienen la ventaja de que se pueden usar para eliminar microorganismos clínicamente latentes. Además, en el tratamiento de infecciones microbianas, los compuestos de las fórmulas I o la pueden tener la ventaja adicional de permitir un periodo de terapia más corto (ya sean solos o en combinación con un agente antimicrobiano convencional), aumentando de este modo el cumplimiento por parte del paciente (por ejemplo, a través de la necesidad de tomar menos dosis o dosis más pequeñas de agentes antimicrobianos) y/o minimizar el riesgo de generar subpoblaciones de microorganismos que sean resistentes (genéticamente) a agentes antimicrobianos convencionales.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener la ventaja de poder ser más eficaces, menos tóxicos, tener un intervalo de actividad más amplio, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, o tener otras propiedades farmacológicas útiles con respecto a los compuestos conocidos en la técnica anterior.

Ensayos biológicos

Los procedimientos de ensayo que se pueden usar para determinar la actividad biológica (por ejemplo bactericida o antibacteriana) de los compuestos de las fórmulas I o la incluyen los conocidos por las personas expertas en la materia para determinar:

(a) actividad bactericida frente a bacterias en fase estacionaria o "persistentes" (es decir, bacterias "clínicamente latentes"); y

(b) actividad antibacteriana con respecto a bacterias de fase logarítmica.

Con respecto a (b) mencionado anteriormente, algunos métodos para determinar actividad con respecto a bacterias de fase logarítmica incluyen una determinación, en condiciones convencionales (es decir, condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como las que se describen en el documento de patente WO 2005/014585, cuyas divulgaciones del presente documento que se incorporan por la presente por referencia), de Concentración Inhibitoria Mínima ("MIC") o Concentración Bactericida Mínima ("MBC") para un compuesto de ensayo.

Con respecto a (a) mencionado anteriormente, algunos métodos para determinar actividad frente a bacterias clínicamente latentes incluyen una determinación, en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como las que se describen en Nature Reviews, Drug Discovery 1, 895-910 (2002), cuyas divulgaciones se incorporan por la presente por referencia), de Concentración Estacionaricida Mínima ("MSC") o Concentración Dormicida Mínima ("MDC") para un compuesto de ensayo. A continuación se describen algunos ejemplos específicos de tales métodos.

Protocolo para bacterias piogénicas

Cepas bacterianas

Las cepas usadas para identificación sistemática se muestran en la siguiente tabla.

Staphylococcus aureus (Oxford)	Gram positiva	Cepa de referencia
Escherichia coli K12	Gram negativa	Cepa de referencia
Enterococcus	Gram positiva	Aislado clínico
Pseudomonas	Gram negativa	Aislado clínico
S. aureus resistente a Meticilina (MRSA)	Gram positiva	Aislado clínico

Klebsiella aerogenes	Gram negativa	Aislado clínico
E. coli	Gram negativa	Aislado clínico
Streptococcus pneumoniae	Gram positiva	Cepa de referencia
Estreptococos del Grupo A Streptococcus pyogenes	Gram positiva	Cepa de referencia
Estreptococos del Grupo B (Streptococcus agalactiae)	Gram positiva	Cepa de referencia
Streptococcus viridans	Gram positiva	Cepa de referencia
Haemophilus influenzae	Gram negativa	Cepa de referencia
Staphylococcus coagulasa negativa (CNS)	Gram positiva	Cepa de referencia
Propionibacterium acnes	Gram positiva	Cepa de referencia (NCTC 737)

#### Crecimiento de bacterias

5 Las bacterias (excepto para estreptococos y H. influenzae y P. acnes) se cultivaron en 10 ml de caldo de cultivo nutriente (Nº 2 (Oxoid)) durante una noche a 37 °C, con agitación continua a 120 rpm. Los estreptococos y H. influenzae se cultivaron durante una noche en caldo de cultivo de Todd-Hewitt (Sigma) sin agitación. El P. acnes se cultivó durante una noche en 10 ml de caldo de nutrientes sin agitación. Los cultivos realizados durante la noche se diluyeron (1000 X) en 100 ml de medio de crecimiento y a continuación se incubaron con o sin agitación durante 10 días. La viabilidad de las bacterias se calculó con recuentos de unidades formadoras de colonias (CFU) a intervalos de 2 horas en las primeras 24 horas y a continuación a las 12-24 horas. A partir de diluciones en serie 10 veces de los cultivos experimentales, se añadieron 100 µl de muestras a placas por triplicado de placas de agar con nutriente (Oxoid) y placas de agar con sangre (Oxoid). El recuento de las unidades formadoras de colonias (CFU) se hizo después de la incubación de las placas a 37 °C durante 24 horas. Los recuentos de CFU de P. acnes se estimaron después de que las placas se incubaran en condiciones anaeróbicas durante 48 horas.

15 Cultivos de fase logarítmica: Los cultivos realizados durante la noche descritos anteriormente se diluyeron (1000 X) con caldo Iso-sensitest. A continuación los cultivos se incubaron a 37 °C con agitación durante 1-2 para alcanzar log CFU 6, excepto por los estreptococos, H. influenzae y P. acnes, que se incubaron a 37 °C sin agitación. Estos cultivos sirvieron como cultivos de fase logarítmica.

20 Cultivos en fase estacionaria: Los cultivos incubados durante más de 24 horas están en fase estacionaria. Para identificar sistemáticamente el fármaco, se usan cultivos en fase estacionaria de 5-6 días como se muestra en la Fig. 1 (los periodos entre dos fechas). Los cultivos se diluyeron con solución salina tamponada con fosfato hasta log 6, que se usaron para incubar con compuestos de ensayo.

#### 25 Medidas de la actividad bactericida con respecto a cultivos de fase logarítmica

30 Se incubaron diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo con los cultivos de fase logarítmica en placas de 96 pocillos durante diversos periodos de tiempo (2, 4, 6, 12, 24 horas). A continuación, la actividad bactericida se examinó tomando una lectura de espectrofotómetro (usando un lector de placas) de los cultivos resultantes, así como mediante recuentos de CFU como se ha descrito anteriormente.

#### Medidas de la actividad bactericida con respecto a cultivos en fase estacionaria

35 Se incubaron diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo con cultivos en fase estacionaria (cultivos de 5-6 días) en placas de 96 pocillos durante 24 o 48 horas. A continuación se determinó la actividad bactericida tomando recuentos de CFU de los cultivos resultantes, como se ha descrito anteriormente.

#### 40 Medida de la actividad bactericida con respecto a bacterias persistentes

45 Un antibiótico (por ejemplo gentamicina) se añadió a cultivos en fase estacionaria de 5-6 días hasta la concentración final de 50 a 100 µg/ml durante 24 horas. Después de 24 horas de tratamiento con antibiótico, las células se lavan 3 veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS), y a continuación se vuelven a suspender en PBS. Las células bacterianas supervivientes se usan como persistentes. La viabilidad se calcula con recuentos de CFU. A continuación, los persistentes se usaron en medidas de actividad bactericida para compuestos de ensayo.

Diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo se incubaron con la suspensión celular (persistentes) en placas de 96 pocillos durante diversos periodos de tiempo (24 y 48 horas). A continuación, la actividad bactericida se determinó tomando recuentos de CFU de los cultivos resultantes, como se ha descrito anteriormente.

50



Protocolo para M. tuberculosis

## Crecimiento de M. tuberculosis

5 La cepa H37Rv de M. tuberculosis se cultivó en 10 ml de caldo de cultivo Middlebrook 7H9 que contenía Tween 80 al 0,05 % complementado con ADC al 10 % sin alteración hasta 100 días. Para obtener cultivos dispersados uniformemente antes del tratamiento experimental, los grupos en los cultivos se dividieron mediante agitación vorticial de los cultivos en presencia de perlas de vidrio de 2 mm (Philip Harris Scientific, Staffordshire, UK) durante 2 minutos, seguido de sonicación en un sonicador con baño de agua (Branson Ultrasónico B. V.) durante 5 minutos.

10 Los índices de M. tuberculosis viables en los cultivos se determinaron mediante recuentos de unidades formadoras de colonias (CFU) en agar Middlebrook 7H11. Las series de diluciones de los cultivos 10 veces se realizan en caldo de cultivo Middlebrook 7H9 con Tween 80 al 0,05 % (v/v) pero sin ADC. A continuación, se añaden 100 µl de muestras a un tercio de segmentos de las placas de agar por duplicado. Las placas se incubaron en bolsas de polietileno durante 3 semanas a 37 °C.

15 Medidas de la actividad bacteriana con respecto a cultivos de fase logarítmica

Diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo se incubaron con cultivos de fase logarítmica (cultivos de 4 días) durante diversos periodos de tiempo (4, 8, 16, 24 días). A continuación, la actividad bactericida se determinó tomando recuentos de CFU de los cultivos resultantes, como se ha descrito anteriormente.

20

## Medidas de la actividad bactericida con respecto a cultivos en fase estacionaria y bacterias persistentes

25 Modelo 1 - Cultivos en fase estacionaria. Diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo se incubaron con los cultivos de 100 días sonicados, cada concentración a un cultivo separado de 10 ml. Después del periodo de incubación de 5 días, los recuentos de CFU viables se determinaron por inoculación de un par de placas 7H11 con 100 µl de diluciones en serie 10 veces de los cultivos resultantes.

30 Modelo 2 - Bacterias persistentes seleccionadas con rifampicina. Se añadió rifampicina (100 mg/l) a cada uno de un conjunto de cultivos de 100 días sonicados, cultivos que a continuación se incubaron durante 5 días. Después del primer día de incubación, no se pudieron obtener colonias en las placas inoculadas desde el cultivo. Después de lavar dos veces con PBS mediante centrifugación, se añadió medio 7H9 recién preparado (y sin rifampicina) para preparar el volumen hasta 10 ml y el compuesto de ensayo se añadió en las mismas concentraciones que en el modelo 1. Después de un periodo de incubación adicional durante 7 días, los recuentos de CFU se determinaron por inoculación de 1 ml de cada recipiente en una placa 7H11. A continuación, estas placas se incubaron durante

35 2 semanas y se hizo el recuento de las colonias muy pequeñas y se marcaron. Después de un periodo de incubación adicional de 2 semanas, cualquier colonia sin marcar adicional (es decir, las que crecían lentamente) se añadieron a los recuentos. Los estudios de control han mostrado que los recuentos de placas comienzan a producir colonias en subcultivo después de aproximadamente 4 días de incubación de los cultivos sin rifampicina.

40 Modelo 3. El procedimiento es similar al del modelo 2, pero solamente se añadieron concentraciones diferentes del compuesto de ensayo al cultivo de 100 días a los tres días después del tratamiento con rifampicina. Al final del periodo de incubación de 7 días (4 días con fármacos candidatos más rifampicina), todos los cultivos se lavaron, se sustituyeron con medios sin compuesto de ensayo, y a continuación se incubaron durante un periodo adicional de 7 días antes de determinar los recuentos de CFU.

45

Protocolo para Candida albicans

50 Se utilizó un aislado clínico de Candida albicans. La cepa se cultivó en 10 ml de medio de caldo de dextrosa de patata (Sigma-Aldrich) a 24 °C, con agitación continua a 120 rpm durante 24 horas. Después, se inoculó 1 ml del cultivo en 100 ml de medio de caldo fresco, que se incubó en las mismas condiciones durante 6 días.

