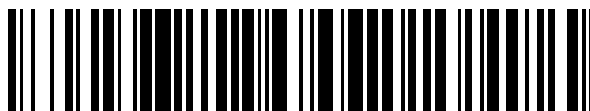


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 819**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02763207 .4**

96 Fecha de presentación: **17.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1401829**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2004**

54 Título: **Nuevos compuestos antibacterianos heterocíclicos**

30 Prioridad:

15.06.2001 US 298539 P

14.01.2002 US 348840 P

17.01.2002 US 349815 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

14.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

14.12.2012

73 Titular/es:

**MICROBIOTIX, INC. (100.0%)
ONE INNOVATION DRIVE, 3 BIOTECH, 4TH
FLOOR
WORCESTER, MA 01605, US**

72 Inventor/es:

**ZHI, CHENGXIN y
WRIGHT, GEORGE E.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 392 819 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

Nuevos compuestos antibacterianos heterocíclicos

5 Campo de la invención

Esta invención en general se enmarca en el campo de las moléculas orgánicas heterocíclicas que poseen actividad antibacteriana.

10 Antecedentes de la invención

Los patógenos bacterianos continúan siendo una seria amenaza para la salud pública como lo indica la reaparición a nivel mundial de las enfermedades bacterianas. Un aspecto de esta reaparición parece ser el resultado del anterior amplio uso, muy efectivo, a nivel terapéutico y profiláctico de los antibióticos, que, desafortunadamente, a lo largo del tiempo también ha causado la selección de cepas resistentes de varios patógenos bacterianos. En particular es una preocupación para la salud pública, la aparición y proliferación de cepas bacterianas que son resistentes a múltiples antibióticos del arsenal actual de agentes antimicrobianos. Tales cepas bacterianas resistentes a múltiples antibióticos ("MAR") incluyen especies de bacterias Gram positivas, tales como cepas resistentes a antibióticos de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, que junto con las cepas resistentes a los antibióticos Gram negativas de *Escherichia coli*, constituyen los agentes etiológicos más frecuentes de enfermedades nosocomiales (adquiridas en el hospital), como la septicemia, endocarditis y las infecciones de heridas y el tracto urinario. Actualmente, *S. aureus* es la causa más frecuente de bacteriemia nosocomial e infección de la piel o de heridas. *Streptococcus pneumoniae* causa varias enfermedades graves y potencialmente mortales, lo que incluye la meningitis contagiosa, bacteriemia y otitis media. La mortalidad anual a nivel mundial, sólo por la infección de *S. pneumoniae*, se estima en alrededor de 3 - 5 millones de personas. Más recientemente, la aparición clínica de infecciones de la piel y los tejidos altamente agresivas por cepas "comedoras de carne" de entre las bacterias estreptococos del grupo A, como *Streptococcus pyogenes*, ha hecho aumentar la preocupación y la necesidad de agentes antibacterianos nuevos o mejorados.

Recientemente, se ha descrito un grupo de compuestos orgánicos que son análogos estructurales de los desoxinucleótidos, como los compuestos uracilo N₃-sustituidos, isocitosina, guanina 9-sustituidos y adenina. Tales compuestos se han clasificado como "HPUra" (de la clase de compuestos antimicrobianos de tipo "6-(p-hidroxifenilazo)uracilo") o la familia de compuestos 6-anilinouacilo ("AU"), que son antibióticos no tradicionales en el sentido de que se unen específicamente e inhiben la polimerasa de DNA IIIIC ("Pol IIIIC") bacteriana que es necesaria para la replicación del DNA en las eubacterias de "bajo G-C", lo que incluye las micoplasmas y las bacterias Gram positivas de bajo G-C, como *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Clostridium* y *Listeria* (véase por ejemplo, Wright et al., Curr. Opin. Anti-Infective Investing. Drugs, 1: 45-48 (1999); Tarantino et al., J. Med. Chem., 42: 2035-2040 (1999), patente estadounidense N° 5.516.905). De acuerdo con ello, estos compuestos son antibióticos capaces de inhibir las bacterias Gram positivas y las micoplasmas (véase por ejemplo, la patente estadounidense N° 5.516.905).

Otra aproximación al desarrollo de antibióticos mejorados ha sido la síntesis de moléculas híbridas, como la familia de moléculas híbridas que consisten en una molécula antibiótica fluoroquinolona (véase por ejemplo, Domagala et al., J. Med. Chem., 29: 394-404 (1986)) unido a una molécula antibiótica β-lactama (véase por ejemplo, Hamilton-Miller, J. Antimicrobial Chemotherapy, 33: 197-202 (1994)). Tales moléculas híbridas son antibióticos de "acción dual" en el sentido de que ofrecen los beneficios de un componente fluoroquinolona, que puede inhibir la topoisomerasa de tipo II bacteriana (Topo II) y un componente β-lactama, como las cefalosporinas y las penicilinas, que inhiben la síntesis de la pared bacteriana (véase por ejemplo, Hamilton-Miller, J. Antimicrobial Chemotherapy, 33: 197-202 (1994)). Los componentes fluoroquinolona y β-lactama pueden estar unidos entre ellos a través de un enlace éster en la forma de "profármaco", que puede sufrir una hidrólisis tras su administración a un individuo (a menudo catalizada por una esterasa) para proporcionar los dos componentes antibióticos activos. Alternativamente, pueden utilizarse uniones menos susceptibles de hidrólisis espontánea para potenciar la vida media de la molécula híbrida tras su administración. En este último caso, el segmento activo fluoroquinolona puede liberarse en presencia de una β-lactamasa, producida por las bacterias resistentes a las β-lactamas, o cuando el antibiótico β-lactama se acila durante su modo de acción (Id.).

Un antibiótico de acción dual dirigido contra dos dianas diferentes en una célula bacteriana es una estrategia atractiva, ya que la probabilidad de aparición de una cepa resistente en una población bacteriana tratada debería ser bastante baja, es decir, igual al producto de las probabilidades de aparición de las dos mutaciones, espontáneamente y por separado, que causan la resistencia en una misma célula bacteriana. El impacto que los antibióticos híbridos, disponibles actualmente, como las "cefaloquinas" (o "quinocefes"), como se han descrito anteriormente, tendrán a nivel clínico todavía debe determinarse. Además, como es bien conocido, la búsqueda y desarrollo de variedad de antibióticos continuará siendo necesaria ya que es improbable que cualquier clase de antibióticos sea efectiva frente a un espectro lo suficientemente amplio de bacterias como para tratar todas las enfermedades bacterianas o para utilizarse en todos los pacientes. Por lo tanto, además de poseer una acción antimicrobiana frente a una o más cepas de patógenos bacterianos clínicamente significativas, el éxito del desarrollo

de cualquier antibiótico nuevo y útil depende no sólo de la frecuencia con la que puedan aparecer cepas resistentes, sino también en la comprensión de las propiedades relevantes a nivel farmacéutico y farmacológico como la solubilidad, potencia, toxicidad para el paciente y la susceptibilidad del antibiótico a la degradación o la excreción cuando se administra a un paciente por una vía en particular.

5 Claramente, sigue siendo necesario obtener compuestos que puedan utilizarse como antibióticos frente a las especies bacterianas patógenas así como los compuestos que proporcionan la base estructural para el desarrollo de futuras generaciones de nuevos agentes antimicrobianos.

10 Resumen de la invención

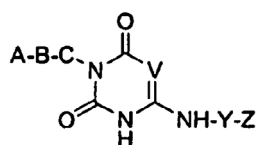
La invención proporciona una nueva familia de moléculas, que son compuestos heterocíclicos que poseen una actividad antibacteriana contra cepas bacterianas patógenas y/o que proporcionan una base estructural (es decir, son moléculas parentales) para el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos adicionales.

15 Los compuestos de la invención se basan en la fórmula:

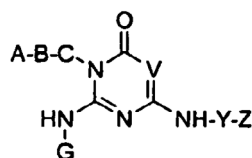
P-L-T,

20 En la que P es un segmento que se une de forma selectiva e inhibe la polimerasa de DNA III C bacteriana en presencia de un molde de DNA y que está unido, directamente o indirectamente, al segmento T; L es un segmento enlazante que comprende de 1 a 10 átomos conectados de forma lineal contigua que unen los segmentos P y T; y T es un segmento que está unido, directamente o indirectamente, al segmento P y que inhibe de forma selectiva la topoisomerasa de tipo II bacteriana; y en la que el compuesto se une e inhibe la polimerasa III C y la topoisomerasa de tipo II bacterianas; y las sales, ésteres e hidratos aceptables a nivel farmacéutico de la misma.

25 En una realización, la invención proporciona un compuesto que posee cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8), como se indican a continuación:

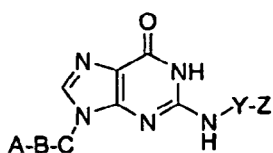


(3)



(4)

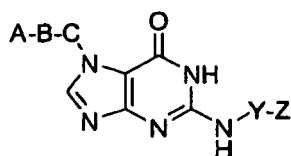
30



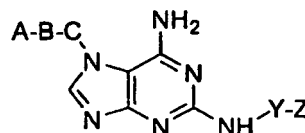
(5)



(6)



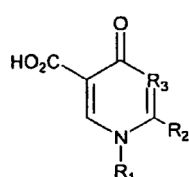
(7)



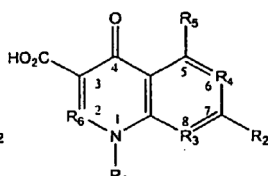
(8)

35

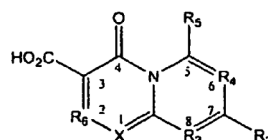
En las que el segmento A-B- es cualquiera de los radicales de fórmulas (9), (10) y (11), a continuación:



(9)



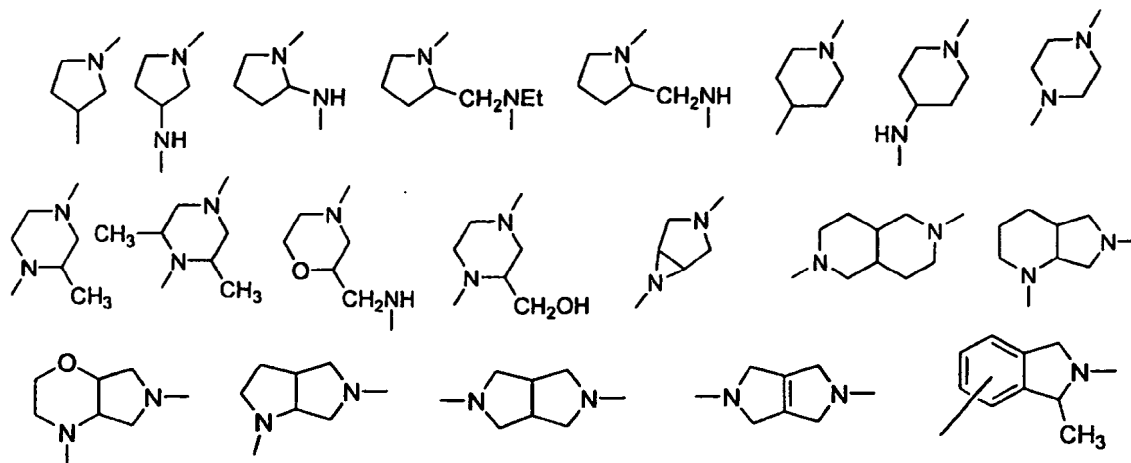
(10)



(11)

En las que el segmento B es R₂ y el segmento A es la porción restante de las fórmulas (9)-(11);

X es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₁, en el que R₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo y arilo opcionalmente sustituido; R₂ es un sustituyente con los puntos de unión indicados seleccionados de entre el grupo que consiste en:



en el que Et es etilo; y en el que dicho sustituyente R₂ está unido a la porción restante de fórmulas (9)-(11) a través de uno de los dos puntos indicados de unión y está unido a través del otro punto de unión al segmento C;

R₃ es N o un anillo de carbono sustituido con un sustituyente R₈, en el que R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, arilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, amino, alquilamino, ciano, nitro o halo; o R₁ y R₈ se unen para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4-8 miembros, fusionado, opcionalmente sustituido, que es saturado, insaturado o aromático, en el que el anillo heterocíclico comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;

R₄ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₉, en el que R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, arilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, amino, alquilamino, ciano, nitro o halo; o R₂ y R₉ se unen para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4-8 miembros, fusionado, opcionalmente sustituido, que es saturado, insaturado o aromático, en el que el anillo heterocíclico comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;

R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, amino, alquilamino y alquilo de 1-6 carbonos; y

R₆ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₇, en el que R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo y alquilo de 1-6 carbonos; o R₁ y R₇ se unen para formar un heterociclo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N, y O;

C es un segmento enlazante que comprende 1-10 átomos conectados de forma contigua y lineal, en el que el segmento enlazante es un diradical de alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilamino-alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo y alquilocicloalquilo sustituido con alquilo, en el que uno o más átomos de carbono en el segmento enlazante pueden estar opcionalmente remplazados con O, S, o N;

G se selecciona de entre el grupo que consiste en H, arilo, arilalquilo, alquilo y acilo;

V es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente W, en el que W se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo de 1-6 carbonos y halo;

Y está ausente o es CH₂; y

Z es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en arilo, alquilo de 1-6 carbonos, alqueniilo de 2-6 carbonos, alquinilo de 2-6 carbonos, alcoxi de 1-6 carbonos, alquioxialquilo de 1-6 carbonos, arilo de 5-8 miembros-alquilo de 1-6 carbonos, halo, hidroxilo, nitro, amino, y un sustituyente formado por dos posiciones adyacentes unidas para formar un anillo carbocíclico fusionado de 4, 5 o 6 miembros, que puede ser saturado, insaturado o aromático; un alquilo opcionalmente sustituido es un alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en amino, alquilamino, alcoxi, alquiltio, oxo, halo, acilo, nitro, hidroxilo, ciano, arilo, alquilarilo, ariloxi, ariltio, arilamino, carbociclilo, carbociclioxi, carbocicliiltio, carbocicliamino, heterocicilo, heterociclioxi, heterocicliamino y heterocicliiltio;

un arilo opcionalmente sustituido es un arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ciano, halo, amino y nitro;

los sustituyentes opcionales para un anillo heterocíclico de 4-8 miembros fusionado son sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en halo, alquilo y arilo; y

los sustituyentes opcionales para un anillo carbocíclico de 4-8 miembros fusionado son sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ciano, halo, amino y nitro; y

las sales, ésteres e hidratos aceptables a nivel farmacéutico de los mismos.

En una realización, los compuestos de esta invención son útiles como agentes antibacterianos. Tales compuestos inhiben al menos la polimerasa de DNA IIIC ("Pol IIIC") bacteriana. Los compuestos de la invención pueden poseer un nivel de actividad inhibitoria de la polimerasa de DNA IIIC bacteriana que es mayor que el nivel de actividad inhibitoria de los compuestos inhibidores de la Pol IIIC previamente conocidos.

En otra realización, los compuestos de esta invención inhiben la topoisomerasa de tipo II ("Topo II") bacteriana. Los compuestos de la invención inhiben tanto la Pol IIIC como la Topo II.

En otra realización, los compuestos de la invención son antibióticos que son efectivos frente a una o más especies de bacterias, como especies de bacterias Gram positivas, micoplasmas y/o bacterias Gram negativas. Los compuestos de la invención son antibióticos que pueden ser efectivos frente a una o más especies de bacterias Gram positivas, como por ejemplo, y sin limitación, especies de Streptococcus, Enterococcus, Staphylococcus, Bacillus, Clostridium, Listeria y combinaciones de las mismas.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un transportador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos, como otro antibiótico, un compuesto antiviral, un compuesto anticancerígeno y similares.

La invención también proporciona métodos para tratar las enfermedades bacterianas en un paciente. Tales métodos comprenden la administración de un compuesto de la invención a un paciente en necesidad de tratamiento de las mismas. La enfermedad bacteriana puede estar causada por una especie de micoplasma o una bacteria Gram positiva, lo que incluye, sin limitación, especies de Streptococcus, Enterococcus, Staphylococcus, Bacillus, Clostridium y Listeria.

La invención también proporciona métodos para el tratamiento profiláctico de una enfermedad bacteriana que comprende la administración de un compuesto de la invención a un paciente. Tales métodos son útiles cuando no puede realizarse o no se ha realizado un diagnóstico exacto.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en procedimientos de cribado para determinar el perfil de resistencia a los antibióticos de las especies bacterianas de interés.

Breve descripción de la figuras

Figuras 1A y 1B. La Figura 1A es un diagrama de la fórmula estructural del compuesto 2 (es decir, 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo).

La Figura 1B es un gráfico de barras que muestra el número de supervivientes en cada uno de los grupos de cinco ratones a las 24 horas tras una infección intraperitoneal con 1×10^8 unidades formadoras de colonias (UFC) de Staphylococcus aureus (cepa Smith), seguida de la administración 15 minutos después de la infección del compuesto 2 a una dosis de 0 (control con vehículo), 1, 3 y 10 mg de compuesto por kg de peso corporal. La vancomicina a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal sirvió como control positivo de actividad antibiótica. Véase el texto para más detalles.

Figuras 2A y 2B. La Figura 2A es un diagrama de la fórmula estructural del compuesto 10 (es decir, metanosulfonato de 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo).

La Figura 2B es un gráfico de barras que muestra el número de supervivientes en cada uno de los grupos de cinco ratones a las 24 horas tras una infección intraperitoneal con Staphylococcus aureus (cepa Smith) como en la Figura 1B, con la excepción de que el compuesto 10 se administró a cada animal a 0, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 y 10 mg/kg peso corporal a los 15 minutos tras la infección. Los controles fueron los mismos que en la Figura 1B. Véase el texto para más detalles.