55 Cultivos en fase logarítmica: El cultivo de 24 horas descrito anteriormente se diluyó (100 veces) con medio de caldo de glucosa de patata. Después, los cultivos se incubaron a 24 °C con agitación durante 20-24 horas sirviendo como cultivos en fase logarítmica. Los cultivos en fase logarítmica se diluyeron con medio de caldo fresco hasta log CFU 6, que se usaron para someter a ensayo las actividades de los compuestos.

60 Cultivos en fase estacionaria: Para la selección de fármacos, se usaron cultivos en fase estacionaria de 5-6 días. Los cultivos en fase estacionaria se diluyeron con solución salina tamponada con fosfato hasta log CFU 6, que se usaron para examinar las actividades de los compuestos de ensayo.

## Medidas de actividad frente a cultivos en fase logarítmica

65 Se incubaron diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo con los cultivos en fase logarítmica en placas de 96 pocillos durante diversos periodos de tiempo (2, 4, 6, 12, 24 horas). La actividad de los fármacos se

examinó después tomando una lectura de un espectrofotómetro (usando un lector de placas) de los cultivos resultantes, así como por recuentos de CFU como se han descrito anteriormente.

Medidas de actividad frente a cultivos en fase estacionaria

- 5 Se incubaron diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo con cultivos de fase estacionaria (cultivos de 5-6 días) en placas de 96 pocillos durante 24 o 48 horas. La actividad se determinó después tomando recuentos de CFU de los cultivos resultantes, como se ha descrito anteriormente.

#### 10 Modelos en piel (tópicos)

- Además del ensayo in vitro con respecto a bacterias en fase estacionaria y logarítmica, los compuestos de las fórmulas I, la o Ib también se pueden someter a ensayo en diversos modelos in vivo, incluyendo los conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, para la determinación de la actividad del compuesto con respecto a bacterias en o sobre la piel, algunos protocolos que se pueden seguir incluyen los que se describen en Antimicrobial Agents and Chemotherapy 49 (8), 3435-41 (2005), así como los que siguen a continuación.

Modelo bacteriano en piel superficial de ratón (piel intacta)

- 20 Los ratones ICR o BALB/c con 6-8 semanas de edad se obtuvieron en Harlan UK. Los ratones se anestesiaron con inyección intraperitoneal de 200 µl de solución de clorhidrato de Ketamina /Xilazina. La piel de la espalda del ratón se retiró usando una máquina eléctrica para cortar el pelo. Una zona de piel de 2 cm<sup>2</sup> (2 cm × 1 cm) se marca con un lápiz marcador. La zona de piel marcada se limpió 3 veces con algodón usando un hisopo desechable para examinar los índices bacterianos en la piel. Las bacterias en el hisopo se extendieron en placas de agar con sangre (Oxoid™).

- 25 Se usaron cultivos bacterianos o de levaduras de fase logarítmica o en fase estacionaria. Los cultivos se concentraron mediante centrifugación para obtener de 10<sup>9</sup> a 10<sup>10</sup> cfu/ml. El sedimento celular se volvió a suspender con caldo de cultivo nutriente o PBS y glicerol (50 %). Se añadieron 15-20 µl de la suspensión celular a la zona de piel (2 cm<sup>2</sup>) que proporcionaron 10<sup>6-7</sup> CFU en la piel. Se permite que la piel se seque durante aproximadamente 15 min. Las soluciones del compuesto de ensayo a diferentes concentraciones se aplicaron en la zona de piel durante diferentes periodos de tiempo.

- 35 Los índices bacterianos o de levaduras en la piel se calcularon como sigue a continuación: Después de que se sometiera a eutanasia al ratón, la piel en la zona marcada se cortó y se añadió en un tubo de 2 ml que contenía 1 ml de agua y perlas de vidrio (1 mm). La piel se homogeneizó usando un agitador recíproco (Hybaid Ltd, UK) durante 45 segundos (ajuste de la velocidad a 6,5) o con agitación vorticial durante 1 min. El compuesto de ensayo residual se eliminó lavando 3 veces con agua o PBS (si el compuesto de ensayo precipitó en el sistema tampón, para lavar solamente se usó agua). Los recuentos de CFU se realizaron después de una serie de diluciones 10 veces de los homogenatos. Se añadieron muestras de 100 µl a un tercio de placas de agar con sangre (Oxoid™) por duplicado. A continuación, se hizo el recuento de las unidades formadoras de colonias (CFU) usando aCoLye (un contador de colonias) después de la incubación de las placas bacterianas a 37 °C durante 24 horas o las placas de levaduras a 24 °C durante 48 horas.

#### 45 Modelo de infección de piel superficial de ratón (Modelo de infección por separación con cinta)

- 50 Los ratones ICR o BALB/c con 6-8 semanas de edad se obtuvieron en Harlan UK. Los ratones se anestesiaron con inyección intraperitoneal de 200 µl de solución de clorhidrato de Ketamina /Xilazina. La piel de la espalda del ratón se retiró usando una máquina eléctrica para cortar el pelo. Una zona de piel de 2 cm<sup>2</sup> se retiró con cinta usando cinta para autoclave. La piel se retiró 10 veces de forma sucesiva. Después de este procedimiento, la piel apareció visiblemente dañada y se caracterizó por enrojecimiento y brillo pero no por sangrado regular. Se administró buprenorfina durante el periodo de anestesia y cada 12 horas hasta 3 días para reducir el dolor prolongado. Después de la separación de la piel, se inició una infección bacteriana colocando una suspensión de 10 µl de células bacterianas que contenía 10<sup>7</sup> células a partir de cultivos durante una noche o en fase estacionaria en la zona de piel dañada. A las 0 y 4 horas después de la infección, se sacrificaron 3 ratones para calcular los recuentos de CFU en la piel. Después de 24 horas, las soluciones de compuesto de ensayo a diferentes concentraciones se aplicaron en la zona de piel durante diferentes periodos de tiempo. Los experimentos terminaron 18 h después del último tratamiento tópico.

- 60 Los índices bacterianos en las heridas se calcularon como sigue a continuación: Después de haber sometido al ratón a eutanasia, se cortaron las heridas, de aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> y se añadirán a un tubo de 2 ml que contenía 1 ml de agua y perlas de vidrio (1 mm). La piel se homogeneizó usando un agitador recíproco (Hybaid Ltd, UK) durante 45 segundos (ajuste de la velocidad a 6,5). El compuesto de ensayo residual se eliminó lavando 3 veces con agua. Se realizaron recuentos de CFU después de una serie de dilución de los homogeneizados 10 veces. Se añadieron muestras de 100 µl a un tercio de placas de agar con sangre (Oxoid™) por duplicado. Se hizo el recuento

de unidades formadoras de colonias (CFU) usando aCoLye (un contador de colonias) después de la incubación de las placas a 37 °C durante 24 horas.

5 La invención se ilustra, pero en modo alguno se limita, con los siguientes ejemplos y por referencia a las figuras, que presentan datos con respecto, entre otros, a los estudios biológicos que se han descrito anteriormente.

10 La Figura 1 ilustra el efecto de HT230 frente a *Staphylococcus aureus* en fase estacionaria en la piel de ratones infectados. El compuesto HT230 se administró en forma de una solución en agua, solubilizada con el 10 % (en peso) de hidroxipropil β-ciclodextrina.

10 La Figura 2 ilustra el efecto de HT230 frente a *Staphylococcus aureus* en fase estacionaria en piel de ratones intacta. El compuesto HT230 se administró en forma de una solución en agua, solubilizada con el 10 % (en peso) de ciclodextrina β- hidroxipropilo.

15 La Figura 3 ilustra el efecto de HT230 frente a *Candida albicans* en fase estacionaria en piel de ratones intacta. El compuesto HT230 se administró en forma de una solución en agua, solubilizada con el 10 % (en peso) de hidroxipropil β-ciclo- dextrina.

#### Clave:

HT230: 4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina

C: control (sin tratamiento)

C + CD: un grupo de control tratado (por administración tópica) con el sistema disolvente empleado para disolver HT230 (es decir, una solución acuosa del 10 % (en peso) de hidroxipropil β-ciclodextrina).

20 Ejemplos

#### Procedimientos experimentales generales

25 Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) o un espectrómetro Bruker Avance DRX (400 MHz), ambos con una sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: s = singulete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete.

30 Se realizaron experimentos Cromatografía Líquida de Alta Presión - Espectrometría de Masas (CLEM) para determinar los tiempos de retención y los iones de masa asociados usando los métodos siguientes:

35 Método A: Experimentos realizados en un espectrómetro Micromass Platform LCT con electronebulización de iones positivos y detección a longitud de onda UV única de 254 nm usando un Higgins Clipeus C18 5 micrómetros, columna de 100 x 3,0 mm y un caudal de 1 ml/minuto. El sistema de disolventes inicial fue agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante el primer minuto seguido de un gradiente hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante los siguientes 14 minutos. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante 5 minutos adicionales.

40 Método B: Experimentos realizados en un espectrómetro Micromass Platform ZQ Quadrupole con electronebulización de iones positivos y detección a longitud de onda UV única de 254 nm usando un Higgins Clipeus C18 5 micrómetros, columna de 100 x 3,0 mm y un caudal de 1 ml/minuto. El sistema de disolventes inicial fue del 95 % de disolvente A y el 5 % de disolvente B durante el primer minuto seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante los siguientes 14 minutos. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante 5 minutos adicionales.

50 Se realizaron experimentos de microondas usando un Personal Chemistry Smith Synthesizer™ o Emrys Optimizer™ que usa un resonador de modo único y ajuste de campo dinámico, de los cuales ambos proporcionan reproducibilidad y control. Pueden conseguirse temperaturas de 40-250 °C, y pueden alcanzarse presiones de hasta 20 bar (2 MPa).

55 Se realizó HPLC preparativa usando una columna C<sub>18</sub> Génesis 150x20,6 mm 7 micrómetros eluyendo a 10 ml/min con un gradiente de agua/MeCN (+ácido fórmico al 0,1 % o ácido trifluoroacético al 0,1 %). Se concentraron las fracciones que contenían el producto deseado. En algunos casos, el compuesto después se convirtió en la sal de clorhidrato por tratamiento con ácido clorhídrico 1 M, seguido de evaporación.

60 Se realizó HPLC quiral preparativa, a menos que se especifique lo contrario, usando una columna Chiralpak IA 250x20,6 mm 5 micrómetros eluyendo a 18 ml/min con una mezcla de dietilamina (0,1 %) y etanol (7 %) en heptano.