Figuras 3A y 3B. La Figura 3A muestra un diagrama de una fórmula estructural y la tabla de grupos constituyentes de varios compuestos representativos: el compuesto 10 es metanosulfonato de 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo, el compuesto 4 es metanosulfonato de 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo, el compuesto 5 es 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-cloro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo, el compuesto 6 es 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo, el compuesto 7 es 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo, el compuesto 8 es 3-{7-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]heptil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo, el compuesto 12 es 3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo. Abreviaturas: cPr es ciclopropilo, Et es etilo, dFPh es 2,4-difluorofenilo.

La Figura 3B es un gráfico de barras que muestra el número de supervivientes en cada uno de los grupos de cinco ratones a las 24 horas tras una infección intraperitoneal con *Staphylococcus aureus* (cepa Smith) como en la Figura 1B, con la excepción de que 15 minutos tras la infección, los ratones de cada grupo recibieron una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal del compuesto 10, 4, 5, 6, 7, 8 o 12. Los controles fueron los mismos que en la Figura 1. Véase el texto para más detalles.

Descripción detallada

Para una mayor comprensión de la invención, se han utilizado las siguientes abreviaturas y términos como se definen a continuación.

Las abreviaturas de varios sustituyentes o grupos laterales de moléculas orgánicas son las utilizadas comúnmente en la materia. Tales abreviaturas incluyen formas simplificadas de tales sustituyentes. Por ejemplo, "Ac" es la abreviatura de un grupo acetilo y "halo" indica un halógeno. "Me" y "Et" son abreviaturas utilizadas para indicar grupos metilo (CH₃-) y etilo (CH₃CH₂-), respectivamente, y "MeO" y "EtO" indican metoxi (CH₃O-) y etoxi (CH₃CH₂O), respectivamente. Los átomos de hidrógeno no siempre se muestran en las estructuras de moléculas orgánicas o pueden mostrarse solo de forma selectiva en algunas estructuras, ya que se asume que los expertos en la materia comprenderán y conocerán la presencia y localización de átomos de hidrógeno en las estructuras de moléculas orgánicas. Del mismo modo, los átomos de carbono no siempre se abrevian específicamente con "C", ya que se espera que los expertos en la materia conozcan y comprendan la presencia y localización del átomo de carbono, por ejemplo, entre o en el extremo de los enlaces, en los diagramas estructurales. Los aminoácidos pueden indicarse aquí utilizando las abreviaturas convencionales de tres o una letra, con o sin indicaciones del estereoisomerismo L- o D-. Por ejemplo, "Ala", "ala", "L-ala" y "A" son todas abreviaturas aceptables de L-alanina, uno de los 20 L-aminoácidos de aparición natural (véase por ejemplo, Stryker, *Biochemistry*, segunda edición (W.H. Freeman and Co., San Francisco, 1981) págs. 13-16).

El término "acilo" significa el radical C(O)R, en el que R se selecciona de entre alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo (como bencilo), alquilarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, alcoxialquilo (como metoximetilo), alcoxialquilo, ariloxialquilo (como fenoximetilo), poli(alquiloxi)alquilo (como poliéteres de tipo poli(metoxi)metilo), arilo (como fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo inferior o alcoxi inferior), arilalquilo y alquilarilo. Ejemplos específicos de segmentos acilo incluyen, sin limitación, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, 3-metilbutirilo, hidrogenosuccinilo, 3-clorobenzoilo, benzoilo, pivalilo, mesilo, propionilo, valerilo, caproico, caprilo, laurilo, miristilo, palmitilo, estearilo y oleilo.

El término "alquilo" significa una cadena sencilla o ramificada saturada, de un radical hidrocarburo, primaria, secundaria o terciaria, típicamente C₁-C₁₈, por ejemplo, C₁-C₁₀ o C₁-C₆, lo que incluye, sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, isopentilo, amilo y t-pentilo. Para el propósito de esta invención, a no ser que se indique explícitamente de otro modo, cualquier carbono en el segmento alquilo no puede sustituirse con oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N). Además, los segmentos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes alquilo utilizados convencionalmente, como amino, alquilamino, alcoxi, alquiltio, oxo, halo, acilo, nitro, hidroxilo, ciano, arilo, alquilarilo, ariloxi, ariltio, arilamino, carbociclilo, carbocicliloxi, carbocicliltio, carbociclilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliltio, y similares.

El término "alquilamino" significa un segmento amino sustituido con uno o dos grupos alquilo (es decir, incluye los radicales dialquilamino) en los que los grupos alquilo pueden ser los mismos o ser diferentes.

El término "alquilarilo" significa un radical arilo sustituido con uno o más sustituyentes alquilo.

El término "alquenilo" significa un radical alquilo con uno o más enlaces dobles. Los grupos alquenilo que contienen tres o más átomos de carbono pueden ser de cadena sencilla o ramificada.

El término "alquinilo" significa un radical alquilo con uno o más triples enlaces. Los grupos alquinilo contienen tres o más átomos de carbono que pueden ser de cadena sencilla o ramificada.

El término "amino" significa un -NH₂, a no ser que se indique de otro modo.

El término "actividad antibacteriana" de un compuesto o composición de la invención (y los términos equivalentes aquí utilizados), significa que poseen un valor medible de concentración inhibitoria mínima (CIM) *in vitro* frente a bacterias completas intactas, o que producen una mejora identificable a nivel clínico de los síntomas de una infección bacteriana *in vivo* en un paciente en necesidad de la misma. La CIM puede determinarse mediante técnicas conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, analizar la actividad antimicrobiana de un compuesto frente a una o más especies de bacterias en medio sólido (placas de agar) suplementadas con varias concentraciones del compuesto de prueba. Los compuestos descritos aquí son efectivos frente a una o más cepas o especies de bacterias Gram positivas, como los *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Clostridium* y *Listeria*, las especies de bacterias micoplasma, y las combinaciones de los mismos. Una mejora identificable a

nivel clínico de los síntomas de una infección bacteriana es cualquier mejora identificable a nivel médico en la salud de un paciente, lo que incluye, pero no se limita a, la supervivencia o recuperación del paciente tras la infección bacteriana, reducción de la fiebre, curación de los tejidos o heridas, disminución del dolor, aumento del vigor físico o mental del paciente, aumento del apetito del paciente, restauración del latido cardíaco normal, restauración de la respiración normal, restauración de los niveles normales de células blancas sanguíneas, una disminución del título de anticuerpos frente a antígenos bacterianos en la sangre y en otros tejidos, y la reducción del título de bacterias patógenas en las muestras biológicas obtenidas del paciente.

El término "arilo" significa un anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros o un anillo aromático policíclico o sistema de anillos con 5-8 miembros en cada uno de los anillos de los mismos, que son carbocíclicos y pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre, pero que no se limitan a, alquilo (por ejemplo, alquilo inferior), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo, alcoxi inferior), alquiltio, ciano, halo, amino y nitro. Tales radicales arilo pueden estar unidos a la porción restante de la molécula a través de cualquier posición del anillo o sustituyentes que resultan en un compuesto estable con la actividad deseada. Ejemplos de grupos arilo son fenilo, metilfenilo, dimetilfenilo, aminofenilo, nitrofenilo, hidroxifenilo y similares.

El término "arilalquilo" significa un radical alquilo sustituido con uno o más sustituyentes arilo. El número de átomos de carbono especificado para los radicales arilalquilo se refiere a la porción alquilo del segmento. Ejemplos de segmentos arilalquilo incluyen bencilo, metilbencilo, dimetilbencilo, aminobencilo, nitrobencilo, hidroxibencilo y similares.

"Bacteria" significa cualquier cepa o especie de célula procariota como las que se catalogan en el reino clásico Monera (más recientemente clasificado como los reinos/ dominios de Bacteria y Archaea). Las bacterias incluyen, sin limitación, procariotas Gram positivas, Gram negativas, Gram variables y micoplasmas. Ejemplos de bacterias Gram positivas incluyen, sin limitación, los bacilos (como *Bacillus subtilis* y *Bacillus anthracis*), clostridios (como *Clostridium tetani*), estafilococos (como *Staphylococcus aureus*), enterococos (como *Enterococcus fecium* y *Enterococcus faecalis*) y estreptococos (como *Streptococcus pneumoniae*). Ejemplos de bacterias Gram negativas incluyen, sin limitación, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* y *Vibrio cholerae*.

El término "carbocíclico" significa un segmento que comprende uno o más anillos, que pueden estar independientemente saturados, insaturados o ser aromáticos, y que contienen sólo carbono como miembros del anillo. "Carbociclo" incluye porciones que no están sustituidas o sustituidas con uno o más sustituyentes, por ejemplo, seleccionadas de entre, pero sin limitarse a, alquilo (por ejemplo, alquilo inferior), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo, alcoxi inferior), alquiltio, ciano, halo, amino y nitro. Los carbociclos adecuados para su utilización en los compuestos de esta invención incluyen (sin limitación) fenilo, bencilo, indanilo, indenilo, naftilo, tetralilo, decalilo, cicloalquilo, cicloalqueno y anillos aromáticos carbocíclicos mono o bicíclicos, o sistemas de anillo que contienen entre tres y diez átomos de carbono.

El término "conectado de forma lineal contigua" significa conectado entre ellos de manera que se forme un grupo lineal ininterrumpido o serie de átomos. Por ejemplo, un enlazante de los compuestos descritos aquí con un número específico de átomos conectados de forma lineal contigua posee al menos ese número de átomos conectados entre ellos de manera que forman una cadena ininterrumpida, pero también pueden poseer átomos adicionales que no están tan conectados (por ejemplo, ramificaciones o átomos contenidos en un sistema de anillo).

El término "cicloalquilo" significa un radical alquilo mono o policíclico.

"Polimerasa de DNA III" o "Pol III" significa una enzima bacteriana con la actividad de una polimerasa de DNA bacteriana. Esta clase de enzima incluye, pero no se limita a, la polimerasa de DNA IIIC ("Pol IIIC") de las bacterias Gram positivas y la polimerasa de DNA IIIE de las bacterias Gram negativas. Los compuestos descritos aquí son particularmente efectivos en la inhibición de la polimerasa de DNA IIIC que se encuentra en las bacterias Gram positivas, como *Bacillus subtilis*, y en las micoplasmas.

Una "cantidad efectiva" de un compuesto o una composición de acuerdo con esta invención significa una cantidad que, cuando se administra a un paciente en necesidad del mismo, produce actividad antibacteriana.

"Halo" significa un radical halógeno, es decir, flúor, cloro, bromo o yodo.

"Heterocíclico" significa un radical heterocíclico que contiene uno o más anillos que pueden estar saturados, insaturados, o ser aromáticos, en el que al menos un anillo del radical contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S) en uno o más anillos. Un heterocíclico adecuado para su utilización en los compuestos de esta invención incluyen los radicales (sin limitación) furano, dioxolano, tiofeno, pirrol, pirazol, triazol, imidazol, pirrolidina, pirano, piridina, pirimidina, morfolina, piperidina, piperazina, oxazol, isoxazol, oxazolona, oxazolidina, oxatiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, tetrazol, benzofurano, indol, isoindol, quinazolona, quinolina, isoquinolina, purina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, pteridina, cetal. Además, los

radicales heterocíclico pueden contener uno o más sustituyentes (es decir, un sustituyente en el anillo, como un átomo de halógeno, un radical alquilo o radical arilo) unidos al átomo miembro del anillo del radical heterocíclico. Todos los isómeros estables de los grupos heterocíclico se contemplan en esta definición.

5 "Enlazante" significa un diradical con entre 1-10 átomos conectados de forma contigua lineal (es decir, como se ha definido anteriormente y excluyendo los átomos presentes en cualquiera de las cadenas laterales y ramificaciones), que unen covalentemente un segmento de un compuesto de esta invención a la porción restante del compuesto. Los átomos del enlazante conectados de forma contigua lineal pueden unirse mediante enlaces saturados o insaturados covalentes. Son enlazantes el alquilideno, alquenilideno, alquililideno y cicloalquilideno (por ejemplo, alquilideno inferior, cicloalquilideno, alquilocicloalquilideno y alquilideno sustituido con alquilo), enlazantes en los que uno o más átomos de carbono (por ejemplo, entre 1 y 4, como 1 o 2) pueden estar opcionalmente remplazados con O, S, o N y en el que dos o más átomos adyacentes (por ejemplo, 2-4, como 2 o 3) pueden estar opcionalmente unidos entre ellos para formar una porción carbocíclica o heterocíclica en el enlazante (que puede ser monocíclica, policíclica y/o fusionada, y que puede estar saturada, insaturada, o aromática). Ejemplos de enlazantes útiles en los compuestos de la invención incluyen (sin limitación) los diradicales de alquilo, alquenilo, alinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo y alquilocicloalquilo sustituido con alquilo (en el que uno o más átomos de carbono en cualquiera de estos enlazantes pueden estar opcionalmente remplazados con O, S, o N).

20 "Inferior" significa que el grupo al cual se aplica posee 1-6, por ejemplo 1-4 átomos de carbono, excepto en el caso de los anillos (como el cicloalquilo), en cuyo caso "inferior" significa 3-6 miembros en el anillo. A no ser que se indique lo contrario, los sustituyentes de los compuestos descritos aquí son "inferiores".

25 "N[#]", en el que el superíndice # es un número entero, cuando se usa en relación con la nomenclatura de los anillos, significa que el sustituyente (o "ligando") nombrado se localiza en un nitrógeno amino exocíclico que está unido al anillo.

30 "Grupo protector" significa un grupo químico que es conocido en la materia por proteger un segmento que de otro modo sería reactivo en reacciones no deseables durante uno o más procedimientos sintéticos en particular y que puede eliminarse de forma selectiva bajo un conjunto dado de condiciones de reacción. Los grupos protectores pueden ser adecuados para su uso, por ejemplo, en el caso de que un segmento base nucleosídica de un compuesto de la invención contenga una funcionalidad amino libre o ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para ese uso son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen, sin limitación, trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, grupos acilo (como acetilo y propionilo), metanosulfonilo, y p-toluenosulfonilo. Los grupos protectores que son especialmente útiles para proteger las funcionalidades amida incluyen (sin limitación): aralcoximetilo (por ejemplo, benciloximetilo y benciloximetilo sustituido); alcoximetilo (por ejemplo, metoximetilo y trimetilsililetoximetilo); trialquilo/ arilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo); trialquilo/ arilsililoximetilo (por ejemplo, t-butildimetilsililoximetilo, t-butildifenilsililoximetilo); 4-alcoxifenilo (por ejemplo, 4-metoxifenilo); 2,4-di(alcoxi)fenilo (por ejemplo, 2,4-dimetoxifenilo); 4-alcoxibencilo (por ejemplo, 4-metoxibencilo); 2,4-di(alcoxi)bencilo (por ejemplo, 2,4-di(metoxi)bencilo); alqu-1-enilo (por ejemplo, alilo, but-1-enilo y vinilo sustituido por ejemplo, 2-fenilvinilo); aliloxicarbonilo; y alcoxicarbonilo inferior y benciloxicarbonilo. Ejemplos de grupos protectores adecuados para los grupos carboxilo son el residuo de un alcohol alifático o aralifático que forma un éster o de un silanol que forma un éster (el alcohol o silanol, por ejemplo, contienen de 1-20 o de 1-10 átomos de carbono). Los grupos protectores que son especialmente útiles para proteger las funcionalidades amino incluyen, sin limitación: grupos acilo, lo que incluye acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo; y grupos aciloxi, lo que incluye t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fluoroetenilmetoxicarbonilo y similares. Los grupos protectores pueden eliminarse mediante métodos estándar después de que la reacción contemplada haya finalizado. Para una descripción más completa de los grupos protectores y su utilización véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991.

50 "Base nucleosídica" y los análogos y derivados de las mismas significa cualquier base nucleosídica purina, deazapurina, pirimidina o deazapirimidina (por ejemplo, adenina, guanina, citosina, uracilo, timina, deazaadenina, deazaguanosina y piridina) que se encuentran en los nucleósidos nativos, o un análogo de los mismos, que mimetiza tales bases en cuanto sus estructuras químicas son similares a las bases nativas pero pueden poseer ciertas propiedades funcionales adicionales o carecer de alguna de las de las bases nativas. Las bases nucleosídicas, y los análogos y derivados de los mismos, adecuados para su utilización en esta invención son bien conocidos para los expertos en la materia. El término "análogo" en referencia a una base nucleosídica incluye los análogos con una o más modificaciones sintéticas en cualquier posición adecuada. Tales análogos incluyen, sin limitación, los derivados mediante remplazo de un átomo de carbono de un anillo por un átomo de nitrógeno (por ejemplo, 5-azapirimidinas como 5-azacitosina), remplazo de un átomo de nitrógeno de un anillo por un átomo de carbono (por ejemplo, 7-deazapurinas como 7-deazadenosina o 7-deazaguanosina) o ambos (por ejemplo, 7-deaza-8-azapurinas). Otros análogos incluyen, sin limitación, las bases nucleosídicas con heterociclos de cinco miembros que contienen uno o más O, N, o S y combinaciones de los mismos en cualquier posición relativa (como tiazoles, imidazoles, oxazoles, pirazoles, triazoles, oxatiazoles, tiadiazoles y tetrazoles). Ejemplos de análogos de base nucleosídica adecuada incluyen (sin limitación) los descritos generalmente en Scheit, *Nucleotide Analogs* (John Wiley, New York, 1980). Por "derivados" de tales bases o análogos se pretende indicar aquellos compuestos en los

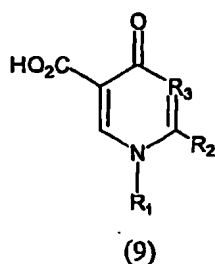
que se han incorporado, eliminado o modificado sustituyentes (o "ligandos") en el anillo mediante métodos sintéticos utilizando los sustituyentes convencionales conocidos en la materia. Los análogos de base nucleosídica y los derivados de los mismos incluyen (sin limitación) 6-alquilpurinas y N6-alil-6-aminopurinas, N6-acil-6-aminopurinas, N6-bencil-6-aminopurinas, 6-halopurinas, N6-halo-6-aminopurinas, N6-vinil-6-aminopurinas, N6-alquinilo-6-aminopurinas, N6-acil-6-aminopurinas, N6-hidroalquil-6-aminopurinas, N6-tioalquil-6-aminopurinas, N2-alquil-2-aminopurinas, N4-alquil-4-aminopirimidinas, N4-acil-4-aminopirimidinas, 4-bencil-pirimidinas, N4-etinil-4-aminopirimidinas, 4-acil y N4-acil-4-aminopirimidinas, 4-hidroalquilpirimidinas, 4-tioalquilpirimidinas, 6-azapirimidinas (como 6-azacitosina), 2- y 4-mercaptopirimidinas, C5-bencilpirimidinas, C5-halopirimidinas, C5-vinilpirimidinas, C5-etinilpirimidinas, C5-acilpirimidinas, C5-hidroxi y -hidroalquilpirimidinas, C5-amido y -amidoalquilpirimidinas, C5-cianopirimidinas, C5-nitropirimidinas, C5-aminopirimidinas, N2-alquil-6-tio-2-aminopurinas, imidazolopiridinas, pirrolopirimidinas y pirazolopirimidinas. Las bases nucleosídicas y los análogos y derivados de las mismas incluyen (sin limitación) guanina 9- y/o N2-sustituida, adenina 9- y/o 2-sustituida, uracilo 3- y/o 6-sustituido e isocitosina 3- y/o 6-sustituida. Ejemplos de análogos de base nucleosídica y sus derivados incluyen pero no se limitan a 2,6-diaminopurina, hipoxantina, pseudouridina, isocitosina, isoguanina, 2-tiopirimidina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidinas (lo que incluye 6-azacitosina), 5-azacitidina, 5-azauracilo, 5-halouracilo (lo que incluye 5-fluorouracilo) y triazolopiridina. Las bases nucleosídicas y los análogos y derivados de las mismas incluyen (sin limitación): uracilo unido a través de la posición 3, isocitosina unida a través de la posición 3, guanina unida a través de la posición 7 o 9, adenina unida a través de la posición 7 o 9, 3-deazaguanina unida a través de la posición 7 o 9, 2-piridona unida a través de la posición 3 o 4 y 2-aminopiridina unida a través de la posición 3 o 4.

La elección de las bases nucleosídicas apropiadas, y de los análogos y derivados de las mismas para su utilización en los compuestos descritos aquí debe considerarse conjuntamente con los "dominios específicos de enzima" presentes en los compuestos de esta invención. Tales "dominios específicos de enzima" incluyen (sin limitación) grupos arilo, carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos de forma apropiada, que pueden estar unidos a través de un grupo NH exocíclico, directamente o indirectamente a través de un enlazante (por ejemplo, unidos directamente o a través de un enlazante C1-C3, como CH₂) a la base nucleosídica o análogo o derivado de la misma, como, uracilo sustituido con anilino o bencilamino opcionalmente sustituido en la posición 6, isocitosina sustituida con anilino o bencilamino opcionalmente sustituido en la posición 6, guanina sustituida con fenilo o bencilo opcionalmente sustituido en la posición N2 y adenina sustituida con anilino o bencilamino opcionalmente sustituido en la posición 2. Los sustituyentes para la porción anillo de los dominios específicos de la enzima en los compuestos de esta invención incluyen 3-alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior o halo y/o 4-alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior o halo, y sustituyentes en los que las posiciones 3 y 4 están unidas para formar un anillo carbocíclico fusionado de 5 o 6 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático (como indanilo, tetrahidronaftilo, indolilo o naftilo).

Los términos "paciente" e "individuo" son sinónimos, a no ser que se indique de otro modo, y significa cualquier mamífero, lo que incluye sin limitación, a humanos, que reciben o son candidatos de recibir un compuesto antibacteriano como el aquí descrito. Por lo tanto, tal y como se utiliza aquí, un "paciente" puede o no haber mostrado un síntoma identificable de una enfermedad, sino que puede simplemente encontrarse en riesgo de infección por una especie bacteriana que puede causar una enfermedad, por ejemplo, debido a la exposición a una fuente de infección.

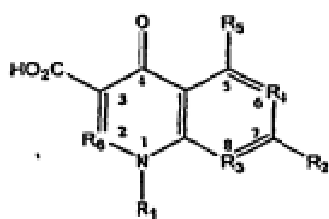
"Piridona", para el propósito de esta invención, significa un compuesto con la estructura química de una 2-piridona o 4-piridona (lo que incluye estructuras bicíclicas como quinolona, naftiridona, benzoxazalona, piridopirimidona, pirimidopiridona y quinazolinona, cualquiera de las cuales puede estar opcionalmente sustituidas con sustituyentes convencionales de los compuestos de ese tipo (véanse los sustituyentes discutidos y referenciados en el capítulo 2 de *The Quinolones*, 2ª Ed., Vincent T. Andriole, ed., 1998, Academic Press (San Diego, CA), capítulo 2, *The Quinolones*, 3ª Ed., Vincent T. Andriole, Ed., 2000, Academic Press (San Diego, CA); y Q. Li et al., "The 2-Piridone Antibacterial Agents: Bacterial Topoisomerase Inhibitors", *Med Res Rev* 2000 Jul, 20(4): 231-293, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad). En el caso de que una piridona se indique mediante el segmento A-B en una fórmula aquí descrita, el segmento A-B puede ser una piridona con la fórmula 9, 10 o 11, en el que B es el sustituyente R₂ y A es la porción restante de la fórmula.

En una realización de los compuestos de esta invención, una piridona posee una funcionalidad de ácido carboxílico en posición orto respecto al segmento carbonilo. Por ejemplo, las piridonas que son útiles en los compuestos de esta invención incluyen la estructura monocíclica:

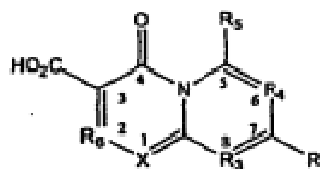


en la que R1, R2, y R3 se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, de entre los sustituyentes convencionales 4-piridona como se han definido anteriormente.

5 Las piridonas útiles en los compuestos de esta invención incluyen aquellas con las siguientes estructuras (los números en los anillos indican la numeración convencional utilizada):



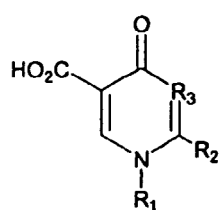
(10)



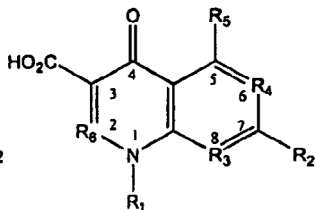
(11)

10 en el que X es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R1; en el que R1, R2, R3, R4, R5 y R6 se seleccionan de entre los sustituyentes piridona convencionales, como se han definido anteriormente.

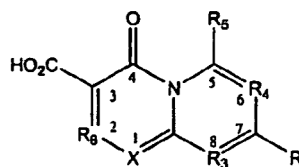
15 De acuerdo con ello, una piridona útil en los compuestos de esta invención puede poseer cualquiera de las fórmulas (9), (10) y (11), a continuación:



(9)

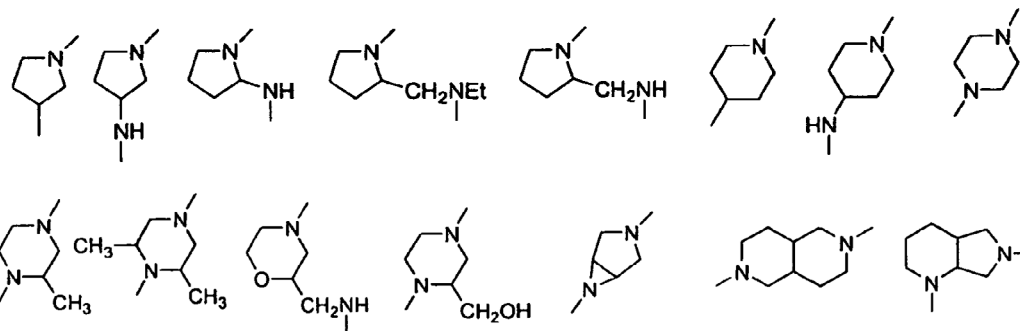


(10)

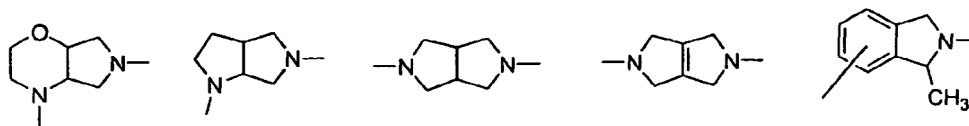


(11)

20 en las que el segmento B es R2 y el segmento A es la porción restante de las fórmulas (9)-(11);
X es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R1, en el que R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo y arilo opcionalmente sustituidos;
R2 es un sustituyente con los puntos de unión indicados, seleccionado de entre el grupo que consiste en:



25



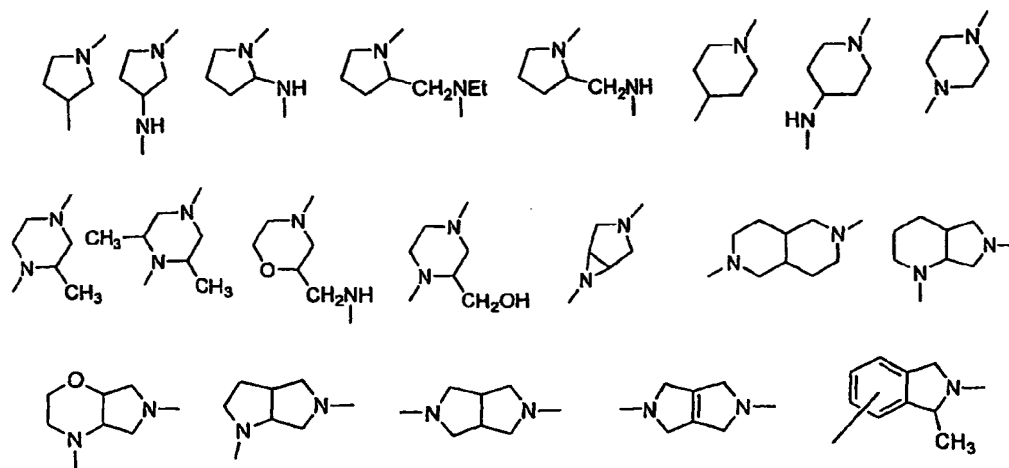
en el que Et es etilo; y en el que dicho sustituyente R2 está unido a la porción restante de fórmulas (9)-(11) a través de uno de los dos puntos de unión indicados y está unido a través de otro punto de unión al segmento C;

5 R3 es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R8, en el que R8 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, arilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, amino, alquilamino, ciano, nitro o halo; o R1 y R8 se unen para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico, de 4-8 miembros, fusionado y opcionalmente sustituido, que es saturado, insaturado o aromático, en el que el anillo heterocíclico comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;

10 R4 es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R9, en el que R9 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, arilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, amino, alquilamino, ciano, nitro o halo; o R2 y R9 se unen para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico, de 4-8 miembros, fusionado y opcionalmente sustituido, que es saturado, insaturado o aromático, en el que el anillo heterocíclico comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;

15 R5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, amino, alquilamino y alquilo de 1-6 carbonos; y R6 es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R7, en el que R7 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo y alquilo de 1-6 carbonos; o R1 y R7 se unen para formar un heterociclo de 4-8 miembros, opcionalmente sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N, y O.

20 Un segmento piridona puede estar unido al resto de un compuesto de la invención en cualquier posición que resulte en actividad antibacteriana. En el caso en el que R2 es piperazinilo o un anillo diazabicyclilo, el radical piperazinilo o diazabicyclilo pueden estar unidos al resto del compuesto a través de un nitrógeno endocíclico. En el caso de que sean piperidinilo y pirrolidinilo, el resto del compuesto debe estar unido a través de un átomo de carbono endocíclico o a través de un sustituyente (como un sustituyente amino, alquilo o alquilamino) unido a un carbono endocíclico. Algunos ejemplos no limitantes de puntos de unión para unir ejemplos de R2 a una porción piridona y al resto de un compuesto descrito aquí se muestran a continuación:



35 El término "segmento" significa una porción de un compuesto parental que, cuando se indica está separado del compuesto parental, se encuentra con un H en el extremo, en lugar de estar unido al resto del compuesto parental. Cuando se indica como parte del compuesto parental, un segmento puede verse como un radical de ese segmento. Además, un "segmento" de un compuesto descrito aquí también puede indicar una combinación o agrupación de dos o más segmentos contiguos unidos menores del compuesto. Por ejemplo, un compuesto con los segmentos A-B-C-D-E unidos, también contiene los "segmentos" A-B, A-B-C y B-C.

45 "Unir de forma selectiva" indica la capacidad de un segmento de mostrar una afinidad selectiva por una diana particular de la proteína bacteriana, comparado con un análogo cercano humano de la misma. En el caso de los segmentos de un compuesto particular de esta invención, se dirá que el segmento se une de forma selectiva a la proteína diana bacteriana en particular si, cuando se toma como un compuesto individual (por ejemplo, con la unión covalente entre el segmento y la porción restante del compuesto remplazado con H), tal segmento se une de forma selectiva a la diana. Dicha selectividad puede ser de al menos 10 veces, al menos una diferencia de 50 veces o incluso, al menos una diferencia de 100 veces, entre la constante de unión de ese segmento a la proteína bacteriana frente al análogo humano de la misma. Ejemplos de proteínas bacterianas y humanas análogas incluyen la

polimerasa de DNA III bacteriana frente a las polimerasas de DNA humanas (como α , β y ϵ) y la topoisomerasa de DNA bacteriana frente a la topoisomerasa de DNA humana.

5 "Sustituido", a no ser que se especifique de otro modo aquí, significa que se han remplazado uno o más radicales hidrógeno en una estructura o segmento dado de los mismos con sustituyentes (también denominados "ligandos") que se utilizan convencionalmente en las estructuras o segmentos del mismo tipo general. Los sustituyentes convencionales de las estructuras y los segmentos descritos aquí pueden encontrarse en la bibliografía publicada y en general serán conocidos por los expertos en la materia de la síntesis química.

10 "Topoisomerasa de tipo II", "Topo II" o un término equivalente significa una enzima bacteriana con la actividad de una topoisomerasa de tipo II bacteriana (lo que incluye las isoenzimas alfa y beta). Estas enzimas se caracterizan por la capacidad de escindir ambas cadenas de una molécula de DNA bacteriano de doble cadena al mismo tiempo, pasando una porción del dúplex de DNA a través de las cadenas cortadas, y sellando de nuevo las cadenas. Ejemplos de topoisomerasas de tipo II incluyen, sin limitación, la girasa de DNA bacteriana y la topoisomerasa IV bacteriana.

15 A no ser que se especifique de otro modo, los términos definidos anteriormente tendrán el significado que se ha proporcionado anteriormente incluso cuando dichos términos se utilizan como una parte (por ejemplo, como prefijo o sufijo) de un término diferente (por ejemplo, la definición de alquilo dada anteriormente debe aplicarse a la porción alquilo de un grupo alquilamino). Los ejemplos específicos de grupos químicos que se encuentran en la categoría general y que se han mostrado anteriormente son para una mayor comodidad. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos y no deben verse como limitantes del alcance de la invención en modo alguno. Cualquier radical definido anteriormente como opcionalmente sustituido puede estar unido directamente o indirectamente a través de cualquiera de sus sustituyentes. Las combinaciones y elecciones de sustituyentes deben seleccionarse de manera que produzcan compuestos químicos estables con la actividad antibacteriana deseada y que están disponibles mediante las técnicas sintéticas convencionales. Para cualquier sustituyente dado, los ejemplos indicados pueden aplicarse incluso si ese sustituyente se utiliza en un combinación de variables diferente. En todos los casos, los oxígenos, nitrógenos y azufres funcionales, u otros segmentos químicamente activos pueden estar protegidos según sea necesario o deseado utilizando grupos protectores convencionales. Para los compuestos de esta invención con uno o más centros quirales, tales compuestos pueden ser puros a nivel estereoquímico, por ejemplo enantiómeros o diastereómeros individuales, o pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, como una mezcla racémica u otra proporción en la mezcla de enantiómeros o diastereómeros individuales. Esta elección se realizará en cada caso individualmente, teniendo en cuenta la actividad observada de la mezcla y de los estereoisómeros individuales.

20 Un compuesto de la invención incluye las correspondientes "sales aceptables a nivel farmacéutico del compuesto". Por el término "sales aceptables a nivel farmacéutico del compuesto" se entiende y así se utiliza aquí, aquellas sales de cualquier compuesto de la invención derivadas de un ácido o base inorgánica u orgánica, reconocidas en la materia como compatibles con las composiciones farmacéuticas. Para una mayor comodidad, también se entenderá que los términos "farmacéutico" y "aceptable a nivel farmacéutico" incluyen los compuestos aceptables para la práctica de la medicina veterinaria. Ejemplos de los ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos como el oxálico, aunque en sí mismos no son aceptables a nivel farmacéutico, pueden ser útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición ácida aceptables a nivel farmacéutico. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen las sales alcalinometálicas (por ejemplo, sódicas, potásicas), alcalinoterreometálicas (por ejemplo, de magnesio), amonio y NR_4^+ (en el que R es un alquilo C₁₋₄) y similares. A partir de este momento, en la referencia a un compuesto de acuerdo con la invención (o un término equivalente) se entenderá que incluye cualquiera de todas las sales correspondientes aceptables a nivel farmacéutico del mismo.