PreparacionesPreparación 15 6-Benciloxi-4-cloro-2-metil-quinolina(i) Éster etílico del ácido 3-(4-benciloxifenilamino)but-2-enoico

10 Se calentaron 4-benciloxianilina (10 g) y acetoacetato de etilo (6,9 g) a 120 °C durante 3 horas. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y pentano. Las fracciones deseadas se concentraron y la muestra se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo (7,8 g).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,2 (s, 1H), 7,5-7,3 (m, 7H), 7,2 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,2 (s, 1H), 4,1 (c, 2H), 1,8 (s, 3H), 1,4 (t, 3H)

15 (ii) 6-Benciloxi-4-hidroxi-2-metilquinolina

20 Se calentó éster etílico del ácido 3-(4-benciloxifenilamino)but-2-enoico (3,1 g, véase la etapa (i) anterior) en diclorobenceno (12 ml) en un microondas a 220 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con pentano y el precipitado resultante se filtró, se lavó con pentano y se secó para proporcionar 6-benciloxi-4-hidroxi-2-metilquinolina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,6 (s, 1H), 7,5-7,3 (m, 8H), 5,7 (s, 1H), 5,2 (s, 2H), 2,3 (s, 3H)

(iii) 6-Benciloxi-4-cloro-2-metil-quinolina

25 Se calentó 6-benciloxi-4-hidroxi-2-metilquinolina (2,6 g, véase la etapa (ii) anterior) en oxiclورو de fósforo (40 ml) a reflujo durante 3,5 horas. Después, la mezcla se añadió cuidadosamente a hielo/agua y se añadió carbonato de sodio sólido hasta que la solución alcanzó un pH de 8,0. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (6,4 g) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,0 (d, 1H), 7,5 a 7,4 (m, 8H), 5,2 (s, 2H), 2,7 (s, 3H)

Preparación 24-Cloro-2-metil-6-(piridin-3-ilmetoxi)quinolina

35 Se calentaron 4-cloro-6-yodo-2-metilquinolina (0,61 g, véase la Preparación 6(ii) a continuación), 3-piridil-carbinol (0,26 g), yoduro de cobre (I) (0,038 g), carbonato de cesio (0,78 g), 1,10-fenantrolina (0,072 g) en tolueno (3 ml) en un microondas a 160 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano. La evaporación de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 5,3 (s, 2H), 2,7 (s, 3H)

45 Preparación 34-Cloro-2-metil-6-fenoxiquinolina(i) 4-Hidroxi-2-metil-6-fenoxiquinolina

50 El compuesto del subtítulo se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 6(i) a continuación, pero usando 4-fenoxianilina en lugar de 4-yodoanilina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,5 (d, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,2 (t, 1H), 7,1 (d, 2H), 2,3 (s, 3H)

55 (ii) 4-Cloro-2-metil-6-fenoxiquinolina

El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 1(iii) anterior, pero usando 4-hidroxi-2-metil-6-fenoxiquinolina (véase la etapa (i) anterior) en lugar de 6-benciloxi-4-hidroxi-2-metilquinolina.

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,0 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,2 (t, 1H), 7,1 (d, 2H), 2,7 (s, 3H)

Preparación 4Bencil-(4-cloro-2-metilquinolin-6-il)amina

65

(i) N-(4-Hidroxi-2-metilquinolin-6-il)acetamida

El compuesto del subtítulo se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 6(i) a continuación, pero usando 4-aminoacetanilida en lugar de 4-yodoanilina.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,2 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 5,8 (s, 1H), 3,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H)

(ii) 6-Amino-4-cloroquinolina

10 Se calentaron N-(4-hidroxi-2-metilquinolin-6-il)acetamida (0,05 g, véase la etapa (i) anterior), metanol (2 ml) y ácido clorhídrico 5 N (6 ml) a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y solución de carbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,7 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 5,8 (s, 2H), 2,5 (s, 3H)

15 (iii) Bencil-(4-cloro-2-metilquinolin-6-il)amina

Se agitaron 6-amino-4-cloroquinolina (0,1 g, véase la etapa (ii) anterior), benzaldehído (0,055 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,22 g) en 1,2-dicloroetano durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y pentano. Las fracciones deseadas se concentraron y la muestra se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,5-7,2 (m, 6H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 2,6 (s, 3H)

25 Preparación 5

25

N-(4-Cloro-2-metilquinolin-6-il)benzamida(i) N-(4-Hidroxi-2-metilquinolin-6-il)benzamida

30 El compuesto del subtítulo se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 6(i) a continuación, pero usando N-(4-aminofenil)benzamida en lugar de 4-yodoanilina.

(ii) N-(4-Cloro-2-metilquinolin-6-il)benzamida

35 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 1(iii) anterior, pero usando N-(4-hidroxi-2-metilquinolin-6-il)benzamida (véase la etapa (i) anterior) en lugar de 6-benciloxi-4-hidroxi-2-metilquinolina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,6 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,0-7,5 (m, 5H), 5,6 (s, 1H), 2,6 (s, 3H)

40 Preparación 61-(4-Cloro-2-metilquinolin-6-il)pirrolidin-2-ona(i) 4-Hidroxi-6-yodo-2-metilquinolina

45

Se calentaron 4-yodoanilina (25 g), acetoacetato de etilo (17,8 g) y ácido polifosfórico (112,5 g) en dioxano (500 ml) a reflujo durante 20 horas. La reacción se diluyó con agua (2 l) y se añadió carbonato de sodio sólido hasta que la solución alcanzó un pH de 10,0. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. La trituración con éter proporcionó el compuesto del subtítulo (10 g) en forma de un sólido de color blanco.

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,3 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 5,9 (s, 1H), 2,3 (s, 3H)

(ii) 4-Cloro-6-yodo-2-metilquinolina

55 Se calentó 4-hidroxi-6-yodo-2-metilquinolina (10 g, véase la etapa (i) anterior) en oxicluro de fósforo (70 ml) a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a hielo/agua y se añadió carbonato de sodio sólido hasta que la solución alcanzó un pH de 8,0. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del subtítulo (6,4 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,5 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 2,7 (s, 3H)

60

(iii) 1-(4-Cloro-2-metilquinolin-6-il)pirrolidin-2-ona

65 Se calentaron 4-cloro-6-yodo-2-metilquinolina (0,61 g, véase la etapa (ii) anterior), 2-pirrolidinona (0,24 g), yoduro de cobre (I) (0,038 g), fosfato de potasio (0,5 g) y N,N'-dimetiletetilendiamina (0,035 g) en dimetilformamida (3 ml) en un microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía

sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Las fracciones deseadas se concentraron y la muestra se evaporó a sequedad. La trituración en éter proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,2 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,4 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,0 (t, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,6 (t, 2H), 2,3 (c, 2H)

5

#### Preparación 7

##### 2-Metil-6-nitro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina

10 Se calentaron 4-cloro-2-metil-6-nitroquinolina (0,2 g), 3-fenilpirrolidina (0,14 g) y diisopropiletilamina (0,27 ml) en 2-etoxietanol (4 ml) en un microondas a 200 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, etanol y amoníaco (200:8:1). Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título en

15 forma de un aceite de color naranja.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,3 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4-7,3 (m, 5H) 6,5 (s, 1H), 4,2-3,5 (m, 5H) 2,7 (s, 3H), 2,6 (m, 1H), 2,4 (m, 1H)

#### Ejemplos

20

##### Ejemplo 1

##### 6-Cloro-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina

25 Se calentaron 4,6-dicloro-2-metilquinolina (0,1 g) y 3-fenilpirrolidina (0,15 g) en 2-etoxietanol (1,5 ml) en un microondas a 240 °C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano. La evaporación de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,3 (m, 3H), 6,4 (s, 1H), 4,0 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (m, 1H)  
CLEM (Método A), tiempo de retención 7,90 minutos; (M+H<sup>+</sup>) 323

##### Ejemplo 2

35

##### 6-Benciloxi-2-metil-4(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina

El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 anterior, pero usando 6-benciloxi-4-cloro-2-metil-quinolina (véase la Preparación 1 anterior) en lugar de 4,6-dicloro-2-metilquinolina.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,0 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 11H), 6,4 (s, 1H), 5,1 (s, 2H), 3,9 (t, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)  
CLEM (Método 7), tiempo de retención 8,9 minutos; M<sup>+</sup> = 396 (M+H<sup>+</sup>)

##### Ejemplo 3

##### Clorhidrato de 2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)quinolina

La base libre se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 anterior, pero usando 4-cloro-2-metil-6-(piridin-3-ilmetoxi)quinolina (véase la Preparación 2 anterior) en lugar de 4,6-dicloro-2-metilquinolina. El compuesto del título (sal de clorhidrato correspondiente) se obtuvo por tratamiento de la base libre con ácido clorhídrico, seguido de evaporación del disolvente.

50 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,0 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 5,4 (s, 2H), 4,3 (t, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,9 (t, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)  
55 CLEM (Procedimiento B), tiempo de retención 6,13 minutos (M+H<sup>+</sup>) 396

##### Ejemplo 4

##### 6-(4-Metanosulfonilbenciloxi)-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina

Se calentaron 2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-ol (0,05 g, véase el Ejemplo 42 a continuación), 1-bromometil-4-metanosulfonilbenceno (0,08 g), carbonato de cesio (0,1 g) en DMF (2 ml) en un microondas a 120 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice,

65

eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. La evaporación de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,0-7,8 (m, 3H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 6H), 6,5 (s, 1H), 5,2 (d, 2H), 3,9-6 (m, 4H), 3,5 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)

5 CLEM (Método A); Tiempo de retención 7,77 minutos (M+H<sup>+</sup>) 473

#### Ejemplo 5

##### 6-(4-Metoxibenciloxi)-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina

10 Se agitó 2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-ol (0,05 g, véase el Ejemplo 42 a continuación) con hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 0,035 g) en DMF (2 ml) durante 15 minutos, después de lo cual se añadió bromuro de 4-metoxibencilo (0,12 g). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. La evaporación de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color de color crema.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,6 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 8H), 6,8 (d, 2H), 6,2 (s, 1H), 5,1 (d, 2H), 4,1 (t, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,8 (t, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H)

20 CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 8,82 minutos (M+H<sup>+</sup>) 425

#### Ejemplo 6

##### Clorhidrato de 2-metil-6-fenetiloxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina

25 La base libre se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 5 anterior, pero usando (2-bromoetil)benceno en lugar de bromuro de 4-metoxibencilo. El compuesto del título (sal de clorhidrato correspondiente) se obtuvo por tratamiento de la base libre con HCl (ac) en metanol, seguido de evaporación del disolvente.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,8 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4-7,2 (m, 10H), 6,7 (s, 1H), 4,4 (t, 2H), 4,4-3,8 (m, 4H), 3,6 (m, 1H), 3,1 (t, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)

CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 9,1 minutos (M+H<sup>+</sup>) 409

#### Ejemplo 7

##### Clorhidrato de 2-metil-6-(3-ilmetoxi-5-metilisoxazol)-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina

35 La base libre se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 5 anterior, pero usando 3-bromometil-5-metilisoxazol en lugar de bromuro de 4-metoxibencilo. El compuesto del título (sal de clorhidrato correspondiente) se obtuvo por tratamiento de la base libre con HCl (ac) en metanol, seguido de evaporación del disolvente.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,1 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 5,4 (s, 2H), 4,4-3,9 (m, 4H), 3,6 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,2 (m, 1H)

45 CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 8,0 minutos (M+H<sup>+</sup>) 400

#### Ejemplo 8

##### Clorhidrato de 4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina

50 Se calentaron 4-cloro-2-metil-6-fenoxiquinolina (0,2 g, véase la Preparación 3 anterior) y 3-bencilpirrolidina (0,3 g) en 2-etoxietanol (4 ml) en un microondas a 200 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa, las fracciones relevantes combinaron y se evaporaron para proporcionar un aceite transparente que se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y después se evaporó. La trituración con éter proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

55 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,3 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (t, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,1 (d, 2H), 6,6 (s, 1H), 3,8 (m, 3H), 3,5 (m, 1H), 2,8-2,5 (m, 6H), 2,0 (m, 1H), 1,7 (m, 1H)

CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 9,02 minutos (M+H<sup>+</sup>) 395

60 En una preparación alternativa, se calentaron 4-cloro-2-metil-6-fenoxiquinolina (1 eq.) y 3-bencilpirrolidina (1 eq.) en una atmósfera de nitrógeno a 150 a 170 °C en presencia de cualquier cantidad entre 3 y 4 equivalentes de 2,4,6-trimetilpirridina. Esto proporcionó 4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina como la base libre.