25 "Terapia" y "terapéutico" tal y como se entiende y utiliza aquí se refiere al tratamiento de un paciente para una infección o enfermedad bacteriana. Para mayor comodidad, se entenderá que los términos también incluyen el uso o administración profiláctica o preventivo de un compuesto de la invención. Tal uso preventivo o profiláctico se ejemplifica mediante la administración de un antibiótico a un paciente inmunocomprometido o inmunodeficiente, a un paciente del que se sospecha, aunque no se ha probado, que sufre una infección bacteriana o a un paciente que es susceptible de contraer una infección patogénica o enfermedad bacteriana (por ejemplo, meningitis bacteriana, neumonía, tuberculosis, septicemia, peste), por ejemplo, debido a heridas abiertas, contacto con agua, comida, fluidos corporales, cadáveres o canales que contienen las bacterias patogénicas, o contacto con individuos infectados o fluidos corporales de los mismos que contienen bacterias patogénicas.

30 La invención proporciona una nueva familia de moléculas, que son los compuestos heterocíclicos con actividad antibacteriana frente a las cepas patogénicas bacterianas y/o que proporcionan una base estructural (es decir, son moléculas parentales) para el desarrollo adicional de nuevos agentes antibacterianos.

65

La presente invención también proporciona un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en las que:

5 Z es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo de 1-6 carbonos, alqueno de 2-6 carbonos, alquino de 2-6 carbonos, halo, hidroxilo y amino, y un sustituyente formado por dos posiciones adyacentes unidas para formar un anillo carbocíclico de 4, 5, o 6 miembros, fusionado, que puede ser saturado, insaturado o aromático.

La presente invención también proporciona un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en el que:

10 Z es un fenilo sustituido en la posición 3 y 4 con sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en arilo, alquilo de 1-6 carbonos, alqueno de 2-6 carbonos, alquino de 2-6 carbonos, alcoxi de 1-6 carbonos, alquiloalquilo de 1-6 carbonos, arilo de 5-8 miembros-alquilo de 1-6 carbonos, halo, hidroxilo y amino.

La presente invención también proporciona un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en el que:

15 Z es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 con sustituyentes alquilo de 1-6 carbonos independientemente seleccionados.

La presente invención también proporciona un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en el que Z es 3-etil-4-metilfenilo.

20

En otra realización, la presente invención también proporciona un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en el que el compuesto posee la fórmula (3) o (4), en la que:

25 Y es CH₂ y Z es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionadas de entre alquilo de 1-6 carbonos, alqueno de 2-6 carbonos, alquino de 2-6 carbonos, halo, hidroxilo y amino; o en el que dos posiciones adyacentes pueden estar unidas para formar un anillo carbocíclico de 4, 5, o 6 miembros, fusionado, que puede ser saturado, insaturado o aromático. En esta realización, el compuesto puede poseer la fórmula (3) o (4), en la que Z es 3-metil-4-etilfenilo.

30 Los compuestos de la invención incluyen compuestos con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en las que el segmento A-B comprende una quinolona. La quinolona puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en ácido 4-quinolona-3-carboxílico, ácido 4-piridona-3-carboxílico, ácido 8-aza-4-quinolona-3-carboxílico, ácido 6-aza-4-quinolona-3-carboxílico, ácido 6,8-diaza-4-quinolona-3-carboxílico, ácido 4-quinazolinona-3-carboxílico, formas sustituidas con halógenos de los mismos y ésteres de los mismos. En una realización, la quinolona puede ser una fluoroquinolona.

35

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en el que R₈ y R₉ are, independientemente, halo. In esta realización, el halógeno es preferentemente flúor (F).

40

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en las que el alquilo de 1-6 carbonos de R₅ es metilo.

40

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en el que un grupo amino es NH₂.

45

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en el que el segmento A-B es un radical con cualquiera de las fórmulas (9), (10) o (11), en el que:

50 X es N;

R₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo de 1-6 carbonos, 3-6 carbonos cicloalquilo y fenilo opcionalmente sustituidos;

R₃ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₈, en el que R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, amino, halo, arilo no sustituido, arilo sustituido con halo, alquilo no sustituido, alquilo sustituido con halo; o R₁ y R₈ se unen para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4-6 miembros, fusionado, opcionalmente sustituido, que es saturado, insaturado o aromático, en el que el anillo heterocíclico comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;

55

R₄ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₉, en el que R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, amino, halo, arilo no sustituido, arilo sustituido con halo, alquilo no sustituido, alquilo sustituido con halo; o R₁ y R₈ pueden estar unidos para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4-6 miembros, fusionado, opcionalmente sustituido, que es saturado, insaturado o aromático, en el que el anillo heterocíclico comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;

60

R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, NH₂, y alquilo de 1-6 carbonos; y

R₆ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₇, en el que R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo y alquilo de 1-6 carbonos; o R₁ y R₇ se unen para formar un heterociclo de 5-6 miembros,

65

opcionalmente sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8) como se han definido anteriormente, en el que el segmento A-B es un radical con cualquiera de las fórmulas (9), (10) o (11), en el que:

X es N;

R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en etilo, fluoroetilo, ciclopropilo, 4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo;

R3 es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R8, en el que R8 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, arilo no sustituido, arilo sustituido con halo, alquilo no sustituido, alquilo sustituido con halo;

R4 es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R9, en el que R9 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, arilo no sustituido, arilo sustituido con halo, alquilo no sustituido, alquilo sustituido con halo;

R5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, NH₂ y metilo; y

R6 es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R7, en el que R7 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo y alquilo de 1-6 carbonos; o R1 y R7 se unen para formar un heterociclo de 6 miembros, opcionalmente sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O.

Ejemplos de los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

Compuesto	Nombre
1	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
2	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
3	clorhidrato de 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
4	metanosulfonato de 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
5	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-cloro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
6	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
7	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
8	3-{7-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]heptil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
9	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-amino]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
10	metanosulfonato de 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
11	3-{2-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]etoxietil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
12	3-{4-[1-(1-(2,4-difluorofenil)-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
13	3-{4-[1-(1-{2-hidroxietil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
14	3-{4-[1-(1-{4-fluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
15	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
16	3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
17	3-{4-[1-(1-terc-butil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
18	3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxil-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
19	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
20	9-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-N ₂ -(3-etil-4-metilfenil)guanina
21	clorhidrato de 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
22	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
23	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
24	3-{4-[3-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
25	3-{4-[3-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
26	3-{4-[3-(1-(2,4-difluorofenil)-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
27	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
28	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
29	3-{4-[1-(1-(2,4-difluorofenil)-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
30	3-{4-[3-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
31	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
32	3-{4-[1-(1-(2,4-difluorofenil)-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
33	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina

34	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
35	3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
36	9-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-N ₂ -(3-etil-4-metilfenil)guanina
5	37 9-{5-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-N ₂ -(3-etil-4-metilfenil)guanina
38	9-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-N ₂ -(3-etil-4-metilfenil)guanina
39	9-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-2-(3-etil-4-metilnilino)adenina
10	40 9-{5-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-2-(3-etil-4-metilnilino)adenina
41	9-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-2-(3-etil-4-metilnilino)adenina
42	3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
	Compuesto Nombre
15	43 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
44	3-{5-[3-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
45	3-{5-[3-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
20	46 3-{5-[3-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
47	3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
48	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
49	3-{5-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
25	50 3-{5-[3-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
51	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
30	52 3-{5-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
53	3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
54	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
55	3-{5-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)isocitosina
35	64 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-cloro-4-metilnilino)uracilo
65	65 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilnilino)uracilo
66	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etilnilino)uracilo
67	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(5-indanilamino)uracilo
68	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-diclorobencilamino)uracilo
69	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-2-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
40	70 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
71	(S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
45	72 (R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
73	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
74	3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
50	75 7-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-N ₂ -(3-etil-4-metilfenil)guanina
76	7-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-2-(3-etil-4-metilnilino)adenina
77	3-[[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]carboxamido]-6-(3-etil-4-metilnilino)-2-piridona
78	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-2-piridona
55	79 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-diaza-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
80	3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
81	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclooctil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
60	82 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
83	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(pirrolidinilamino)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
84	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(5-oxa-1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
65	

85	3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-(5-oxa-1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
86	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-(1,4-diazabicyclooctil)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
5	87 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(5-oxa-1,3-diazabicyclononil)]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	88 3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
10	89 3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	90 (R)-3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	91 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-hidroximetil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
15	92 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-etil-4-piperazinil]butil}-6-(5-indanilamino)uracilo
	93 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-cloro-4-metil-anilino)uracilo
20	94 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo
	95 (R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	96 (R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo
25	97 (S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo
	98 (R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo
30	99 (S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo
	100 (S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	101 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-4-(iperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo
35	102 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi)-7-quinolil]-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	103 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi)-7-quinolil]-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo
	104 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-carboxi-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
40	105 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	106 3-{4-[1-(1-allil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	107 (R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil-8-difluorometoxi)-(3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
45	108 (R)-3-{4-[2-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil-8-difluorometoxi)-2,3-dihidro-1-metil-isoindol-5-il]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	109 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-diaza-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo

Los intermediarios útiles en la síntesis de otros compuestos incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

50	Compuesto	Nombre
	56	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	57	3-(4-metoxibutil)-6-anilino)uracilo
55	58	3-{2-[1-(1-ciclopropil-3-benciloxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]etoxietil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	59	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-anilino)uracilo
	60	3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
60	61	3-{4-[1-(1-{2-hidroxietil}-3-etoxicarbonil-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
	62	3-{4-[1-(1-{4-fluorofenil}-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo (un compuesto intermediario útil en la síntesis de otros compuestos)
	63	9-{4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-2-(3-etil-4-metil-anilino)-6-yodopurina (un compuesto intermediario útil en la síntesis de otros compuestos)
65		

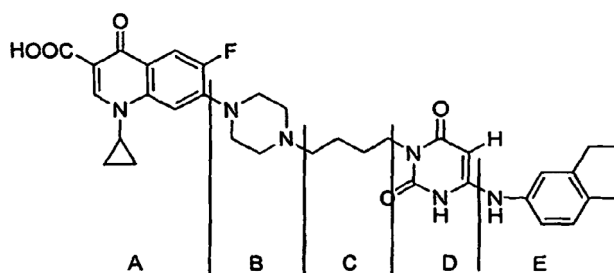
y 3-[4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil]-6-(3-etil-4-metilamilo) uracilo.

5 Algunos compuestos de la invención poseen uno o más centros quirales. Tales compuestos pueden proporcionarse como una especie individual, pura, como los enantiómeros individuales (véanse por ejemplo, los compuestos 71 y 72) o diastereómeros, o como mezclas de una o más especies, lo que incluye mezclas racémicas de enantiómeros. De acuerdo con ello, los compuestos quirales y las mezclas de compuestos quirales pueden o no ser ópticamente activas como se puede determinar mediante métodos estándar conocidos en la materia para detectar la actividad óptica de los compuestos con uno o más centros quirales.

10 Métodos de síntesis y caracterización de compuestos

15 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse de acuerdo con los protocolos estándar de síntesis química orgánica, lo que incluye los protocolos de química combinatoria. Las estructuras de los compuestos descritos aquí pueden verse esencialmente como segmentos discretos. De acuerdo con ello, cada compuesto puede sintetizarse a partir de segmentos en una secuencia óptima de pasos basada en la disponibilidad de los materiales de partida y las reservas. Esta aproximación sintética por segmentos para obtener los compuestos de la invención se ilustra a continuación en cuatro esquemas sintéticos de ejemplo, no limitantes.

20 A continuación se indica un compuesto representativo de la invención que consiste en los segmentos A, B, C, D, y E. Cada segmento del compuesto se indica de forma aproximada mediante las líneas de división entre los enlaces que unen cada segmento con su segmento o segmentos vecinos.

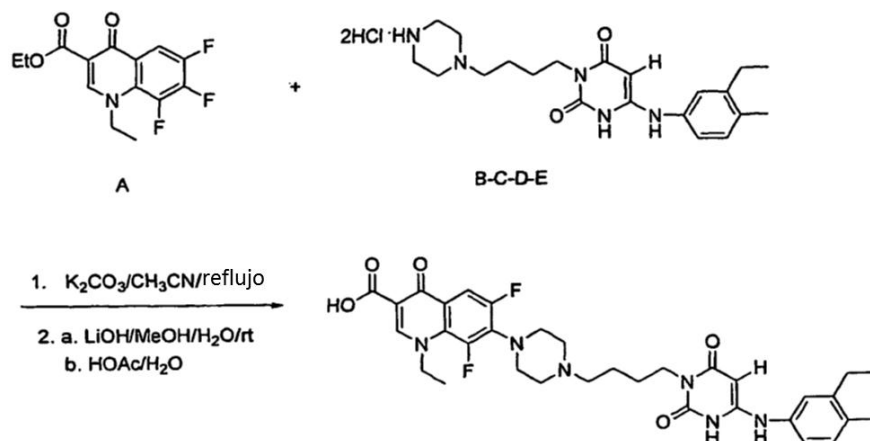


25 El compuesto anterior puede sintetizarse mediante varios esquemas diferentes. Dependiendo de la disponibilidad de los materiales de partida y los compuestos intermedios, tales esquemas sintéticos pueden diferir en la secuencia en la que se unen los segmentos seleccionados, como en los casos indicados a continuación:

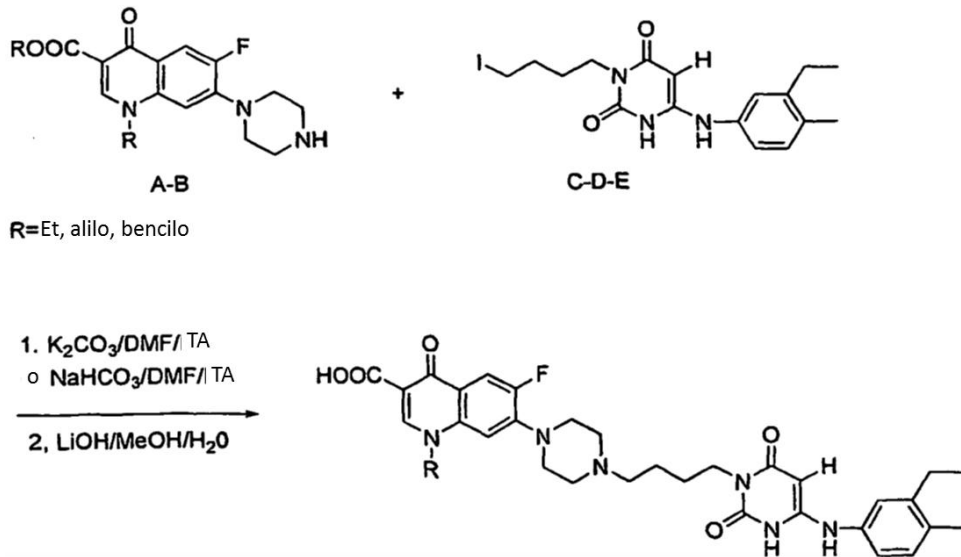
- 30 Método I A + B-C-D-E
 Método II A-B + C-D-E
 Método III A-B-C + D-E
 Método IV A-B-C-D + E
 Método V A + B + C-D-E

35 A continuación se proporcionan ejemplos de cada una de las aproximaciones sintéticas alternativas anteriores, que muestran cómo cada paso puede realizarse utilizando protocolos y equipamiento disponible para los expertos en la síntesis de moléculas orgánicas.

40 Método I

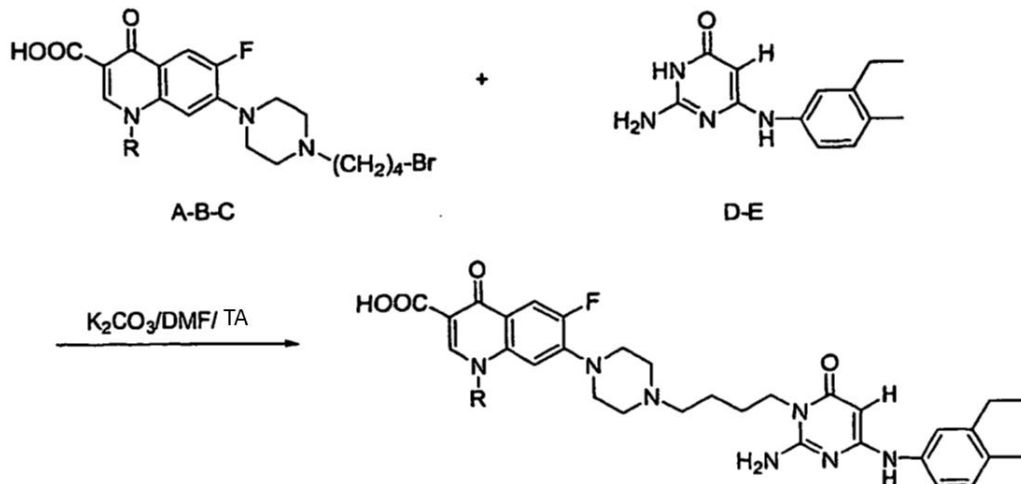


Método II

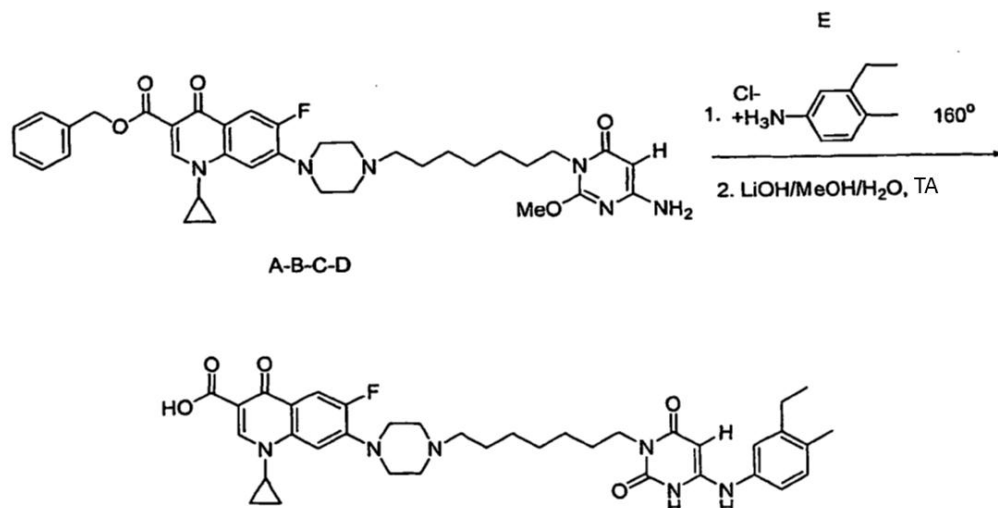


5

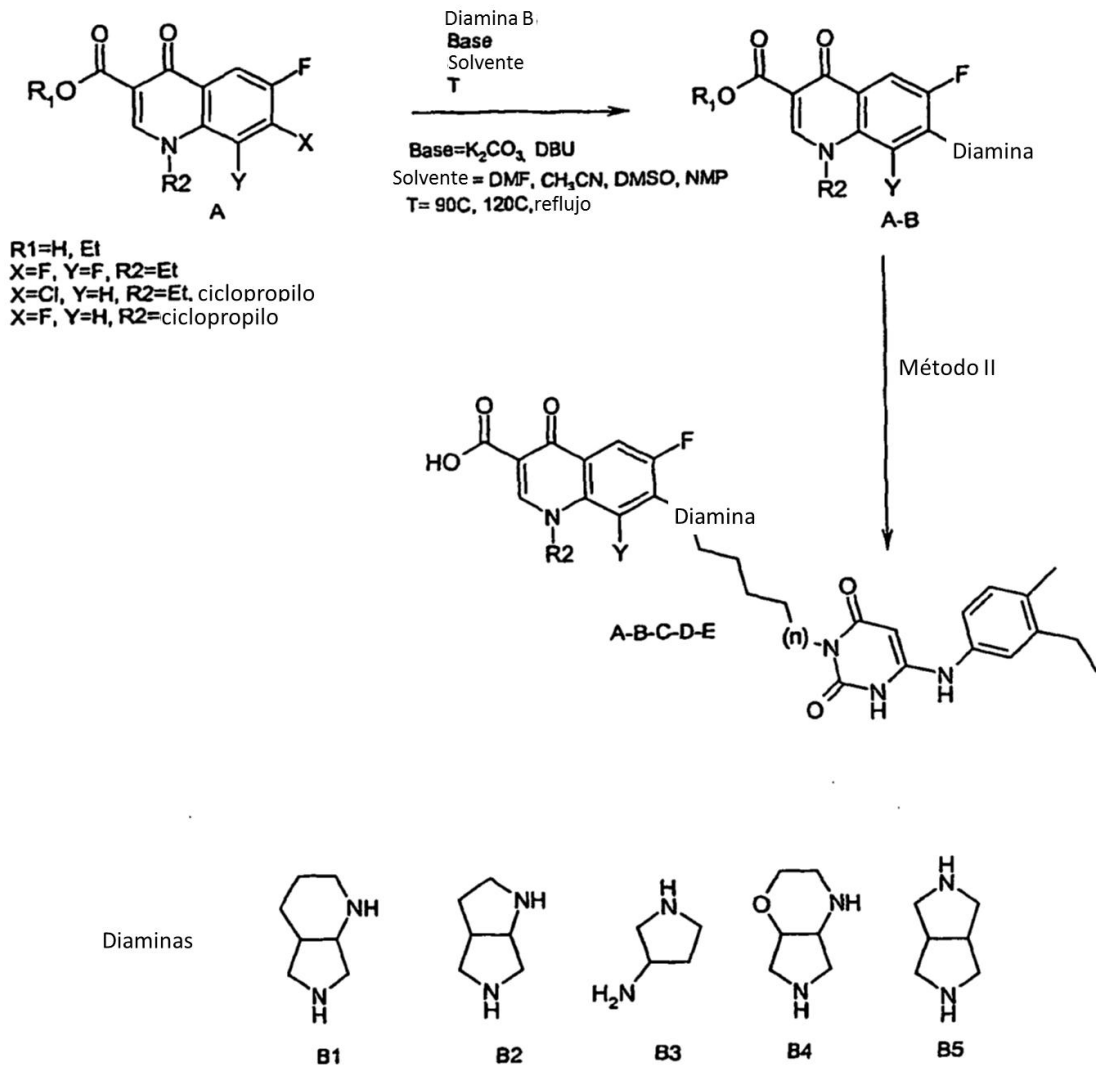
Método III

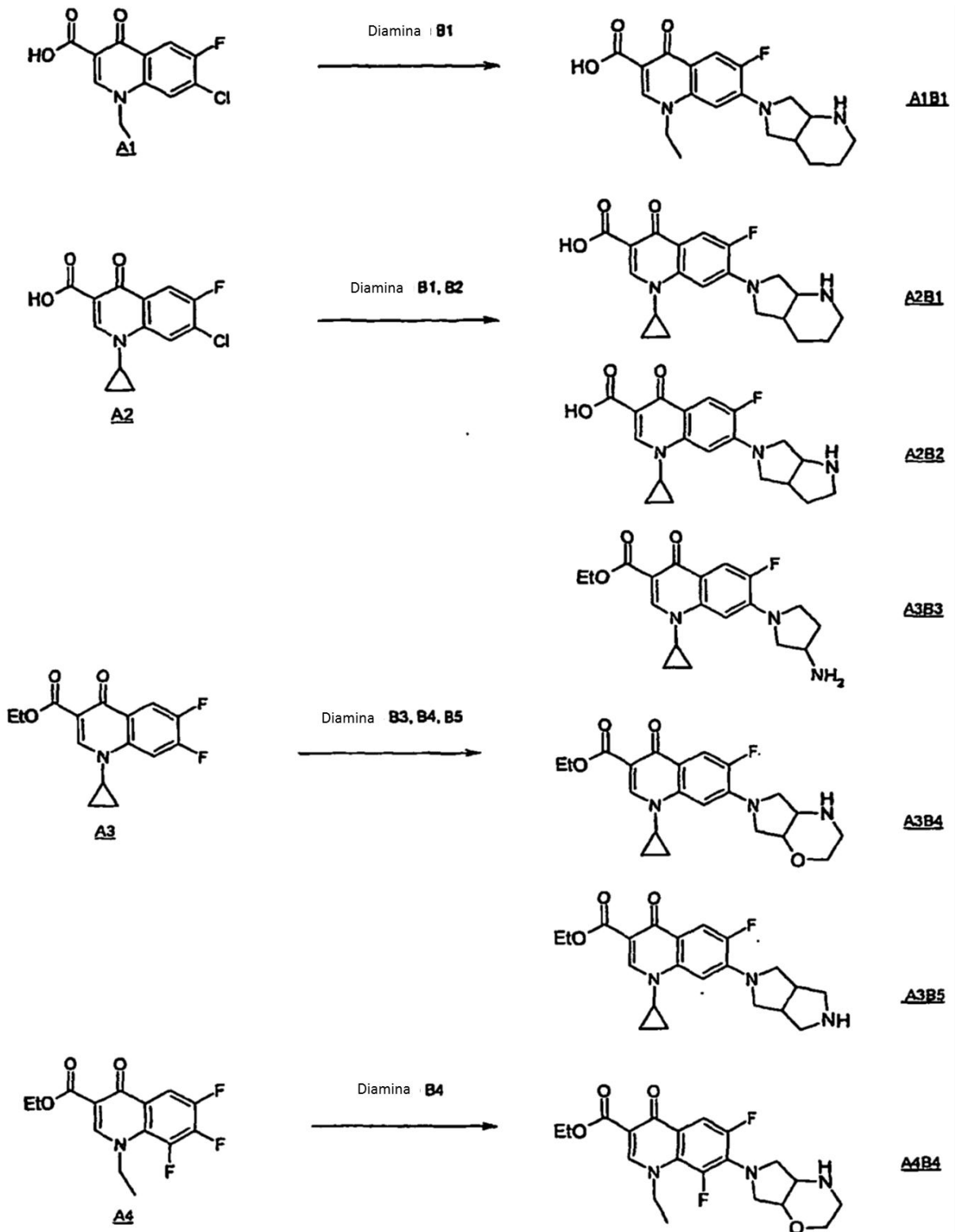


10 Método IV



Método V (2 esquemas)





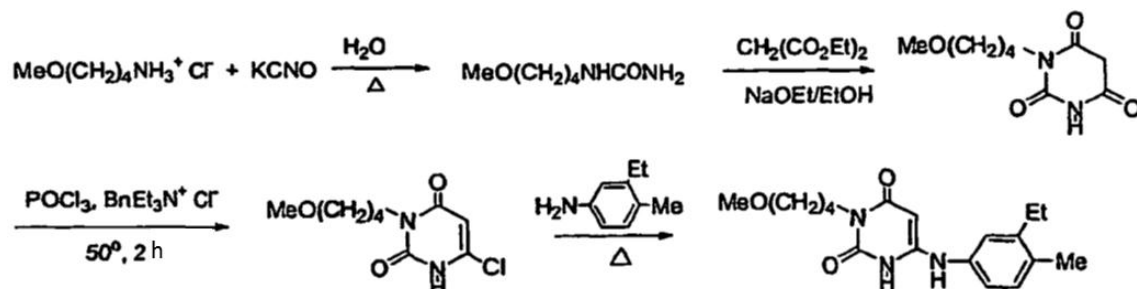
La quinolona A3 puede obtenerse mediante métodos estándar conocidos en la materia (véase por ejemplo, J. Heterocicl. Chem., 24(1):181-185 (1987)). La quinolona A4 puede obtenerse mediante métodos estándar conocidos en la materia a partir del ácido 1-etil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico disponible a nivel comercial. Las quinolonas A1 y A2 pueden obtenerse a nivel comercial.

5

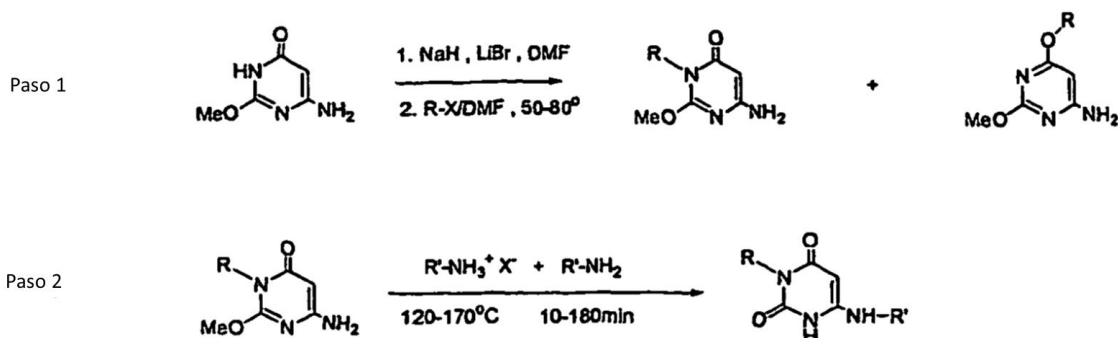
Además de los esquemas sintéticos generales anteriormente descritos, se ha desarrollado un nuevo método sintético que es útil para sintetizar los compuestos 6-(arilamino)uracilos 3-sustituídos y 6-(arilalquil)aminouracilos 3-sustituídos aquí descritos. Los métodos generales para la preparación de ciertos 6-anilino-uracilos N3-sustituídos se

10

han publicado (P. Tarantino, C. Zhi, J. Gambino, G.E. Wright y N.C. Brown, "6-Anilino-uracil-based Inhibitors of Bacillus subtilis DNA Polymerase III: Antipolymerase and Antimicrobial Structure-Activity Relationships Based on Substitution at Uracil N3," J. Med. Chem., 42, 2035-2040 (1999)). Un ejemplo de tales métodos se ilustra a continuación para la síntesis de 3-(4-metoxibutil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo, un precursor de intermediarios como 3-(4-yodobutil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo y los compuestos relacionados utilizados como materiales de partida para los compuestos:



Sin embargo, la anterior secuencia sintética no es adecuada para preparar cantidades útiles de derivados que contienen un grupo reactivo en el sustituyente en posición 3 ya que tales compuestos se descompondrían bajo las condiciones altamente básicas o ácidas de uno de los pasos anteriores. Por lo tanto, se ha desarrollado un nuevo método y es el sujeto de la solicitud en U.S. registrada de forma concomitante, también pendiente. Este nuevo método es un procedimiento en dos pasos, que se ilustra en el siguiente esquema:



en el que R-X es un haluro sustituido con alquilo (cloruro, bromuro o yoduro), R' es alquilo, arilalquilo, arilo o heteroarilo sustituido.

En el paso 1 del anterior método sintético, se añadió hidruro sódico (1,2 eq.) a una mezcla de 6-amino-2-metoxi-4-pirimidona (1 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) a 0°C. Luego se añadió bromuro de litio (1,2-2,0 eq.), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se añadió gota a gota a una solución del agente de alquilación (1,5 eq.) en DMF a 50-80°C, y la mezcla de reacción se agitó a 50-80°C durante 3-10 horas. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con cloroformo: metanol como eluyente, para proporcionar en primer lugar el compuesto 04-alquilo y luego la 6-amino-2-metoxi-3-sustituida-4-pirimidona.

En el paso 2 del anterior método sintético, una mezcla de 6-amino-2-metoxi-3-sustituida-4-pirimidona (1,0 eq.), sal de amina sustituida (1,2-2,5 eq.) y unas gotas o cristales de la amina sustituida (ca. 0,1-1 eq.) se calentó hasta 120-170 °C durante entre 10 minutos y 3 horas. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con cloroformo: metanol como eluyente para proporcionar los compuestos diana, los 3-alquil-6-(amino sustituido)uracilos con un elevado rendimiento. Este paso resulta en el desplazamiento simultáneo del grupo 6-amino y la desmetilación del grupo 2-metoxi para conseguir el uracilo, es decir, el compuesto 2,4-dioxo, directamente. Utilizando este nuevo método sintético, los grupos lábiles en presencia de bases y de ácidos en el sustituyente 3-R son estables bajo esas condiciones.

La estructura de un compuesto aquí descrito puede determinarse mediante métodos estándar, como la resonancia magnética nuclear (NMR) y otros ensayos para confirmar las características estructurales de las moléculas orgánicas.

Cada compuesto de la invención también puede analizarse si posee la actividad bioquímica y antibacteriana (antibiótica) deseada utilizando métodos estándar para determinar la inhibición de las actividades de enzimas

particulares (es decir, las actividades de la polimerasa III C bacteriana y la topoisomerasa de tipo II bacteriana) y la capacidad de eliminar o inhibir el crecimiento bacteriano. Los compuestos de la invención inhiben la polimerasa III C bacteriana. Los compuestos de la invención incluyen aquellos que poseen un nivel de actividad inhibitoria de la polimerasa III C superior a la que se encuentra en los inhibidores de la polimerasa III C conocidos previamente. Otra diana enzimática bacteriana que puede inhibirse mediante los compuestos aquí descritos es la topoisomerasa de tipo II bacteriana. Los compuestos útiles de la invención pueden inhibir tanto la polimerasa III C bacteriana como la topoisomerasa de tipo II bacteriana. Aunque tales actividades bioquímicas de un compuesto se puede determinar de forma sencilla mediante métodos estándar, sin adherirse a ninguna teoría en particular de su modo de acción, la invención proporciona compuestos que tienen un uso particular como agentes antibacterianos, es decir, como antibióticos.

Por ejemplo, puede analizarse la actividad antibiótica de cada compuesto, lo que incluye el rango de especies bacterianas susceptibles de ser eliminadas por el compuesto y la concentración mínima inhibitoria (CMI), mediante la detección del crecimiento o de su ausencia, de una o más especies bacterianas sobre agar o en medios líquidos de crecimiento suplementados con varias concentraciones del compuesto (véase por ejemplo, Daly et al., *Antimicrob. Agentes Chemother.*, 44:2217-2221 (2000)). Por ejemplo, pueden realizarse análisis de un compuesto aquí descritos frente a una o más cepas de bacterias Gram positivas (por ejemplo, especies de *Bacillus*, *Enterococcus* o *Staphylococcus*), bacterias micoplasma o bacterias Gram negativas (por ejemplo, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* o *Salmonella typhi*), que puede hacerse crecer en un medio de agar suplementado con diferentes concentraciones del compuesto. Normalmente, tal análisis en medio sólido se prepara utilizando una solución de reserva del compuesto de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO), agua o un tampón acuoso, dependiendo de la solubilidad del compuesto de prueba, que se añade en una cantidad apropiada a un lote de medio de agar fundido estéril, a una temperatura de 60°C. Tras la adición del compuesto, el medio puede mezclarse y luego verterse en placas de Petri y permitir que se solidifique. Pueden obtenerse medios de análisis para hacer placas de agar que contengan un compuesto de prueba en una serie de diluciones seriadas al doble, por ejemplo, de alrededor de 80 a 0,625 mg/ml. Se siembra y extiende un décimo de ml de solución de bacterias diluidas que contienen 500-1000 unidades formadoras de colonias (CFU), y las placas se incuban a 37°C durante 24 horas. CMI es equivalente a la concentración más baja a la que no se observa crecimiento, es decir, formación de colonias.