Ejemplo 9Clorhidrato de 4-[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina

5 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a cualquiera de los descritos en el Ejemplo 8 anterior, pero usando 3-(4-metoxifenil)pirrolidina en lugar de 3-bencilpirrolidina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,1 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,1 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,7 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,8 (m, 4H), 3,5 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)

CLEM (Método B); Tiempo de retención 8,2 minutos (M+H<sup>+</sup>) 411

10

Ejemplo 10Clorhidrato de 4-[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina

15 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 8 anterior, pero usando 3-(4-clorofenil)pirrolidina en lugar de 3-bencilpirrolidina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,2 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,2 (t, 1H), 7,1 (d, 2H), 6,7 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)

CLEM (Método B); Tiempo de retención 8,9 minutos (M+H<sup>+</sup>) 416

20

Ejemplo 11[1-(2-Metil-6-fenoxiquinolín-4-il)pirrolidin-3-il] fenilamina

25 Se calentaron 1-(2-metil-6-fenoxiquinolín-4-il)pirrolidin-3-ilamina (0,107 g, véase el Ejemplo 43 a continuación), bromobenceno (0,058 g), 2-diciclohexilfosfino-2'-dimetilaminobifenilo (0,023 g), tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0,03 g), terc-butóxido de sodio (0,044 g) y tolueno (3 ml) en un microondas a 150 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. La evaporación de las fracciones deseadas proporcionó, después de la trituration con éter, el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 3H), 7,2 (t, 2H), 7,1 (t, 1H), 7,0 (d, 2H), 6,8 (t, 1H), 6,6 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (c, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)

CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 8,4 minutos (M+H<sup>+</sup>) 396

35

Ejemplo 12Clorhidrato de N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida

40 Se agitaron 2-metil-6-amino-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina (0,07 g, véase el Ejemplo 45 a continuación), cloruro de benzoílo (0,035 g) y diisopropilamina (0,065 g) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Las fracciones deseadas se concentraron, después de lo cual se añadió ácido clorhídrico y la muestra se evaporó a sequedad. La trituration en éter proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,03 g).

45

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,95 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,0 (m, 3H), 7,6 (m, 3H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,8 (s, 1H), 3,8-4,4 (m, 4H), 3,7 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,1 (m, 1H)

CLEM (Método B); 7,75 minutos Tiempo de retención (M+H<sup>+</sup>) 408

50

Ejemplo 13N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]-2-fenilacetamida

55 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 12 anterior, pero usando cloruro de fenilacetilo en lugar de cloruro de benzoílo. Además, el producto final no se convierte en la sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 11H), 7,1 (d, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)

CLEM (Procedimiento A); 8,32 minutos Tiempo de retención (M+H<sup>+</sup>) 422

60

Ejemplo 14Clorhidrato de 4-cloro-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida

65 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 12 anterior, pero usando cloruro de 4-clorobenzoílo en lugar de cloruro de benzoílo.



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,7 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,0 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)  
CLEM (Método B); Tiempo de retención 8,50 minutos (M+H<sup>+</sup>) 442

#### 5 Ejemplo 15

##### 4-Metoxi-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il] benzamida

10 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 12 anterior, pero usando cloruro de 4-metoxibenzoilo en lugar de cloruro de benzoilo. El producto final se aisló en forma de la base libre.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,0 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 7,1 (d, 2H), 6,5 (s, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)  
CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 8,30 minutos (M+H<sup>+</sup>) 438

#### 15 Ejemplo 16

##### 2-Metil-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida

20 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 12 anterior, pero usando cloruro de 2-metilbenzoilo en lugar de cloruro de benzoilo. El producto final se aisló en forma de la base libre.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,5 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,4-7,2 (m, 9H), 6,5 (s, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,3 (m, 4H), 2,2 (m, 1H)

25 CLEM (Procedimiento B); Tiempo de retención 8,14 minutos (M+H<sup>+</sup>) 422

#### Ejemplo 17

##### Clorhidrato de [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido pirazina-2-carboxílico

30 Se agitaron 2-metil-6-amino-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina (0,07 g, véase el Ejemplo 45 a continuación), ácido 2-pirazinacarboxílico (0,037 g), HATU (0,113 g) y diisopropilamina (0,116 g) en N,N-dimetilformamida (4 ml) durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Las fracciones deseadas se concentraron, después, se añadió ácido clorhídrico y la muestra se evaporó a sequedad. La trituración en éter proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,045 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,0 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,95 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)

40 CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 7,39 minutos (M+H<sup>+</sup>) 410

#### Ejemplo 18

##### Clorhidrato de [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido 4-pirazolcarboxílico en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,8 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)

50 CLEM (Método B); Tiempo de retención 6,40 minutos (M+H<sup>+</sup>) 398

#### Ejemplo 19

##### Clorhidrato de [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido furan-2-carboxílico

55 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido 2-furoico en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 4,4-3,8 (m, 4H), 3,7 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)

60 CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 7,64 minutos (M+H<sup>+</sup>) 398

#### Ejemplo 20

##### Clorhidrato de N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]nicotinamida

65

El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando el ácido nicotínico en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,0 (s, 1H), 11,1 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,8 (s, 1H), 4,4-3,8 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)

5 CLEM (Método B); Tiempo de retención 6,74 minutos (M+H<sup>+</sup>) 409

#### Ejemplo 21

##### Clorhidrato de [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido 1-metil-5-imidazolcarboxílico en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,5-7,4 (m, 4H), 7,4 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,4-3,8 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)

15 CLEM (Método B); Tiempo de retención 5,63 minutos (M+H<sup>+</sup>) 412

#### Ejemplo 22

##### Clorhidrato de [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido 5-metil-3-pirazolcarboxílico en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,5-7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,4 a 3,4 (m, 5H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 4H)

25 CLEM (Procedimiento B); Tiempo de retención 7,19 minutos (M+H<sup>+</sup>) 412

#### Ejemplo 23

##### Clorhidrato de [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido piridazina-4-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido piridazina-4-carboxílico en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,8 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,5-7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,8 (s, 1H), 4,4-3,8 (m, 4H), 3,6 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,2 (m, 1H)

35 CLEM (Método B); Tiempo de retención 6,52 minutos (M+H<sup>+</sup>) 410

#### Ejemplo 24

##### 2-(4-Metoxifenil)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]acetamida

40 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido 4-metoxifenilacético en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,4 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,4-7,2 (m, 6H), 6,8 (d, 2H), 6,5 (s, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,7 (m, 5H), 3,5 (m, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)

45 CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 8,15 minutos (M+H<sup>+</sup>) 452

#### Ejemplo 25

##### 2-(4-Clorofenil)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]acetamida

50 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido 4-clorofenilacético en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,4 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,7 (s, 2H), 7,4-7,3 (m, 8H), 7,3 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 3,5 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)

55 CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 8,73 minutos (M+H<sup>+</sup>) 456

#### Ejemplo 26

##### Clorhidrato de [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico

60 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,5 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,4-7,3 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,7 (s, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (m, 1H)

65 CLEM (Método B); Tiempo de retención 7,42 minutos (M+H<sup>+</sup>) 427

Ejemplo 27Clorhidrato de 2-(3-metil-isoxazol-5-il)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]acetamida

- 5 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido 3-metil-5-isoxazolacético en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,7 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,4-7,3 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,2 (m, 4H)  
 CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 7,30 minutos (M+H<sup>+</sup>) 427

10

Ejemplo 28Clorhidrato de N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]bencenosulfonamida

- 15 Se agitaron 2-metil-6-amino-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina (0,07 g, véase el Ejemplo 45 a continuación), cloruro de bencenosulfonilo (0,041 g) y piridina (0,04 g) en diclorometano (4 ml). La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Las fracciones deseadas se concentraron, se añadió ácido clorhídrico, y la muestra se evaporó a sequedad. La trituración en éter proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,035 g).  
 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,5 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,4-7,3 (m, 9H), 6,5 (s, 1H), 3,8-3,4 (m, 5H), 2,4 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)  
 CLEM (Método B); 7,53 minutos Tiempo de retención (M+H<sup>+</sup>) 444

25

Ejemplo 29Bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina

- 30 Se calentaron bencil-(4-cloro-2-metilquinolin-6-il)amina (0,041 g, véase la Preparación 4 anterior) y 3-fenilpirrolidina en 2-etoxietanol (1 ml) en un microondas a 240 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Las fracciones deseadas se concentraron y la muestra se evaporó a sequedad. La trituración en éter proporcionó el compuesto del título.  
 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,4-7,2 (m, 11H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,7 (t, 1H), 3,6-3,3 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)  
 CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 8,9 minutos (M+H<sup>+</sup>) 394

Ejemplo 30(R- o S-) Bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina

- Se purificó bencil-[2-metil-4-(3-fenil-pirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina (véase el Ejemplo 29 anterior) por HPLC quiral, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. El compuesto del título del  
 45 Ejemplo 30 eluyó de la columna primero. El disolvente se retiró de las muestras pertinentes para proporcionar el enantiómero separado en forma de un polvo de color amarillo.  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,4-7,2 (m, 11H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,7 (t, 1H), 3,6-3,3 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)  
 CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 8,6 minutos (M+H<sup>+</sup>) 394

50

Ejemplo 31(S- o R-) Bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina

- 55 El compuesto del título del Ejemplo 31 se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 30 anterior, y fue el segundo compuesto que eluyó de la columna. El disolvente se retiró de las muestras pertinentes para proporcionar el enantiómero separado en forma de un polvo de color amarillo.  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,9 (d, 1H), 7,4-7,2 (m, 11H) 7,1 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,7 (t, 1H), 3,6-3,3 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)  
 60 CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 8,8 minutos (M+H<sup>+</sup>) 394

Ejemplo 32(4-Metoxibencil)-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina

5 Se calentaron 2-metil-6-amino-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina (0,08 g, véase el Ejemplo 45 a continuación), 4-metoxibenzaldehído (0,071 g), triacetoxiborohidruro de sodio (0,165 g) y ácido acético (0,05 ml) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Las fracciones deseadas se concentraron y la muestra se evaporó a sequedad. La trituración en éter proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,01 g).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (d, 1H), 7,4-7,2 (m, 7H), 7,1 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,7-3,4 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)

15 CLEM (Procedimiento B); Tiempo de retención 8,42 minutos (M+H<sup>+</sup>) 424

Ejemplo 334-[[2-Metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-ilamino]metil]benzonitrilo

20 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 32 anterior, pero usando 4-cianobenzaldehído en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,6-7,5 (m, 4H), 7,4 (t, 2H), 7,3-7,2 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,6 (t, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,6-3,2 (5H) 2,4 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)

CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 8,23 minutos (M+H<sup>+</sup>) 41

Ejemplo 341-[2-Metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il] pirrolidin-2-ona

30 Una mezcla de 1-(4-cloro-2-metilquinolin-6-il)pirrolidin-2-ona (0,2 g, véase la Preparación 6 anterior) y 3-fenilpirrolidina (0,282 g) en 2-etoxietanol se calentó en un microondas a 250 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La trituración en éter proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,08 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4-7,3 (m, 4H), 7,2 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,9 (m, 4H), 3,7 (t, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)

CLEM (Procedimiento B); Tiempo de retención 6,7 minutos (M+H<sup>+</sup>) 372

Ejemplo 35N-[2-Metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]-3-fenilpropionamida

40 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 12 anterior, pero usando cloruro de 3-fenilpropionilo en lugar de cloruro de benzoílo. El producto final se aisló en forma de la base libre.