Los ensayos para analizar la protección frente a una infección bacteriana letal *in vivo* también son bien conocidos (véase por ejemplo, Tarantino et al., *Antimicrob. Agentes Chemother.*, 43:1982-1987 (1999)). La inhibición de la polimerasa III C puede determinarse detectando la inhibición de la actividad polimerasa III C, por ejemplo utilizando el ensayo de la polimerasa III C (véase por ejemplo, Barnes et al., *Nucleic Acids Res.*, 6: 1203-1219 (1979); Tarantino et al., *Antimicrob. Agentes Chemother.*, 43:1982-1987 (1999)). Del mismo modo, la inhibición de una topoisomerasa de tipo II puede determinarse utilizando un método para analizar la topoisomerasa isomerasa (véase por ejemplo, Domagala et al., *J. Med. Chem.*, 29:394-404 (1986)).

Composiciones farmacéuticas y vías de administración

Se podrá apreciar que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para su utilización en un tratamiento terapéutico o profiláctico de un individuo frente a una infección bacteriana variará en función no sólo del compuesto particular seleccionado, sino también de factores como la vía de administración, la naturaleza del trastorno o enfermedad por la que se requiere tratamiento, y la edad y estado del paciente. Tales factores dependerán en último término del médico o veterinario al cargo. En general, sin embargo, las dosis son aquellas que consiguen una concentración sostenida con un nivel superior al valor CMI₉₀ (es decir, la concentración de un compuesto que inhibe el crecimiento del 90% de las cepas de bacterias evaluadas). La dosis deseadas pueden presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más dosis diarias.

La administración de un compuesto de la invención a un paciente puede conseguirse mediante inyección intravenosa de una solución del compuesto, opcionalmente en salina, o mediante otra vía apropiada (véase a continuación). Los niveles en sangre deseables pueden mantenerse mediante una infusión continua o mediante infusiones intermitentes.

Aunque es posible que, para su utilización en terapia, un compuesto de la invención pueda administrarse como el compuesto químico bruto, el compuesto puede presentarse como un ingrediente activo en una composición farmacéutica. La invención además proporciona así una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal aceptable a nivel farmacéutico del mismo junto con uno o más transportadores del mismo aceptables a nivel farmacéutico y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos o beneficiosos, como otros antibióticos, compuestos antivirales, compuestos anticancerígenos, vitaminas, suplementos de metales traza o iones para restaurar o mantener el balance iónico adecuado en la sangre o en otros tejidos. Otros ejemplos de agentes terapéuticos adecuados que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, las penicilinas y otros inhibidores de la beta lactamasa, carbapenemos, cefalosporinas, macrólidos (lo que incluye la eritromicina y la cetólidos), sulfonamidas, aminoglucósidos, quinolonas (como las fluoroquinolonas), oxazolidinonas, lipopéptidos (como la daptomicina), tetraciclinas, vancomicina, eritromicina, estreptomina, inhibidores de la bomba de eflujo, lactoferrinas y péptidos catiónicos. Tales agentes pueden administrarse de forma separada o junto a los

- compuestos de esta invención. Además, ciertos pacientes pueden sufrir o ser susceptibles a infecciones simultáneas de bacterias y uno o más virus. Estos pacientes pueden beneficiarse de la coadministración simultánea o separada de un compuesto o formulación de acuerdo con esta invención y un agente antiviral, por ejemplo, sin limitación, una medicación antigripal como Relenza (zanamivir) y Tamiflu (oseltamivir) o un fármaco frente a virus entéricos como el pleconaril. Terapias de combinación adicionales también pueden incluir un compuesto de esta invención y un agente antifúngico, como Cancidas (acetato de caspofungina), Diflucan (nuconazol) y Micostatin (nistatina). Claramente, las terapias de combinación aquí descritas son meramente un ejemplo y no se pretende limitar las posibilidades de otros tratamientos de combinación o regímenes de coadministración.
- 5
- 10 Los transportadores aceptables a nivel farmacéutico utilizados en las composiciones farmacéuticas de la invención deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con el resto de agentes e ingredientes de la formulación y no ser excesivamente nocivas para el paciente al que se va a administrar la composición farmacéutica.
- 15 Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, auricular (oído), ocular, tópica (lo que incluye bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (lo que incluye intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Las composiciones farmacéuticas pueden, cuando sea apropiado, presentarse de forma conveniente en unidades de dosificación discreta y pueden obtenerse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el área de farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de poner en asociación el compuesto activo con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, dar forma al producto en la composición deseada.
- 20
- 25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse de forma conveniente en forma de unidades discretas, como cápsulas, píldoras o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención en forma de polvo o granulado, en solución, en suspensión o como emulsión. Un compuesto de la invención también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta. Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener los excipientes convencionales como agentes de unión, agentes de relleno, lubricantes, desintegrantes o humectantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con los métodos bien conocidos en la materia. Las preparaciones líquidas orales
- 30 pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado previamente a su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, como agentes de resuspensión, agentes emulsificantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes.
- 35
- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección como un bolo o mediante infusión continua) y puede presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas prerellenas, infusión de bajo volumen o en contenedores de dosis múltiple con un conservante añadido. Las composiciones pueden encontrarse en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de resuspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización a partir de la solución, para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, previamente a su utilización.
- 45
- 50 Para la administración tópica en la epidermis, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse como ungüentos, cremas, geles, gelatinas o lociones. Un compuesto de la invención también puede incorporarse en un parche transdérmico. Tales parches transdérmicos pueden contener potenciadores de la penetración como el linalool, carvacrol, timol, citral, mentol, t-anetol y similares. Los ungüentos y cremas, por ejemplo, pueden formularse con una base acuosa u oleosa que comprende uno o más agentes de espesado y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de resuspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.
- 55
- Las composiciones adecuadas para la administración tópica del compuesto de la invención en la boca incluyen las pastillas para chupar que comprenden el compuesto, opcionalmente, en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un transportador líquido adecuado.
- 60
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal en las que el transportador es un sólido se presentan como supositorios de dosis unitaria. Los transportadores adecuados incluyen la manteca de coco y otros materiales que se utilizan comúnmente en la materia, y los supositorios pueden formarse de forma sencilla mezclando un compuesto de la invención con el(los) transportador(es) ablandados o fundidos seguido de enfriamiento y dándoles forma en moldes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además de un compuesto de la invención, los transportadores que en la materia se sabe son apropiados.

5 Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden utilizarse como un pulverizador líquido o polvo dispersable o en forma de gotas. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprende agentes dispersantes, agentes solubilizantes o agentes de resuspensión adicionales. Los pulverizadores líquidos pueden liberarse de forma conveniente con un envase presurizado.

10 Para la administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden liberarse de forma conveniente con un insuflador, nebulizador, un envase presurizado u otro medio adecuado de liberación de pulverización de aerosoles. Los envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado, como el diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar en forma de una composición en polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvos de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada, como la lactosa o el almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria en, por ejemplo, cápsulas o viales, o por ejemplo, envases de gelatina o blísteres a partir de los cuales el polvo puede administrarse con la ayuda de un inhalador o insuflador.

25 Un compuesto de la invención también puede formularse en una composición farmacéutica para tratar una infección en el ojo o en el oído. Las enfermedades del ojo que pueden tratarse mediante la administración de un compuesto de la invención a un paciente incluyen, pero no se limitan a la queratitis bacteriana, queratoconjuntivitis infecciosa, conjuntivitis bacteriana, tuberculosis ocular y uveítis supurante. Las enfermedades del oído que pueden tratarse mediante la administración de un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a la otitis externa y otitis media. Las enfermedades del ojo y del oído pueden tratarse mediante la administración de un compuesto a un paciente mediante cualquiera de las distintas vías descritas anteriormente o mediante administración directa en el ojo u oído infectado. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para tratar una enfermedad del ojo u oído pueden ser un líquido o loción, que puede administrarse directamente dentro o sobre el ojo u oído infectado. Tales composiciones pueden formularse de manera similar a cualquiera de las conocidas y utilizarse para administrar un antibiótico en un ojo u oído, como las composiciones que comprenden fluoroquinolonas (véase por ejemplo, Am. Fam. Physician, 62: 1870-1876 (2000) y las referencias citadas en éste).

35 Cuando se desee, las composiciones descritas anteriormente pueden adaptarse para proporcionar una liberación sostenida o retrasada del compuesto de la invención utilizando cualquiera de los formatos disponibles en la materia de liberación sostenida o retrasada en el tiempo.

40 Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con otros compuestos antimicrobianos, compuestos antivirales, compuestos anticancerígenos, vitaminas, suplementos de metales traza o tampones iónicos diseñados para mantener o corregir el balance iónico adecuado en sangre u otros tejidos.

45 Las composiciones anteriormente mencionadas pueden presentarse de forma conveniente para su utilización en forma de una composición farmacéutica, y por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un transportador de la misma farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención.

50 Además, los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencialmente o bien simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Cuando un compuesto de la invención o una sal del mismo aceptable a nivel farmacéutico se utiliza en combinación con un segundo compuesto terapéutico, la dosis de cada compuesto puede ser la misma o diferir de la que se utiliza cuando el compuesto se administra solo. Las dosis apropiadas serán estimadas fácilmente por los expertos en la materia.

55 La proporción entre un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto terapéutico para la coadministración a un paciente será estimada fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede utilizar una proporción en el rango de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:50 (en peso) entre el compuesto de la invención y el segundo compuesto terapéutico o viceversa, es decir, entre el segundo compuesto y el compuesto de la invención. En realizaciones adicionales, los rangos de las proporciones que pueden utilizarse para la preparación de una composición para la coadministración de un compuesto de la invención con un segundo compuesto terapéutico incluye, sin limitación: de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:30 (en peso), de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:20 (en peso), de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:15 (en peso), de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:10 (en peso), de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:5 (en peso) y de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:3 (en peso) entre un compuesto de la invención y el segundo compuesto terapéutico o viceversa. Si se añade(n) otro(s) compuesto(s) terapéutico(s), las proporciones se ajustarán de acuerdo con ello.

65

Un compuesto de la invención puede proporcionarse y empaquetarse en cualquiera de entre una serie de formas como las que se han descrito anteriormente, lo que incluye en un estado de polvo o liofilizado para la reconstitución con agua o tampón estéril, en dosis unitarias para la administración conveniente, con uno o más tampones o sales aceptables a nivel farmacéutico, y/o con instrucciones para la utilización de un compuesto empaquetado como un antibiótico para tratar una infección o como un inhibidor en los ensayos de las enzimas polimerasa IIIIC y/o topoisomerasa de tipo II.

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente y un transportador aceptable a nivel farmacéutico. En una realización adicional, la composición farmacéutica puede comprender además un compuesto adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un antibiótico, un compuesto antiviral, un compuesto anticancerígeno, una vitamina, un metal traza y combinaciones de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para su utilización como un medicamento.

La presente invención también proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para su utilización en el tratamiento o prevención de una enfermedad bacteriana. En esta realización, la enfermedad bacteriana puede estar causada por una especie de bacterias Gram positivas, bacterias Gram negativas, bacterias Gram variables o bacterias micoplasma. En una realización adicional, la enfermedad bacteriana puede estar causada por una especie de bacterias Gram positivas seleccionadas de entre *Bacillus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Listeria*. En una realización alternativa, la enfermedad bacteriana está causada por una especie de bacterias Gram negativas seleccionadas de entre *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* y *Vibrio cholerae*.

La presente invención también proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para su utilización en la inhibición o reducción de la actividad de la polimerasa de DNA IIIIC o topoisomerasa de tipo II bacterianas en un paciente. En esta realización, la polimerasa de DNA IIIIC o topoisomerasa de tipo II bacterianas puede ser de bacterias Gram positivas, bacterias Gram negativas, bacterias Gram variables o bacterias micoplasma. En otra realización, la polimerasa de DNA IIIIC o topoisomerasa de tipo II bacterianas es de una especie de bacterias Gram positivas seleccionadas de entre *Bacillus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Listeria*. En una realización alternativa, la polimerasa de DNA IIIIC o topoisomerasa de tipo II bacterianas es de una especie de bacterias Gram negativas seleccionadas de entre *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* y *Vibrio cholerae*.

La presente invención también proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad bacteriana.

La presente invención también proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para la elaboración de un medicamento para la inhibición o reducción de la actividad de la polimerasa de DNA IIIIC o topoisomerasa de tipo II bacterianas en un paciente.

La presente invención también proporciona un método para determinar el perfil de resistencia a antibióticos de una especie bacteriana de interés que comprende analizar la capacidad de las células de la especie bacteriana de interés de crecer en un medio de crecimiento suplementado con un compuesto como se ha definido anteriormente.

La presente invención también proporciona un equipo que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente e instrucciones que describen la utilización del compuesto en el tratamiento de una enfermedad bacteriana. La presente invención proporciona además un equipo que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente e instrucciones que describen la utilización del compuesto para inhibir una polimerasa de DNA IIIIC y/o topoisomerasa de tipo II.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar varias realizaciones de la presente invención y no deben considerarse limitantes de su alcance.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Compuestos representativos.

A no ser que se indique de otro modo, los siguientes compuestos se han sintetizado utilizando los métodos aquí descritos y/o métodos de síntesis orgánica estándar conocidos en la materia. A continuación se caracterizaron las estructuras y/o varias actividades de los compuestos.

Compuesto	Nombre
1	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
2	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
Compuesto	Nombre
3	clorhidrato de 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
4	metanosulfonato de 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
5	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-cloro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
6	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
7	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
8	3-{7-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]heptil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
56	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
9	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-amino]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
15	3-(4-metoxibutil)-6-anilinouacilo
57	3-{2-[1-(1-ciclopropil-3-benciloxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]etoxietil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
58	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-anilinouacilo
59	metanosulfonato de 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
10	3-{2-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]etoxietil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
11	3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
60	3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
12	3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
25	3-{4-[1-(1-{2-hidroxietil}-3-etoxicarbonil-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
61	3-{4-[1-(1-{2-hidroxietil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
13	3-{4-[1-(1-{4-fluorofenil}-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
62	3-{4-[1-(1-{4-fluorofenil}-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
30	3-{4-[1-(1-{4-fluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
14	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
15	3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
16	3-{4-[1-(1-terc-butil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
17	3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxil-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
35	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)isocitosina
18	9-{4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-2-(3-etil-4-metilanilino)-6-yodopurina
19	9-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-N ₂ -(3-etil-4-metilfenil)guanina
63	clorhidrato de 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
40	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-cloro-4-metilanilino)uracilo
20	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo
21	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etilanilino)uracilo
64	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(5-indanilamino)uracilo
65	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-diclorobencilamino)uracilo
45	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-2-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
66	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
67	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
68	3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
69	7-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-N ₂ -(3-etil-4-metilfenil)guanina
50	7-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-2-(3-etil-4-metilanilino)adenina
70	3-{[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]carboxamido}-6-(3-etil-4-metilanilino)-2-piridona
71	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)-2-piridona
72	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-diaza-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
55	
73	
74	
60	
75	
76	
77	
78	
79	

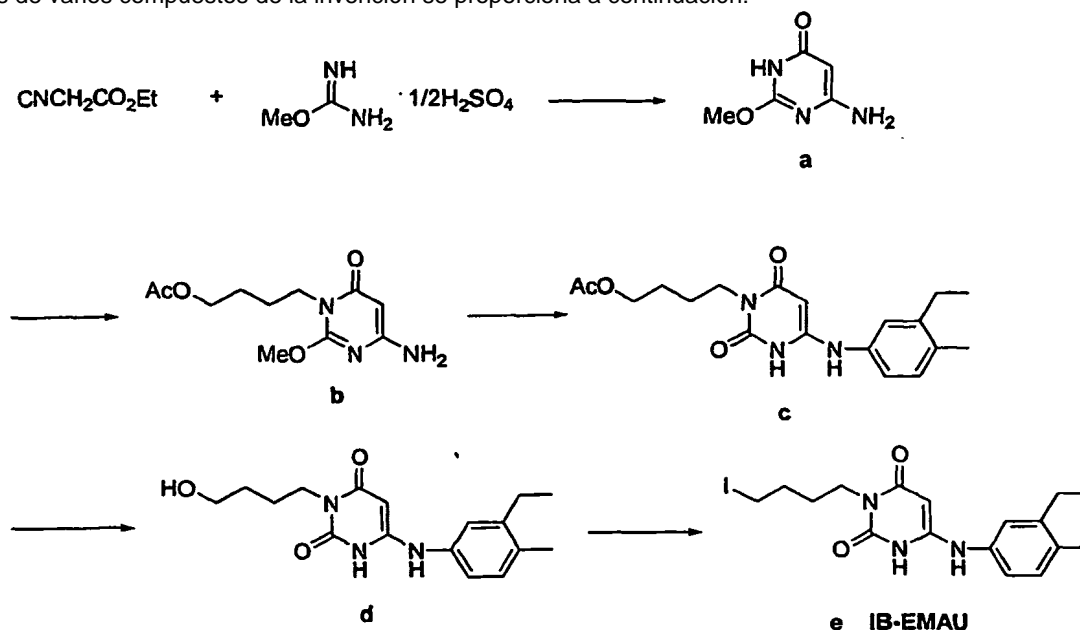
80	3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
81	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclooctil)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
5	<u>Compuesto</u> <u>Nombre</u>
82	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
83	3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(pirrolidinilamino)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
10	84 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(5-oxa-1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
85	3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-(5-oxa-1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
15	86 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-(1,4-diazabicyclooctil)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
87	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(5-oxa-1,3-diazabicyclononil)]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
88	3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
20	89 3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
90	(R)-3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
25	91 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-hidroximetil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
92	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(5-indanilamino)uracilo
93	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-cloro-4-metil-anilino)uracilo
30	94 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetil-anilino)uracilo
95	(R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
35	96 (R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetil-anilino)uracilo
97	(S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetil-anilino)uracilo
98	(R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetil-anilino)uracilo
40	99 (S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetil-anilino)uracilo
100	(S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
45	101 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetil-anilino)uracilo
102	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi)-7-quinolil]-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
103	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi)-7-quinolil]-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetil-anilino)uracilo -4-
50	104 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-carboxi-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
105	3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
106	3-{4-[1-(1-alil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
107	(R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil-8-difluorometoxi)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
55	108 (R)-3-{4-[2-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil-8-difluorometoxi)-2,3-dihidro-1-metilisoindol-5-il]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
109	3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-diazabicyclononil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
EMAU	6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo
HB-EMAU	3-hidroxibutil-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo

60 El norfloxacin y el clorhidrato de ciprofloxacino se obtuvieron de Sigma Chemical Co. (St. Louis, Missouri) y Mediatech Inc., respectivamente. Los ésteres de etilo, alilo y bencilo de estos ácidos carboxílicos de quinolona y otros relacionados se prepararon mediante una esterificación catalizada con ácido con los correspondientes alcoholes. Los ésteres para la preparación de los compuestos 6 y 7 se prepararon mediante métodos conocidos en la materia (véase por ejemplo, J. Med. Chem, 31: 991-1001 (1988) y la PE 1328 545 A2, respectivamente).

65

Síntesis de IB-EMAU

Un diagrama esquemático de la síntesis de 3-(4-yodobutil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (IB-EMAU) utilizado en la síntesis de varios compuestos de la invención se proporciona a continuación:



5

Síntesis de 6-amino-2-metoxi-4-pirimidona, compuesto a

El protocolo para sintetizar el compuesto a en el anterior diagrama esquemático fue básicamente el que se describe en W. Pfeleiderer (Chem. Ber., 90: 2272 (1957)). Se disolvió sodio (15 g, 652 mmol), en pequeñas porciones, en 200 ml de metanol. Se añadieron hemisulfato de O-metilourea (30,6 g, 248 mmol) y cianoacetato de etilo (30 g, 265 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a reflujo durante 4,5 horas (h). La mezcla se filtró, y el sólido se lavó cuidadosamente con metanol. Los filtrados combinados se evaporaron hasta la sequedad, y el residuo sólido blanco se disolvió en 300 ml de agua caliente. Tras la neutralización con ácido acético hasta pH 7, el sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 28 g (80%) de producto como un sólido blanco.

15

Síntesis de 6-amino-2-metoxi-3-(4-acetoxibutil)-4-pirimidona, compuesto b (se utilizaron dos métodos alternativos)

Método A. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 8,2 g, 205 mmol) a una mezcla de 6-amino-2-metoxi-4-pirimidona (24,0 g, 170 mmol) en DMF a 0°C. Tras 0,5 horas, se añadió bromuro de litio (19,2 g, 221 mmol) a la mezcla y se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La temperatura se aumentó lentamente hasta 70°C, y se añadió gota a gota una solución de acetato de 4-bromobutilo (50 g, 256 mmol) en DMF a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando CHCl₃/ MeOH (1-5%) como eluyente para proporcionar en primer lugar 6,5 g (15%) de 6-amino-2-metoxi-4-(4-acetoxibutil)pirimidina como un sólido blanco seguido de 23,4 g (rendimiento 54%) de 6-amino-2-metoxi-3-(4-acetoxibutil)-4-pirimidona como un sólido blanco.

25

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,52 (m, 4H, 2xCH₂), 2,0 (s, 3H, CH₃CO) 3,76 (t, 2H, CH₂O), 3,88 (s, 3H, CH₃N), 4,0 (t, 2H, CH₂O), 4,82 (s, 1H, C5-H), 6,41 (s, 2H, NH₂).

30

Método alternativo B. Una mezcla de 6-amino-2-metoxi-4-pirimidona (30 g, 212,6 mmol), K₂CO₃ (44 g, 318 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (20 g, 88 mmol) y acetato de 4-bromobutilo (60 g, 308 mmol) en acetona (800 ml) se calentó hasta reflujo durante toda la noche. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, las sales insolubles se eliminaron por filtración y se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con CHCl₃/ MeOH (100:2-100:5) como eluyente. Tras la separación de 6-amino-2-metoxi-4-(4-acetoxibutil)pirimidina (22,8, rendimiento 42%), 18,7 g (rendimiento 34,5%) de 6-amino-2-metoxi-3-(4-acetoxibutil)-4-pirimidona se aisló como un sólido blanco.

35

Síntesis de 3-(4-acetoxibutil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo, compuesto c

Una mezcla agitada de 3-(4-acetoxibutil)-6-amino-2-metoxi-4-pirimidona (15 g, 59 mmol), clorhidrato de 3-etil-4-metilnilina [Wright y Gambino, J. Med. Chem. 27,181-185, 1984] (12,1 g, 75 mmol) y 3-etil-4-metilnilina (4,0 g, 29 mmol) se calentó en un baño de aceite a 160°C durante 15 minutos. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, el

40

residuo se disolvió en cloroformo: metanol (1:1) y la solución se evaporó con gel de sílice. El material se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con cloroformo: metanol (cloroformo del 100% al 96%) para proporcionar el producto bruto. El triturado con acetona: éter de dietilo (1:1) dio lugar a cristales incoloros del producto (17,8 g, 84%).

5 300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,14 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Ar}$), 1,53 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,0 (s, 3H, CH_3CO), 2,24 (s, 3H, CH_3Ar), 2,57 (q, 2H, CH_2Ar), 3,71 (t, 2H, CH_2O), 3,99 (t, 2H, CH_2N), 4,73 (s, 1H, C5-H), 6,92-7,15 (m, 3H, Ar-H), 8,12 (s, 1H, NH), 10,43 (s, 1H, NH).

10 Síntesis de 3-(4-hidroxitul)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo, compuesto d

Se añadió amonio concentrado acuoso (150 ml) a una suspensión agitada de 3-(4-acetoxitul)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (10,5 g, 24 mmol) en 150 ml de metanol a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, todo el sólido se disolvió, y la solución se agitó durante 72 horas. El solvente se eliminó, y el sólido se coevaporó tres veces con metanol, y se filtró a partir de metanol para proporcionar el producto como un sólido blanco (9,0 g, 97%).

15 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,14 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Ar}$), 1,38 (m, 2H, CH_2), 1,50 (m, 2H, CH_2), 2,24 (s, 3H, CH_3Ar), 2,57 (q, 2H, CH_2Ar), 3,34 (t, 2H, CH_2O), 3,67 (t, 2H, CH_2N), 4,38 (t, 1H, OH), 4,72 (s, 1H, C5-H), 6,92-7,17 (m, 3H, Ar-H), 8,08 (s, 1H, NH), 10,38 (s, 1H, NH).

20 Síntesis de 3-(4-yodobutil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo, compuesto e (IB-EMAU)

25 Se añadió yoduro de trimetilsililo (19,4 g, 47 mmol) a una solución agitada de 3-(4-hidroxitul)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (7,7 g, 24,3 mmol) en cloroformo seco (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 h, hasta la desaparición de los materiales de partida (CCF). Una solución saturada de sulfito sódico acuoso se añadió para decolorar la solución marrón-púrpura. Tras la separación de capas, la solución acuosa se extrajo con cloroformo, y los extractos orgánicos combinados se redujeron a alrededor de un cuarto del volumen. El sólido se filtró y se lavó con agua y acetona para proporcionar 9,9 g (95%) de IB-EMAU.

30 300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,14 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Ar}$), 1,54-1,78 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,24 (s, 3H, CH_3Ar), 2,57 (q, 2H, CH_2Ar), 3,29 (t, 2H, CH_2I), 3,72 (t, 2H, CH_2N), 4,73 (s, 1H, C5-H), 6,92-7,15 (m, 3H, Ar-H), 8,15 (s, 1H, NH), 10,45 (s, 1H, NH).

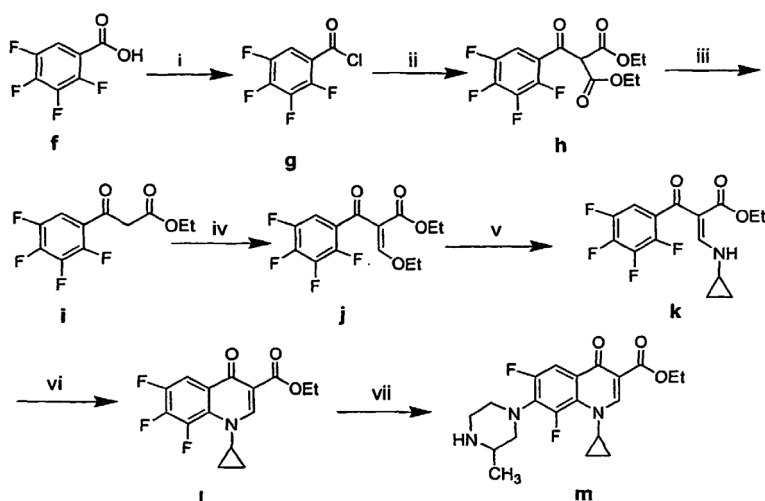
35 Se preparó 3-(4-yodobutil)-6-(3,4-dimetilnilino)uracilo (IB-DMAU) mediante la misma secuencia. Rendimiento: 92%.

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) ppm.

40 Se preparó 3-(5-yodopentil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (IP-EMAU) mediante la misma secuencia. Rendimiento: 90%.

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,57 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,12 (t, 3H) ppm.

45 Síntesis de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,8-difluoro-4-oxo-7-(3-metilpiperazinil)-quinolin-3-carboxilato de etilo para su utilización en la síntesis de compuestos (por ejemplo, Compuestos 70, a continuación)



Síntesis de cloruro de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoilo, compuesto g

5 A una solución de ácido 2,3,4,5-tetrafluorobenzoico (compuesto f, 29,5 g, 150 mmol) en 200 ml de THF, se añadieron 20 ml de SOCl₂ gota a gota a 0°C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras la eliminación del solvente y el SOCl₂ en exceso, el residuo se utilizó para el siguiente paso directamente.

Síntesis de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoil-malonato de dietilo, compuesto h

10 A etóxido de magnesio (13,5 g, 118 mmol) en 15 ml de etanol absoluto, se añadió malonato de dietilo (18,9 g, 118 mmol) en 40 ml de tolueno anhidro gota a gota a 50-60°C. La mezcla se agitó durante una hora más a esta temperatura, se enfrió hasta entre -10 y -5°C, y luego se añadió lentamente una solución de compuesto g (25 g, 118 mmol) en 10 ml de tolueno absoluto. La mezcla se agitó durante una hora a entre 0 y -5°C y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante toda la noche y en esta mezcla se vertió una solución de 40 ml de agua helada y 3,5 ml de ácido sulfúrico al 96% mientras se enfriaba sobre hielo. La fase oleosa se separó y luego se extrajo con tolueno (100 ml x 2). La solución de tolueno combinada se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄, y el solvente se eliminó mediante un rotavapor para obtener 35 g del producto bruto (rendimiento 88%).

Síntesis de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoilacetato de etilo, compuesto i.

20 Se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,1 g) a 33,7 g del producto bruto h en 50 ml de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas con agitación. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó con Na₂SO₄. El solvente luego se eliminó mediante rotavapor. El residuo se purificó posteriormente utilizando una cromatografía (CH₂Cl₂: éter de petróleo, 40:60 como eluyente) para proporcionar 24 g del producto como un sólido, con rendimiento del 91%.

25 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃): 7,64 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,35 (t, 3H) ppm.

Síntesis de 2-(2,3,4,5-tercrafluorobenzoil)-3-etoxiacrilato de etilo, compuesto j.

30 Una mezcla de compuesto i (22 g, 83 mmol), ortoformato de trietilo (17 g, 115 mmol) y 20 g de anhídrido acético se calentó hasta 150°C con agitación durante 2 horas. La eliminación del solvente al vacío dió lugar al producto bruto para el siguiente paso, con rendimiento del 79%.

Síntesis de 2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoil)-3-ciclopropilamina-acrilato de etilo, compuesto k.

40 Se añadió gota a gota ciclopropilamina (3,5 g, 67 mmol) a una solución de compuesto j (21 g, 66 mmol) en 30 ml de etanol mientras se enfriaba con agua helada y se agitó, luego se agitó a temperatura ambiente durante otras dos horas. El solvente se eliminó, y el residuo se cristalizó a partir de ciclohexano-éter de petróleo, y se obtuvieron 19,7 g de producto sólido, con rendimiento del 87%.

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃): 10,95 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,88 (m, 1H), 1,21 (t, 3H), 0,95-0,84 (m, 4H) ppm.

Síntesis de 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxilato de etilo, compuesto 1.

50 Se añadió fluoruro sódico (3,5 g, 83 mmol) a una solución de compuesto k (19,7 g, 60 mmol) en 50 ml de DMF, y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. Tras la eliminación de la mayor parte de DMF al vacío, se vertió el residuo en agua helada. El precipitado se filtró y se lavó abundantemente con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto 17,5 g, con un rendimiento del 95%.

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃): 8,62 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 4,36 (q, 2H), 3,90 (m, 1H), 1,42 (t, 3H), 1,26-1,12 (m, 4H) ppm.

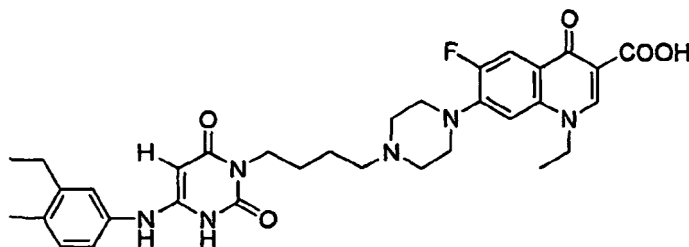
Síntesis de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,8-fluoro-4-oxo-7-(3-metilpiperazinil)-quinolin-3-carboxilato de etilo, compuesto m.

60 Se añadió el compuesto 1 (311 mg, 1 mmol) a una solución de 2-metilpiperazina (500 mg, 5 mmol) en 50 ml de DMSO, y la mezcla se calentó hasta 80°C con agitación durante 5 horas. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando CHCl₃/ MeOH = 95/ 5 como eluyente para proporcionar 320 mg (rendimiento: 82%) del compuesto m.

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃): 8,62 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 4,34 (q, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,13-2,88 (m, 4H), 1,60 (s, 1H), 1,39 (t, 3H), 1,22-1,06 (m, 7H) ppm.

Se han descrito métodos para la síntesis de compuestos EMAU y HB-EMAU (véase por ejemplo, Brown et al., J. Med. Chem., 20: 1186-1189 (1977); patente estadounidense N° 5.516.905). Los siguientes protocolos sintéticos ejemplifican como pueden obtenerse compuestos representativos de la invención.

5 Compuesto 1



Método A:

10 Una mezcla de 3-(4-yodobutil)-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo (241 mg, 0,56 mmol), carbonato potásico (130 mg, 0,94 mmol) y norfloxacinó (150 mg, 0,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloroformo: metanol como eluyente para proporcionar 180 mg de producto (rendimiento del 62%) como un sólido blanco.

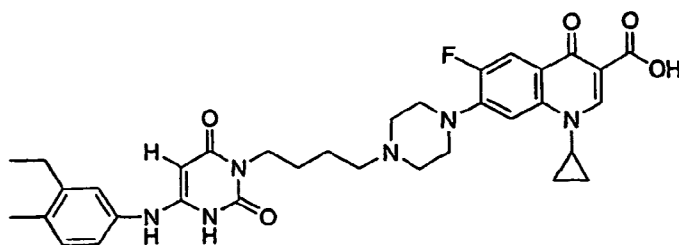
15 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 15,31 (s, 1H, COOH), 10,37 (s, 1H, NH), 8,92 (s, 1H, FQ-C2-H), 8,07 (s, 1H, NH), 7,91 (d, 1H, FQ-C5-H), 6,90-7,23 (m, 4H, Ar-H y FQ-C8-H), 4,71 (s, 1H, C5-H), 4,57 (q, 2H, NCH₂), 3,72 (t, 2H, NCH₂), 3,30 (m, 4H, 2xCH₂N), 2,57 (m, 6H, 2xCH₂N y ArCH₂), 2,37 (m, 2H, CH₂N), 2,21 (s, 3H, ArCH₃), 1,37-1,58 (m, 7H, 2xCH₂ y CH₃), 1,12 (t, 3H, ArCH₂CH₃) ppm.