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,4 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,7 (s, 2H), 7,4-7,1 (m, 9H), 6,5 (s, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)

CLEM (Método B); tiempo de retención 8,18 minutos (M+H<sup>+</sup>) 436

Ejemplo 36[2-Metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il] amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico

55 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido 5-metil-3-isoxazolcarboxílico en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico. El producto final se aisló en forma de la base libre.

60 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,7 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5-7,3 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,5 (m, 6H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)

CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 7,90 minutos (M+H<sup>+</sup>) 413

Ejemplo 37Clorhidrato de [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido piridina-2-carboxílico

65 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 anterior, pero usando ácido piridina-2-carboxílico en lugar del ácido 2-pirazinacarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,0 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,1 (t, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5-7,4 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 6,7 (s, 1H), 4,4-4,0 (m, 4H), 3,6 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,2 (m, 1H)  
CLEM (Procedimiento A); Tiempo de retención 7,95 minutos (M+H<sup>+</sup>) 409

5 Ejemplo 38

N-[4-(3-Bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida

10 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 anterior, pero usando N-(4-cloro-2-metilquinolin-6-il)benzamida (véase la Preparación 5 anterior) en lugar de 4,6-dicloro-2-metilquinolina y 3-bencilpirrolidina en lugar de 3-fenilpirrolidina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,5 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5-7,4 (m, 3H), 7,3 (m, 4H), 7,2 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 3,8 (m, 3H), 3,5 (t, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,7 (m, 1H)  
CLEM (Método B); Tiempo de retención 8,19 minutos (M+H<sup>+</sup>) 422

15 En una preparación alternativa, el compuesto del título se obtuvo por calentamiento de N-(4-cloro-2-metilquinolin-6-il)benzamida (1 eq.) y 3-bencilpirrolidina (1 eq.) juntos en una atmósfera de nitrógeno a 150 a 170 °C en presencia de cualquier cantidad entre 3 y 4 equivalentes de 2,4,6-trimetilpiridina.

20 Ejemplo 39

Clorhidrato de 2-metil-6-fenoxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina

25 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 8 anterior, pero usando 3-fenilpirrolidina en lugar de 3-bencilpirrolidina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,0 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4-7,2 (m, 7H), 7,2 (t, 1H), 7,1 (d, 2H), 6,7 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)  
CLEM (Método B); Tiempo de retención 8,7 minutos (M+H<sup>+</sup>) 381

30 Ejemplo 40

La forma de base libre del compuesto del título del Ejemplo 8 se sometió a HPLC quiral analítica en las siguientes condiciones.

35 Columna: 250 x 4,6 mm Chiralpak™ IB 5 μm  
Fase móvil: heptano/isopropanol/dietilamina 70/30/0,1  
Caudal: 1 ml/min  
Detección: UV 250 nm  
Temperatura: 25 °C

40 La HPLC analítica reveló dos productos principales:

- (a) tiempo de retención 7,59 minutos (49,63 % del área bajo la curva total); y  
(b) tiempo de retención 12,94 minutos (50,30 % del área bajo la curva total).

45 Usando esta información, se sometieron 100 mg de la forma de base libre del compuesto del título del Ejemplo 8 a HPLC preparativa en las siguientes condiciones.

50 Columna: 250 x 20 mm Chiralpak™ IB 5 μm  
Fase móvil: heptano/isopropanol/dietilamina 70/30/0,1  
Caudal: 20 ml/min  
Detección: UV 250 nm  
Temperatura: 25 °C

55 El primer y el segundo producto en eluir (enantiómeros) se recogieron por separado, proporcionando:

- (a) 40,5 mg del primer enantiómero en eluir (tiempo de retención 7,6 minutos); y  
(b) 41,4 mg del segundo enantiómero en eluir (tiempo de retención 12,9 minutos).

60 (a) 4-((R- o S-)-3-Bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina El primer enantiómero en eluir.

El análisis de este producto mediante HPLC analítica (en las condiciones de HPLC quiral analítica indicadas anteriormente) mostró lo siguiente:

65 Producto: tiempo de retención 7,51 minutos (99,96 % del área bajo la curva total);  
Impureza menor: tiempo de retención 6,48 minutos (0,03 % del área bajo la curva total).

Exceso enantiomérico calculado >99,5 %;  
RMN <sup>1</sup>H: Espectro idéntico al racemato (véase el Ejemplo 8 anterior).

(b) 4-((S- o R-)-3-Bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolona El segundo enantiómero en eluir.

El análisis de este producto mediante HPLC analítica (en las condiciones de HPLC quiral analítica indicadas anteriormente) mostró lo siguiente:

Producto: tiempo de retención 12,86 minutos (99,95 % del área bajo la curva total);  
Impureza menor: tiempo de retención 7,18 minutos (0,05 % del área bajo la curva total).  
Exceso enantiomérico calculado >99,5 %;  
RMN <sup>1</sup>H: Espectro idéntico al racemato (véase el Ejemplo 8 anterior).

#### Ejemplo 41

La forma de base libre del compuesto del título del Ejemplo 9 se sometió a HPLC quiral analítica en las siguientes condiciones.

Columna: 250 x 4,6 mm Chiralpak™ IA 5 μm  
Fase móvil: heptano/isopropanol/etilendiamina 70/30/0,1  
Caudal: 1 ml/min  
Detección: UV 280 nm  
Temperatura: 25 °C

La HPLC analítica reveló dos productos:

(a) tiempo de retención 8,63 minutos (50,58 % del área bajo la curva total); y  
(b) tiempo de retención 10,42 minutos (49,42 % del área bajo la curva total).

Usando esta información, se sometieron 100 mg de la forma de base libre del compuesto del título del Ejemplo 9 a HPLC preparativa en las siguientes condiciones.

Columna: 250 x 30 mm Chiralpak™ AD-H 5 μm  
Fase móvil: heptano/isopropanol/dietilamina 70/30/0,1  
Caudal: 42,5 ml/min  
Detección: UV 250 nm  
Temperatura: 25 °C

El primer y el segundo producto en eluir (enantiómeros) se recogieron por separado, proporcionando:

(a) 50,1 mg del primer enantiómero en eluir (tiempo de retención 8,6 minutos); y  
(b) 50,3 mg del segundo enantiómero en eluir (tiempo de retención 10,4 minutos).

(a) 4-[(R- o S-)-3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolona El primer enantiómero en eluir.

El análisis de este producto mediante HPLC analítica (en las condiciones de HPLC quiral analítica indicadas anteriormente) mostró lo siguiente:

Producto: tiempo de retención 8,50 minutos (100,00 % del área bajo la curva total). Exceso enantiomérico calculado >99,5 %; RMN <sup>1</sup>H: Espectro idéntico al racemato (véase el Ejemplo 9 anterior).

(b) 4 [(S- o R-)-3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolona El segundo enantiómero en eluir.

El análisis de este producto mediante HPLC analítica (en las condiciones de HPLC quiral analítica indicadas anteriormente) mostró lo siguiente:

Producto: tiempo de retención 10,38 minutos (100,00 % del área bajo la curva total). Exceso enantiomérico calculado > 99,5 %; RMN <sup>1</sup>H: Espectro idéntico al racemato (véase el Ejemplo 9 anterior).

#### Ejemplo 42

La forma de base libre del compuesto del título del Ejemplo 22 se sometió a HPLC quiral analítica en las siguientes condiciones.

Columna: 250 x 4,6 mm Chiralpak™ IA 5 μm  
Fase móvil: heptano/etanol/etilendiamina 70/30/0,1

Caudal: 1 ml/min  
 Detección: UV 280 nm  
 Temperatura: 25 °C

5 La HPLC analítica reveló dos productos:

- (a) tiempo de retención 10,47 minutos (50,20 % del área bajo la curva total); y
- (b) tiempo de retención 14,15 minutos (49,80 % del área bajo la curva total).

10 Usando esta información, se sometieron 100 mg de la forma de base libre del compuesto del título del Ejemplo 22 a HPLC preparativa en las siguientes condiciones.

15 Columna: 250 x 20 mm Chiralpak™ IA 5 µm  
 Fase móvil: heptano/etanol/ dietilamina 80/20/0,1  
 Caudal: 20 ml/min  
 Detección: UV 290 nm  
 Temperatura: 25 °C

20 El primer y el segundo producto en eluir (enantiómeros) se recogieron por separado, proporcionando:

- (a) 52,1 mg del primer enantiómero en eluir (tiempo de retención 10,5 minutos); y
- (b) 44,0 mg del segundo enantiómero en eluir (tiempo de retención 14,1 minutos).

25 (a) [2-metil-4-((R- o S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

El primer enantiómero en eluir.

30 El análisis de este producto mediante HPLC analítica (en las condiciones de HPLC quiral analítica indicadas anteriormente) mostró lo siguiente:

Producto: tiempo de retención 10,44 minutos (99,95 % del área bajo la curva total);  
 Impureza menor: tiempo de retención 14,30 minutos (0,05 % del área bajo la curva total). Exceso enantiomérico calculado > 9,5 %; RMN <sup>1</sup>H: Espectro idéntico al racemato (véase el Ejemplo 22 anterior).

35 (b) [2-metil-4-((S- o R)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

El segundo enantiómero en eluir.

40 El análisis de este producto mediante HPLC analítica (en las condiciones de HPLC quiral analítica indicadas anteriormente) mostró lo siguiente:

Producto: tiempo de retención 14,04 minutos (99,95 % del área bajo la curva total);  
 Impureza menor: tiempo de retención 10,62 minutos (0,05 % del área bajo la curva total). Exceso enantiomérico calculado >99,5 %; RMN <sup>1</sup>H: Espectro idéntico al racemato (véase el Ejemplo 22 anterior).

45 Ejemplo 43

El compuesto del título del Ejemplo 38 se sometió a HPLC quiral analítica en las siguientes condiciones.

50 Columna: 250 x 4,6 mm Chiralpak™ IC 5 µm  
 Fase móvil: heptano/isopropanol/etilendiamina 75/25/0,1  
 Caudal: 1 ml/min  
 Detección: UV 280 nm  
 Temperatura: 25 °C

55 La HPLC analítica reveló dos productos:

- (a) tiempo de retención 14,28 minutos (49,52 % del área bajo la curva total); y
- (b) tiempo de retención 17,56 minutos (50,48 % del área bajo la curva total).

60 Usando esta información, se sometieron 100 mg del compuesto del título del Ejemplo 38 a HPLC preparativa en las siguientes condiciones.

65 Columna: 250 x 50 mm Chiralpak™ IC 5 µm  
 Fase móvil: heptano/isopropanol/dietilamina 75/25/0,1  
 Caudal: 100 ml/min

Detección: UV 250 nm  
Temperatura: 25 °C

El primer y el segundo producto en eluir (enantiómeros) se recogieron por separado, proporcionando:

- (a) 44,8 mg del primer enantiómero en eluir (tiempo de retención 14,3 minutos); y  
(b) 43,4 mg del segundo enantiómero en eluir (tiempo de retención 17,6 minutos).

(a) N-[4-((R- o S-)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida El primer enantiómero en eluir.

El análisis de este producto mediante HPLC analítica (en las condiciones de HPLC quiral analítica indicadas anteriormente) mostró lo siguiente:

Producto: tiempo de retención 14,16 minutos (100,00 % del área bajo la curva total). Exceso enantiomérico calculado >99,5 %; RMN <sup>1</sup>H: Espectro idéntico al racemato (véase el Ejemplo 38 anterior).

(b) N-[4-((S- o R-)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida El segundo enantiómero en eluir.

El análisis de este producto mediante HPLC analítica (en las condiciones de HPLC quiral analítica indicadas anteriormente) mostró lo siguiente:

Producto: tiempo de retención 17,52 minutos (99,85 % del área bajo la curva total);  
Impureza menor: tiempo de retención 14,40 minutos (0,15 % del área bajo la curva total). Exceso enantiomérico calculado >99,5 %; RMN <sup>1</sup>H: Espectro idéntico al racemato (véase el Ejemplo 38 anterior).

#### Ejemplo 44

##### 2-Metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-ol

Se agitaron 6-benciloxi-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina (0,3 g, véase el Ejemplo 2 anterior) y paladio sobre carbono (10 %; 0,2 g) en etanol (8 ml) se en hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró y después se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

#### Ejemplo 45

##### 1-(2-Metil-6-fenoxiquinolin-4-il)pirrolidin-3-ilamina

(i) Éster terc-butílico del ácido [1-(2-metil-6-fenoxiquinolin-4-il)-pirrolidin-3-il]carbámico

El compuesto del subtítulo se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 8 anterior, pero usando 3-(terc-butiloxycarbonilamino)pirrolidina en lugar de 3-bencilpirrolidina. El producto se usó directamente en la siguiente etapa.

(ii) 1-(2-Metil-6-fenoxiquinolin-4-il)pirrolidin-3-ilamina

El producto de la etapa (i) anterior se trató con ácido trifluoroacético en diclorometano (1:1) para proporcionar, después de la evaporación, el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional.

#### Ejemplo 46

##### 2-Metil-6-amino-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina

Se agitaron 2-metil-6-nitro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina (0,29 g, véase la Preparación 7 anterior) y paladio sobre carbono (10 %, 0,2 g) en etanol (10 ml) y diclorometano (4 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite espeso de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

#### Ejemplo 47

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos 1 a 46 anteriores poseen actividad en ensayos biológicos descritos anteriormente. La actividad biológica que se determinó incluyó la eliminación logarítmica, a 20, 10 o 5 µg/ml de compuesto de ensayo, de más de 0,5 (por ejemplo de más de 3) frente a bacterias de fase estacionaria y/o persistentes de los tipos Staph. aureus, Staph. aureus resistente a la meticilina (MRSA), staphylococcus coagulasa negativa (CNS), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Enterococcus, E. coli, Candida albicans, Propionibacterium acnes y Mycobacterium tuberculosis.



De hecho, los siguientes compuestos tuvieron la actividad indicada.

- 5 (a) El compuesto del Ejemplo 6, cuando se sometió a ensayo contra bacterias Staph. aureus en fase estacionaria a 5 µg/ml de compuesto de ensayo, mostró una eliminación logarítmica de 6,16.
- (b) El compuesto del Ejemplo 8, cuando se sometió a ensayo a 10 µg/ml de compuesto de ensayo, mostró:
- 10 (i) una eliminación logarítmica de 6,34 contra bacterias Staph. aureus resistente a la meticilina en fase estacionaria;  
(ii) una eliminación logarítmica de 0,97 contra bacterias Streptococcus agalactiae en fase estacionaria;  
(iii) una eliminación logarítmica de 3,70 frente Candida albicans en fase estacionaria; y  
(iv) una eliminación logarítmica de 5,76 y 2,26 contra Mycobacterium tuberculosis, en fase estacionaria y persistente, respectivamente.
- 15 (c) El compuesto del Ejemplo 9, cuando se sometió a ensayo contra bacterias Streptococcus pyogenes en fase estacionaria a 20 µg/ml de compuesto de ensayo, mostró una eliminación logarítmica de 6,42.
- (d) El compuesto del Ejemplo 22, cuando se sometió a ensayo a 5 µg/ml de compuesto de ensayo, mostró:
- 20 (i) una eliminación logarítmica de 5,99 contra bacterias Staphylococcus coagulasa negativa en fase estacionaria; y  
(ii) una eliminación logarítmica de 3,22 contra bacterias Enterococcus en fase estacionaria.
- 25 (e) El compuesto del Ejemplo 39, cuando se sometió a ensayo a 10 µg/ml del compuesto de ensayo, mostró:
- (i) una eliminación logarítmica de 7,32 contra bacterias Streptococcus pneumoniae en fase estacionaria;  
(ii) una eliminación logarítmica de 6,80 contra bacterias E. coli K12 en fase estacionaria; y  
(iii) una eliminación logarítmica de 6,34 contra bacterias Propionibacterium acnes en fase estacionaria.
- 30 (f) Ambos enantiómeros del Ejemplo 40, así como ambos enantiómeros del Ejemplo 43, cuando se sometieron a ensayo a 20 µg/ml del compuesto de ensayo, mostraron:
- 35 (i) una eliminación logarítmica de 6,26 contra bacterias Staph. aureus en fase estacionaria;  
(ii) una eliminación logarítmica de 6,22 contra bacterias MRSA en fase estacionaria; y  
(iii) una eliminación logarítmica de 6,27 contra Candida albicans en fase estacionaria.
- (g) Ambos enantiómeros del Ejemplo 41, así como ambos enantiómeros del Ejemplo 42, cuando se sometieron a ensayo a 5 µg/ml del compuesto de ensayo, mostraron:
- 40 (i) una eliminación logarítmica de 6,26 contra bacterias Staph. aureus en fase estacionaria; y  
(ii) una eliminación logarítmica de 6,22 contra bacterias MRSA en fase estacionaria.

#### Abreviaturas

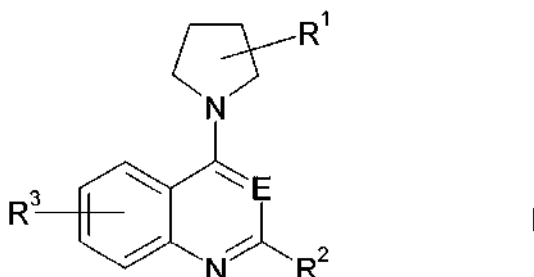
a	=	ancho (con respecto a RMN)
d	=	doblete (con respecto a RMN)
DDC	=	diciclohexil carbodiimida
DCE	=	1,2-dicloroetano
DCM	=	diclorometano
DEAD	=	diethylazodicarboxilato
DIPEA	=	diisopropiletilamina
DMAP	=	4-(N,N-dimetil amino)piridina
DMF	=	dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
EDC	=	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	=	ácido etilendiaminotetracético
HATU	=	hexafluorofosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU	=	hexafluorofosfato de [N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio
HEC	=	hidroxietilcelulosa
HOAt	=	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	=	1-hidroxibenzotriazol
HOSu	=	N-hidroxisuccinimida
HPLC	=	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC	=	cromatografía líquida
m	=	múltiple (con respecto a RMN)
MBC	=	concentración bactericida mínima

Me	=	metilo
min.	=	minuto o minutos
MIC	=	concentración inhibitoria mínima
EM	=	espectroscopía de masas
RMN	=	resonancia magnética nuclear
PyBOP	=	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio
c	=	cuadruplete (con respecto a RMN)
s	=	singlete (con respecto a RMN)
t	=	triplete (con respecto a RMN)
TBTU	=	[tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio]
TEA	=	triethylamina

Los prefijos n-, s-, i-, t- y terc- tienen sus significados habituales: normal, secundario, iso, y terciario.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula I, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección microbiana, en el que el compuesto de fórmula I está representado por,



aquellas en los que:

- (1) E representa CH;  
 (2) R<sup>1</sup> representa -X-R<sup>4a</sup> un sustituyente en la posición 3 del anillo de pirrolidinilo;  
 (3) X representa un enlace directo o -N(H)-;  
 (4) R<sup>4a</sup> representa;

(a) alquilo C<sub>1-2</sub>, grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y OR<sup>10a</sup>), o

(b) fenilo (último grupo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y OR<sup>10a</sup>);

(5) R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub>;

(6) R<sup>3</sup> representa de uno a cuatro sustituyentes en el anillo de benceno condensado incluyendo al menos un sustituyente en la posición 6 del sistema de anillos de quinolina, seleccionado entre;

(a) halo (por ejemplo cloro),

(b) OR<sup>8a</sup>

(c) N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8f</sup>,

(d) N(H)R<sup>8h</sup>,

(e) -N(H)C(O)R<sup>8i</sup>, C(O)N(H)R<sup>8i</sup> o

(f) Het<sup>6</sup>;

(7) R<sup>8a</sup> a R<sup>8i</sup> representan independientemente, en cada aparición,

(a) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, alquilo C<sub>1-2</sub>, metoxi, etoxi y S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-2</sub>)) o Het<sup>7</sup>,

(b) fenilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, alquilo C<sub>1-2</sub>, metoxi, etoxi y S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-2</sub>)) o

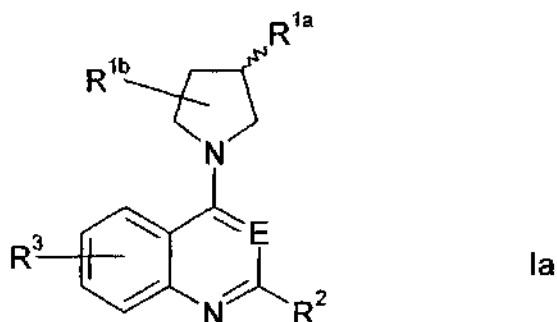
(c) Het<sup>9</sup>;

(8) R<sup>10a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

(9) Het<sup>6</sup> representa un grupo heterocíclico, totalmente saturado, de 5 o 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno (átomo que forma el punto de unión del grupo Het<sup>6</sup> al resto de la molécula) y, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, metilo y =O;

(10) Het<sup>7</sup> a Het<sup>9</sup> representan independientemente grupos heterocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN y alquilo C<sub>1-2</sub>.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I está representado por la fórmula Ia,

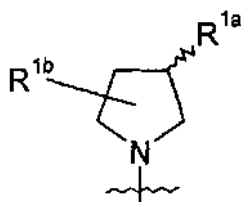


en la que:

- 5 E representa CH;  
 $R^{1a}$  representa  $-X-R^{4a}$ ;  
 $R^{1b}$  representa H;  
 $-X-R^{4a}$  representa
- 10 (a) fenilo, estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y metoxi,  
 (b)  $CH_2$ -fenilo, la parte fenilo de cuyo grupo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y metoxi o  
 (c) NH-fenilo, la parte fenilo de cuyo grupo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y metoxi;
- 15
- $R^2$  representa metilo;  
 $R^3$  representa uno o dos sustituyentes en el anillo de benceno condensado incluyendo al menos un sustituyente en la posición 6 del sistema de anillo de quinolina, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre halo,  $OR^{8a}$ ,  $N(H)S(O)_2R^{8f}$ ,  $N(H)(R^{8h})$ ,  $-N(H)C(O)R^{8i}$  o  $Het^6$ ;  
 $R^{8a}$  representa
- 20 (a) fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y  $S(O)_2CH_3$ ,  
 (b) alquilo  $C_{1-2}$  sustituido con fenilo, estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y  $S(O)_2CH_3$  o  
 (c) alquilo  $C_{1-2}$  sustituido con  $Het^7$ ;
- 25
- $R^{8f}$  representa fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y  $S(O)_2CH_3$ ;  
 $R^{8h}$  representa alquilo  $C_{1-2}$  sustituido con fenilo, estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y  $S(O)_2CH_3$ ;  
 $R^{8i}$  representa
- 30 (a) fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y  $S(O)_2CH_3$ ,  
 (b) alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con fenilo, estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, CN, metilo, metoxi y  $S(O)_2CH_3$ ,  
 (c) alquilo  $C_{1-2}$  sustituido con  $Het^7$  o  
 (d)  $Het^9$ ;
- 35
- $Het^6$  representa pirrolidin-1-ilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, metilo y =O;  
 $Het^7$  y  $Het^9$  representan independientemente grupos heterocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno y/o nitrógeno, grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y metilo.
- 40
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $R^{1a}$  se selecciona entre fenilo, 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo, bencilo y fenilamino.
- 45
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^3$  se selecciona entre:
- cloro;  
 fenoxi;  
 benciloxi; 4-metanosulfonilbenciloxi; 4-metoxibenciloxi;
- 50

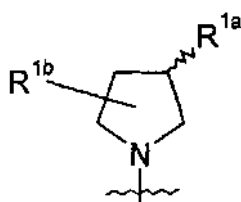
- 2-feniletoksi;  
 5-metilisoxazol-3-ilmetoxi;  
 bencilamino; (4-cianobencil)amino; (4-metoxibencil)amino;  
 5 fenilcarbonilamino; (4-clorofenil)carbonilamino; (4-metoxifenil)carbonilamino; (2-metilfenil)carbonilamino;  
 fenilmetilcarbonilamino;  
 (4-clorofenil)metilcarbonilamino;  
 (4-metoxifenil)metilcarbonilamino;  
 furan-2-ilcarbonilamino;  
 3-metil-3H-imidazol-4-ilcarbonilamino;  
 10 5-metil-isoxazol-3-ilcarbonilamino; 3,5-dimetilisoxazol-4-il-carbonilamino;  
 2-feniletilcarbonilamino;  
 pirazina-2-ilcarbonilamino;  
 5-metil-1H-pirazol-3-ilcarbonilamino; 1H-pirazol-4-ilcarbonil-amino;  
 piridazina-4-ilcarbonilamino;  
 15 piridina-2-ilcarbonilamino; piridin-3-ilcarbonilamino;  
 2-(3-metil-isoxazol-5-il)metilcarbonilamino;  
 bencenosulfonilamino; y  
 2-oxopirrolidin-1-ilo

20 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que, en el compuesto de fórmula Ia, el fragmento estructural



25 está en la configuración R- en el átomo de C al que se une R<sup>1a</sup>.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que, en el compuesto de fórmula Ia, el fragmento estructural



30 está en la configuración S- en el átomo de C al que se une R<sup>1a</sup>.

35 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula I es cualquier compuesto seleccionado entre:

- (1) 6-cloro-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 (2) 6-benciloxi-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 (3) 2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi) quinolina;  
 40 (4) 6-(4-metanosulfonilbenciloxi)-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 (5) 6-(4-metoxibenciloxi)-2-metil-4-(1-il-3-fenilpirrolidin) quinolina  
 (6) 2-metil-6-feniltioxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 (7) 2-metil-6-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 (8) 4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 45 (9) 4-[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 (10) 4-[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 (11) [1-(2-metil-6-fenoxiquinolin-4-il)-pirrolidin-3-il]fenilamina;  
 (12) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;  
 (13) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]-2-fenilacetamida;  
 50 (14) 4-cloro-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;  
 (15) 4-metoxi-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;  
 (16) 2-metil-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;

- (17) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido pirazina-2-carboxílico;  
 (18) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;  
 (19) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido furan-2-carboxílico;  
 (20) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]nicotinamida;  
 5 (21) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;  
 (22) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 (23) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido piridazina-4-carboxílico;  
 (24) 2-(4-metoxifenil)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]acetamida;  
 (25) 2-(4-clorofenil)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]acetamida;  
 10 (26) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;  
 (27) 2-(3-metil-isoxazol-5-il)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]acetamida;  
 (28) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]bencenosulfonamida;  
 (29) bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;  
 (30) (R- o S-) bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;  
 15 (31) (S- o R-) bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;  
 (32) (4-metoxibencil)-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;  
 (33) 4-[[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-ilamino]metil]benzocitrilo;  
 (34) 1-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]pirrolidin-2-ona;  
 (35) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]-3-fenil propionamida;  
 20 (36) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 (37) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido piridina-2-carboxílico;  
 (38) N-[4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida;  
 (39) 2-metil-6-fenoxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina,

25 y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula I es:

- 2-metil-6-fenetiloxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 30 clorhidrato de 4-[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)il]quinolin-6]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida,

35 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula la es cualquier compuesto seleccionado entre:

- 4-((R)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 4-[(R)-3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 [2-metil-4-((R)-3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-((R)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida,

45 y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos,  
 o de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula la es cualquier compuesto seleccionado entre:

- 4-((S)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 4-[(S)-3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;  
 [2-metil-4-((S)-3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-((S)-3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida,

y las sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos.

10. Uso no terapéutico de un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, como agente esterilizante o como conservante.

11. Uso de un compuesto de fórmula I, en un producto de combinación que comprende;

- (A) un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y  
 (B) un agente antimicrobiano convencional,

en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el agente antimicrobiano convencional es una penicilina (opcionalmente combinada con un inhibidor de  $[\beta]$ -lactamasa), una cefalosporina, un monobactámico, un carbapenemo (opcionalmente combinado con un inhibidor de enzimas renales), una 1-oxa- $[\beta]$ -lactama, una tetraciclina, un aminoglucósido, un macrólido, un cetólido, una lincosamina, clindamicina, 2-fosfato de clindamicina, un fenicol, un esteroide, un glucopéptido, una oxazolidinona, una estreptogramina (o una combinación de estreptograminas), una polimixina, una lisostafina, una actinomicina, actinonina, 7-aminoactinomicina D, antimicina A, antipaína, bacitracina, ciclosporina A, equinomicina, una gramicidina, mixotiazol, nisina, paracelsina, valinomicina, viomicina, un lipopéptido, una sulfonamida (opcionalmente en combinación con trimetoprima), trimetoprima, isoniácida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etambutol, estreptomycin, dapsona, clofazimina, un nitroimidazol, un nitrofurano, una quinolona, azaserina, bestatina, D-cicloserina, 1,10-fenantrolina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ácido L-alanil-L-1-aminoetil-fosfónico, un ácido aureólico, un benzoquinoido, un glucósido cumarínico, irgasán, una epipolitiidioxipiperazina, cerulenina, una glucosamina, estaurosporina, una macrolactama, un taxoide, una estatina, un ácido polifenólico, lasalocida A, lonomicina A, monensina, nigericina, salinomicina, ácido fusárico, blasticidina S, nikomicina, nourseotricina, puromicina, adenina 9- $[\beta]$ -D-arabinofuranósido, 5-azacitidina, cordicepina, formicina A, tubercidina, tunicamicina, metenamina (hexamina), piercidina A, estigmatelina, actidiona, anisomicina, apramicina, cumermicina A1, ácido L(+)-láctico, una citocalasina, emetina, ionomicina, un antifúngico de azol, un antifúngico de polieno, griseofulvina, caspofungina o flucitosa (empleándose opcionalmente los dos últimos agentes en combinación) o un antifúngico de alilamina.

13. Un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

14. Un compuesto de la reivindicación 13, seleccionado entre;

- (1) 6-cloro-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;
- (2) 6-benciloxi-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;
- (3) 2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi) quinolina;
- (4) 6-(4-metanosulfonilbenciloxi)-2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;
- (5) 6-(4-metoxibenciloxi)-2-metil-4-(1-il-3-fenilpirrolidin) quinolina
- (6) 2-metil-6-feniloxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;
- (7) 2-metil-6-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;
- (8) 4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolina;
- (9) 4-[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;
- (10) 4-[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxiquinolina;
- (11) [1-(2-metil-6-fenoxiquinolin-4-il)-pirrolidin-3-il]fenilamina;
- (12) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;
- (13) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]-2-fenilacetamida;
- (14) 4-cloro-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;
- (15) 4-metoxi-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;
- (16) 2-metil-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]benzamida;
- (17) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
- (18) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;
- (19) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido furan-2-carboxílico;
- (20) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]nicotinamida;
- (21) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;
- (22) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- (23) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
- (24) 2-(4-metoxifenil)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]acetamida;
- (25) 2-(4-clorofenil)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]acetamida;
- (26) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- (27) 2-(3-metil-isoxazol-5-il)-N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]-acetamida;
- (28) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]bencenosulfonamida;
- (29) bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;
- (30) (R- o S-) bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;
- (31) (S- o R-) bencil-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;
- (32) (4-metoxibencil)-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amina;
- (33) 4-[[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-ilamino]metil]benzonitrilo;
- (34) 1-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]pirrolidin-2-ona;
- (35) N-[2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]-3-fenil propionamida;
- (36) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;
- (37) [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolin-6-il]amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- (38) N-[4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida;
- (39) 2-metil-6-fenoxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina,

y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos.

65

15. Un compuesto de la reivindicación 14, seleccionado entre.

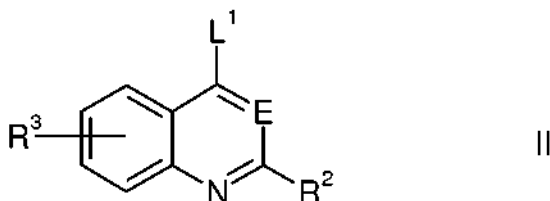
- 5 2-metil-6-fenetiloxi-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)quinolina;  
 4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metil-6-fenoxyquinolina;  
 clorhidrato de 4-[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-fenoxyquinolina;  
 [2-metil-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)il-quinolin-6]amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(3-bencilpirrolidin-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo.

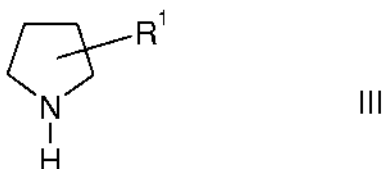
16. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 17. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, que comprende:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula II,

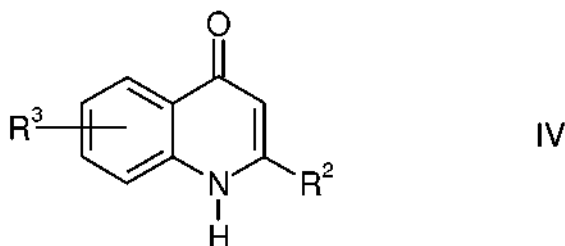


en la que L<sup>1</sup> representa un grupo saliente, y E, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,



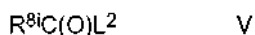
en la que R<sup>1</sup> es como se define en la reivindicación 1;

(b) la reacción de un compuesto de fórmula IV,



en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III, como se ha definido anteriormente;

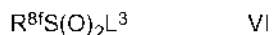
35 (c) para compuestos de fórmula I en la que R<sup>3</sup> representa un sustituyente -N(H)C(O)R<sup>8i</sup>, el acoplamiento de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que R<sup>3</sup> representa un sustituyente -NH<sub>2</sub> con un compuesto de fórmula V,



40 en la que L<sup>2</sup> representa un grupo saliente y R<sup>8i</sup> es como se define en la reivindicación 1;

(d) para compuestos de fórmula I en la que R<sup>3</sup> representa un sustituyente -N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8f</sup>, el acoplamiento de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que R<sup>3</sup> representa un sustituyente -NH<sub>2</sub> con un compuesto de fórmula VI,





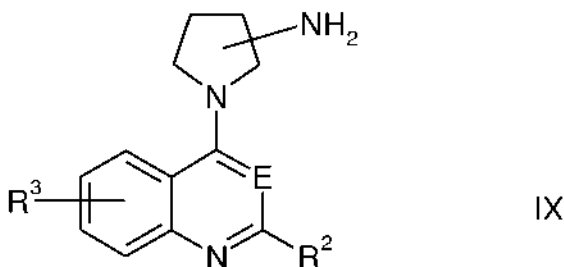
5 en la que  $L^3$  representa un grupo saliente y  $R^{8f}$  es como se define en la reivindicación 1;  
 (e) para compuestos de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-N(H)R^{8h}$ , en el que  $R^{8h}$  es alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-NH_2$  con un compuesto de fórmula VII,



10 en la que  $R^{8h1}$  representa H o alquilo  $C_{1-3}$ , último grupo que está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1 con respecto a  $R^{8h}$ , en presencia de un agente reductor;  
 (f) para compuestos de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-OR^{8a}$ , en el que  $R^{8a}$  es alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, el acoplamiento de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que  $R^3$  representa un sustituyente  $-OH$  con un compuesto de la fórmula VIII,



20 en la que  $R^{8a1}$  representa un grupo alquilo  $C_{1-4}$  que está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1 con respecto a  $R^{8a}$  y  $L^3$  es como se ha definido anteriormente; o  
 (g) para compuestos de fórmula I en la que  $R^1$  representa  $-N(H)-R^{4a}$ , en el que  $R^{4a}$  representa fenilo, la reacción de un compuesto de fórmula IX,



25 en la que E,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula X,

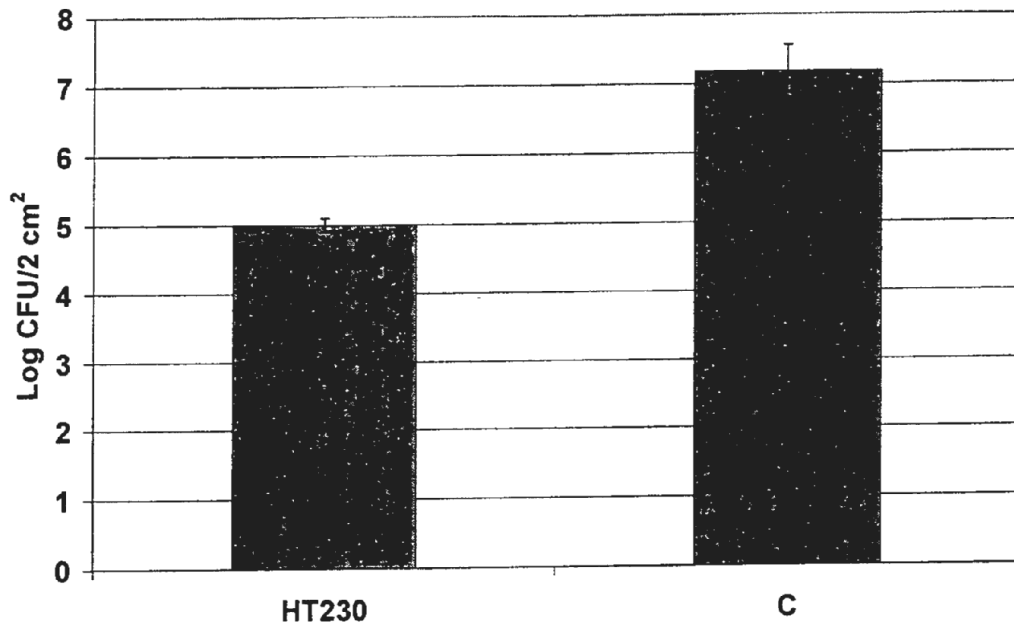


30 en la que  $R^{4a1}$  representa fenilo,  $L^3$  es como se ha definido anteriormente, en presencia de un catalizador de acoplamiento cruzado de paladio; o  
 (g) la desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16.

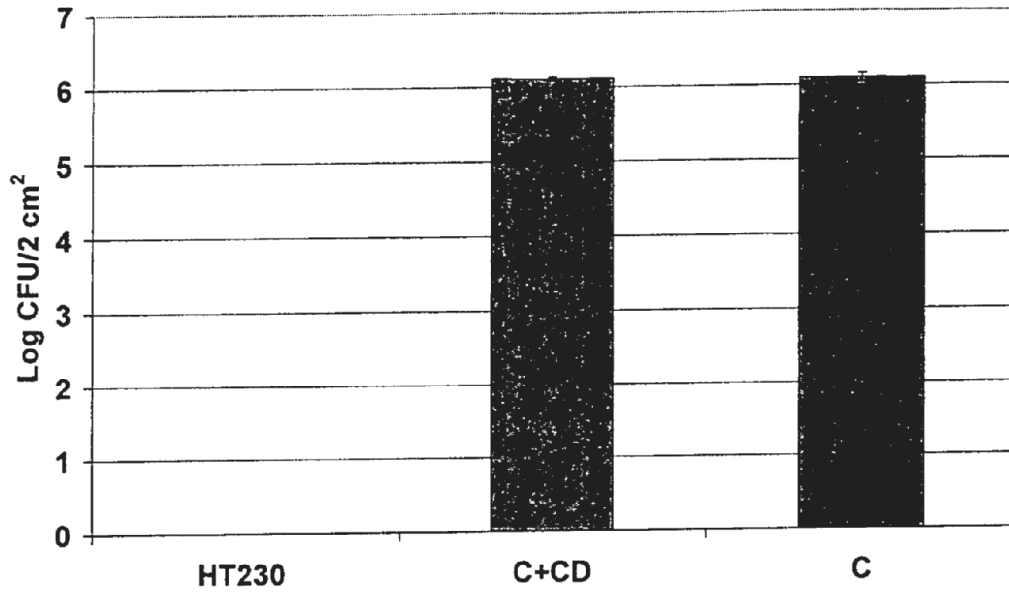
35 18. El uso de un compuesto de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un producto de combinación como se define en las reivindicaciones 11 o 12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de tuberculosis, ántrax, abscesos, acné vulgar, acné rosácea, rosácea, actinomicosis, disentería bacilar, conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana, botulismo, úlcera de Buruli, infecciones de huesos y articulaciones, bronquitis (aguda o crónica), brucelosis, heridas por quemadura, enfermedad por arañazo de gato, celulitis, foliculitis, chancroide, colangitis, colecistitis, difteria cutánea, fibrosis quística, cistitis, panbronquiolitis difusa, difteria, caries dental, enfermedades del tracto respiratorio superior, empiema, endocarditis, endometritis, fiebre entérica, enteritis, epididimitis, epiglotitis, erisipelas, erisipeloide, eritrasma, ectima, ectima gangrenoso, infecciones oculares, furúnculos, vaginitis por Gardnerella, infecciones gastrointestinales, infecciones genitales, gingivitis, gonorrea, granuloma inguinal, fiebre de Haverhill, eccema atópico con estado de portador estafilocócico, eccema infectado, quemaduras infectadas, abrasiones infectadas, heridas de la piel infectadas, infecciones posteriores a operaciones dentales, infecciones en la región oral, infecciones asociadas a prótesis, abscesos intraabdominales, enfermedad del legionario, lepra, leptospirosis, listeriosis, abscesos hepáticos, enfermedad de Lyme, linfogranuloma venéreo, mastitis, mastoiditis, meningitis e infecciones del sistema nervioso, micetoma, nocardiosis, uretritis no específicas, oftalmia, osteomielitis, otitis, orquitis, pancreatitis, paroniquia, pelviperitonitis, peritonitis, peritonitis con apendicitis, faringitis, flemones, pinta, peste, efusión pleural, neumonía, infecciones de heridas posoperatorias, gangrena gaseosa posoperatoria, prostatitis, colitis pseudomembranosa, psitacosis, enfisema pulmonar, pielonefritis, pioderma, forunculosis, carbuncosis, síndrome de estafilococos de la piel escaldada, escarlatina quirúrgica, enfermedad perianal estreptocócica, síndrome del choque tóxico

estreptocócico, queratolisis con cicatriz deprimida, tricomicosis axilar, infecciones del canal auditivo externo, síndrome de las uñas verde, espiroquetas, fascitis necrotizante, infecciones de la piel micobacterianas, fiebre Q, fiebre por mordedura de rata, reticulosis, enfermedad de Ritter, salmonelosis, artritis séptica, infecciones sépticas, septicemia, sinusitis, infecciones de la piel, sífilis, infecciones sistémicas, amigdalitis, síndrome del choque tóxico, 5 tracoma, tularemia, tifoide, tifus, uretritis, infecciones de heridas, pian, aspergilosis, candidiasis, criptococosis, favus, histoplasmosis, intertrigo, mucormicosis, tinea, onicomycosis, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, esporotricosis, o infecciones con MSSA, MRSA, Staph. epidermidis, Strept. agalactiae, Strept. pyogenes, Escherichia coli, Klebs. pneumoniae, Klebs. oxitoca, Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr. vulgaris, Haemophilus influenzae, Enterococcus faecalis o 10 Enterococcus faecium.

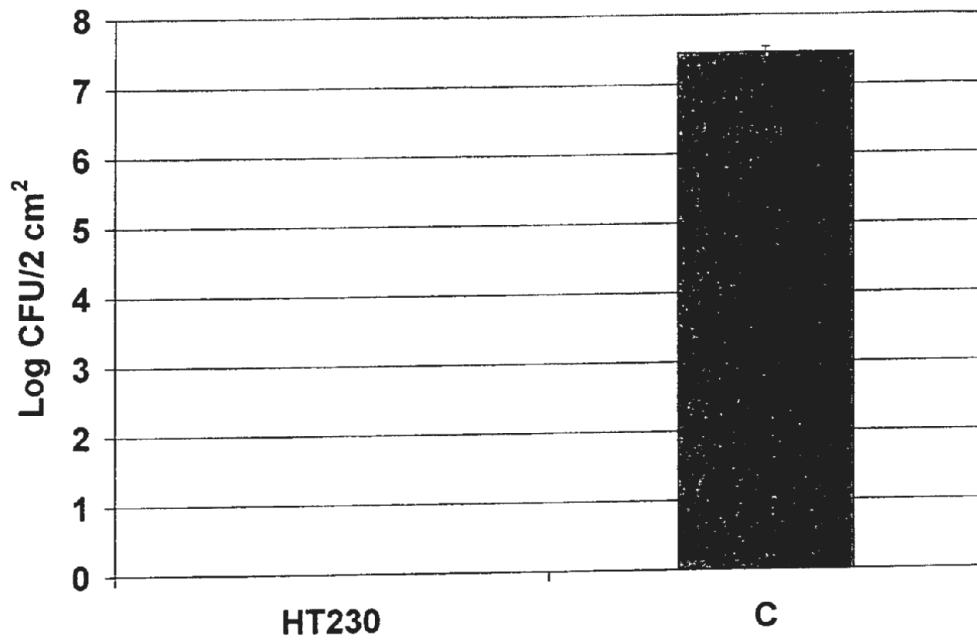
10



**Fig. 1.**



**Fig. 2.**



**Fig. 3.**