20 Método B: a través del éster 2-propenilo de norfloxacinó

25 1. Una mezcla de clorhidrato de 1-etil-1,4-dihidro-6-fluoro-4-oxo-7-piperazinilquinolin-3-carboxilato de 2-propenilo (0,85 g, 2,1 mmol), bicarbonato sódico (0,56 g, 6,7 mmol) y 3-(4-yodobutil)-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo (1,1 g, 2,6 mmol) en 60 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo, y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico. Tras eliminar los solventes, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloroformo: metanol (90:10-85:15) como eluyente para proporcionar 877 mg de producto (rendimiento del 62%) como un sólido blanco. (Se ha descrito la preparación de clorhidrato de 1-etil-1,4-dihidro-6-fluoro-4-oxo-7-piperazinilquinolina-3-carboxilato de 2-propenilo (véase por ejemplo, J. Med. Chem. 42: 3899-3909 (1999)).

30 2. El éster de 2-propenilo (600 mg) se disolvió en 80 ml de una mezcla 4:1 de metanol y agua. Se añadió hidróxido de litio (53 mg) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se acidificó con ácido acético hasta pH 5-6. El solvente se evaporó hasta la sequedad, y se añadió una pequeña cantidad de agua al residuo. La suspensión se filtró y se secó al vacío para proporcionar 557 mg de 1 (rendimiento del 99%) como un sólido blanquecino.

Compuesto 2



40 1. Una mezcla de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6-fluoro-4-oxo-7-piperazinilquinolina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,28 mmol), bicarbonato sódico (74 mg, 0,88 mmol) y 3-(4-yodobutil)-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo (184 mg, 0,43 mmol) en 30 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, y tras eliminar los solventes, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloroformo: metanol (7-15% metanol) como eluyente para proporcionar 139 mg de producto (rendimiento del 76%) como un sólido blanco.

50 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 10,42 (s, 1H, NH), 8,30 (s, 1H, FQ-C2-H), 8,12 (s, 1H, NH), 7,78 (d, 1H, FQ-C5-H), 7,44 (d, 1H, FQ-C5-H), 6,90-7,15 (m, 3H, Ar-H), 4,75 (s, 1H, C5-H), 4,20 (q, 2H, CH₂O), 3,72 (m, 2H, NCH₂), 3,65 (m,

1H, CH), 3,22 (m, 4H, 2xCH₂N), 2,50-2,63 (m, 6H, 2xCH₂N y ArCH₂), 2,35 (m, 2H, NCH₂), 2,21 (s, 3H, ArCH₃), 1,38-1,60 (m, 4H, 2xCH₂), 1,20-1,30 (m, 5H, CH₂ y CH₃), 1,05-1,17 (m, 5H, CH₂ y ArCH₂CH₃) ppm.

5 2, El éster de etilo (100 mg) se disolvió en 50 ml de una mezcla 4:1 de metanol y agua. Se añadió hidróxido de litio (40 mg) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras la acidificación de la mezcla con ácido acético hasta pH 5-6, el solvente se evaporó hasta la sequedad, y se añadió una pequeña cantidad de agua. La suspensión se filtró y se secó al vacío para proporcionar 87 mg de producto (rendimiento del 91%) como un sólido blanquecino.

10 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 15,18 (s, 1H, COOH), 10,37 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, FQ-C₂-H), 8,05 (s, 1H, NH), 7,90 (d, 1H, FQ-C₅-H), 7,56 (s, 1H, FQ-C₈-H), 6,90-7,17 (m, 3H, Ar-H), 4,71 (s, 1H, C₅-H), 3,83 (m, 1H, CH), 3,72 (m, 2H, NCH₂), 3,30 (m, 4H, 2xCH₂N), 2,57 (m, 6H, 2xCH₂N y ArCH₂), 2,37 (m, 2H, CH₂N). 2,21 (s, 3H, ArCH₃), 1,40-1,61 (m, 4H, 2xCH₂), 1,32 (m, 2H, CH₂), 1,10-1,28 (m, 5H, CH₂ y CH₃) ppm.

15 Compuesto 10, la sal metanosulfonato del compuesto 2

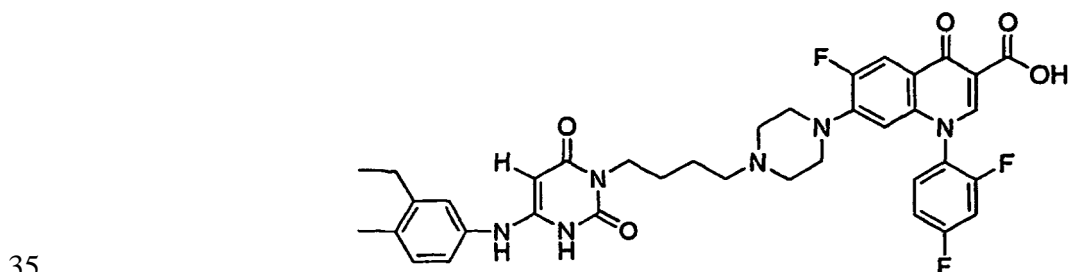
20 Se añadió ácido metanosulfónico (0,2 ml) a una solución de 215 mg del compuesto 2 en 40 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se trituró con tetrahidrofurano. El sólido se filtró, se lavó con éter de dietilo anhidro, y se secó para proporcionar 240 mg (97%) de la sal mesilato del compuesto 2 como un sólido amarillo.

25 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 10,48 (s, 1H, NH), 9,52 (s, 1H, COOH), 8,68 (s, 1H, FQ-C₂-H), 8,21 (s, 1H, NH), 7,94 (d, 1H, FQ-C₅-H), 7,60 (FQ-C₈-H), 6,90-7,15 (m, 3H, Ar-H), 5,90 (br, 1H, SO₃H), 4,72 (s, 1H, C₅-H), 3,87 (m, 2H, NCH₂), 3,75 (m, 1H, CH), 3,60 (m, 2H, CH₂N), 3,26 (m, 4H, 2xCH₂N), 2,57 (q, 2H, ArCH₂), 2,32 (m, 4H, 2xCH₂N), 2,21 (s, 3H, ArCH₃), 1,50-1,70 (m, 4H, 2xCH₂), 1,30 (m, 2H, CH₂), 1,20 (m, 2H, CH₂), 1,12 (t, 3H, ArCH₂CH₃) ppm.

Compuesto 21, la sal de clorhidrato del compuesto 2

30 Una solución de cloruro de hidrógeno 4.0 M en dioxano se añadió a una solución de compuesto 2 en N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó para proporcionar el clorhidrato del compuesto 2 en rendimiento cuantitativo como un sólido amarillo.

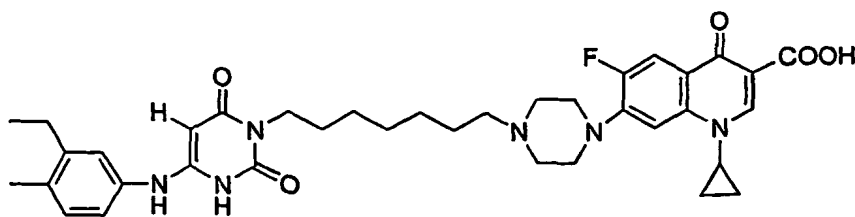
Compuesto 12



Este compuesto se obtuvo esencialmente mediante un método idéntico para la preparación del compuesto 2, que parte del 1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-6-fluoro-4-oxo-7-piperazinilquinolina-3-carboxilato de etilo.

40 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 15,02 (s, 1H, COOH), 10,35 (s, 1H, NH), 8,86 (s, 1H, FQ-C₂-H), 8,10 (s, 1H, NH), 7,88 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,86-7,14 (m, 3H, Ar-H), 6,20 (d, 1H), 4,72 (s, 1H, C₅-H), 3,68 (t, 2H, CH₂N), 3,50 (m, 2H, NCH₂), 2,95 (m, 4H, 2xCH₂N), 2,55 (q, 2H, CH₂), 2,38 (m, 4H, 2xCH₂N), 2,16 (s, 3H, ArCH₃), 1,44 (m, 4H, 2xCH₂), 1,12 (t, 3H, CH₃) ppm.

45 Compuesto 8

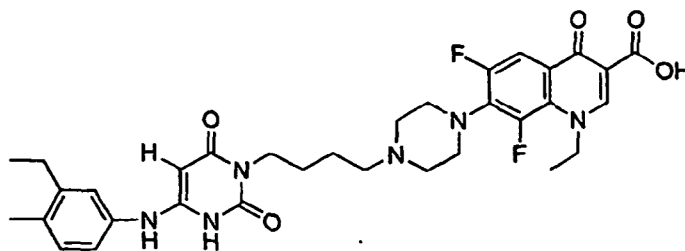


1. Una mezcla de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6-fluoro-4-oxo-7-piperazinilquinolina-3-carboxilato de etilo (139 mg, 0,39 mmol), carbonato potásico (150 mg, 1,08 mmol), yoduro sódico (200 mg) y 6-amino-2-metoxi-3-(7-bromoheptil)-4-pirimidona (161 mg, 0,51 mmol) en 60 ml de acetonitrilo se calentó hasta reflujo hasta que se completó la reacción (ca. 24 h). Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, y tras eliminar los solventes, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloroformo: metanol (90:10) como eluyente para proporcionar 171 mg de 6-amino-2-metoxi-3-(3-carboxi-1-ciclopropil-1,4-dihidro-6-fluoro-4-oxoquinolin-7-piperazinil-heptil)pirimidin-4(3H)-ona (rendimiento del 74%) como un sólido blanco.

2. Una mezcla del anterior intermediario (120 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de 3-etil-4-metilnilina (52 mg, 0,3 mmol) y algunas gotas de 3-etil-4-metilnilina se calentó hasta 160 °C durante 30 minutos. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente se añadió agua (15 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con cloroformo: metanol (90:10) como eluyente, para proporcionar 62 mg (44% de rendimiento) del éster de etilo del producto.

3. El éster de etilo del producto (45 mg) se disolvió en 40 ml de una mezcla 4:1 de metanol y agua. Se añadió hidróxido de litio (40 mg) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras la acidificación de la mezcla con ácido acético hasta pH 5-6, el solvente se evaporó hasta la sequedad, y se añadió una pequeña cantidad de agua al residuo. La suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar 40 mg del compuesto 8 (rendimiento del 92,6%) como un sólido blanquecino.

Compuesto 7

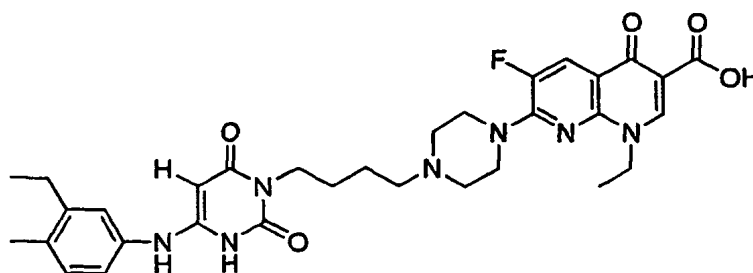


1. Una solución de diclorhidrato 3-[4-(1-piperazinil)butil]-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (1,2 eq.), 1-etil-6,7,8-trifluoro-4-quinolona-3-carboxilato de etilo (1 eq.) y carbonato potásico (4.0 eq.) en acetonitrilo se calentó hasta reflujo durante toda la noche (ca. 16 horas). El solvente se evaporó, y el residuo se sometió a una cromatografía en gel de sílice, con cloroformo: metanol como eluyente, dando lugar a ca. 40% del intermediario éster. Se utilizó la ¹H NMR para confirmar la estructura.

2. El éster se agitó en una solución de hidróxido sódico en metanol: agua a temperatura ambiente. Tras la evaporación del metanol, la solución se acidificó con ácido acético. El precipitado incoloro se filtró y se lavó con agua para proporcionar ca. 90% del producto.

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 14,82 (s, 1H, COOH), 10,40 (s, 1H, NH), 8,90 (s, 1H, FQ-C₂-H), 8,02 (s, 1H, NH), 7,89 (d, 1H, FQ-C₅-H), 6,85-7,14 (m, 3H, Ar-H), 4,72 (s, 1H, C₅-H), 4,61 (m, 2H, CH₂), 3,83 (m, 2H, NCH₂), 3,42 (m, 6H, 3xCH₂N), 2,57 (q, 2H, CH₂), 2,33 (m, 4H, 2xCH₂N), 2,17 (s, 3H, ArCH₃), 1,54 (m, 7H, 2xCH₂ y CH₃), 1,10 (t, 3H, CH₃) ppm.

Compuesto 6



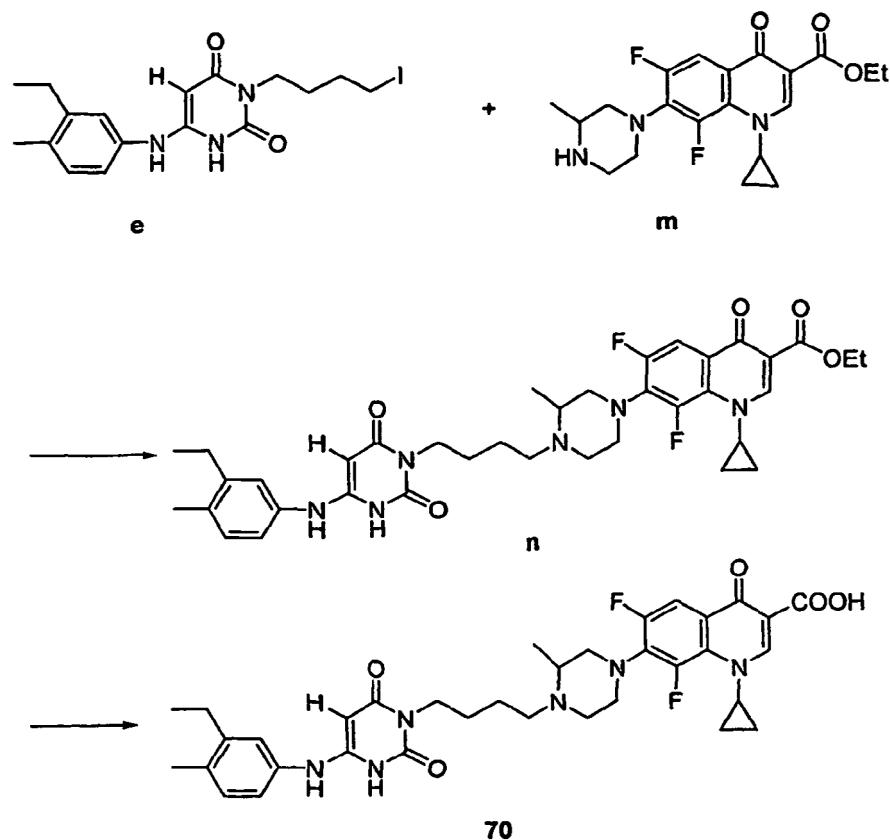
Este compuesto se obtuvo mediante un método esencialmente idéntico al que se ha descrito para el compuesto 7, partiendo de 1-etil-6-fluoro-7-cloro-8-aza-4-quinolona-3-carboxilato de etilo.

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 15,20 (s, 1H, COOH), 10,38 (s, 1H, NH), 8,86 (s, 1H, FQ-C2-H), 8,06 (s, 2H), 6,85-7,14 (m, 3H, Ar-H), 4,72 (s, 1H, C5-H), 4,55 (m, 2H, CH₂), 3,88 (m, 4H, 2xNCH₂), 3,50 (m, 2H, CH₂N), 3,30 (m, 2H, CH₂N), 2,55 (q, 2H, CH₂), 2,34 (m, 4H, 2xCH₂N), 2,15 (s, 3H, ArCH₃), 1,56 (m, 7H, 2xCH₂ y CH₃), 1,10 (t, 3H, CH₃) ppm.

5

Compuesto 70

A continuación se muestra un diagrama esquemático de la síntesis del compuesto 70,



10

Síntesis de compuesto n

Una mezcla de 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,8-fluoro-4-oxo-7-(3-metilpiperazinil)-quinolina-3-carboxilato de etilo (compuesto m, 320 mg, 0,82 mmol), bicarbonato sódico (414 mg, 3 mmol) y 3-(4-yodobutil)-6-(3-etil-4-metil-anilino) uracilo (compuesto e, 580 mg, 1,36 mmol) en 50 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo, y luego se separaron sobre Na₂SO₄. Tras eliminar los solventes, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando CHCl₃/ MeOH (7-15% metanol en cloroformo) como eluyente para proporcionar 196 mg del compuesto n (Rendimiento: 35%) como un sólido blanco.

15

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,48 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 6,86-7,15 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,32 (m, 4H), 2,70-2,93 (m, 2H), 2,54 (q, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,38-1,60 (m, 4H), 0,95-1,30 (m, 13H) ppm.

20

Síntesis del compuesto 70

25

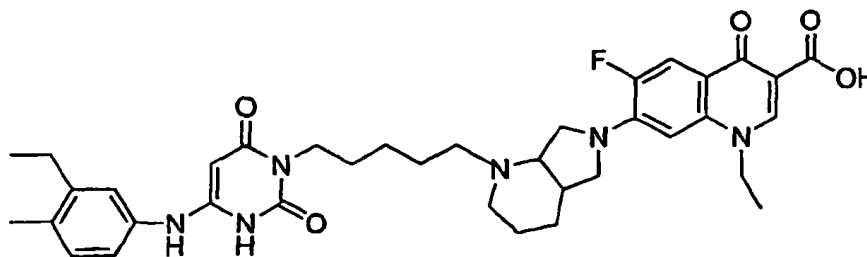
El compuesto n (85 mg, 0,12 mmol) se disolvió en 30 ml de una mezcla 4:1 de metanol y agua. Se añadieron 40 mg (0,95 mmol) de hidróxido de litio a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se neutralizó la mezcla con ácido acético hasta pH 5-6. El solvente se evaporó hasta la sequedad y se añadió una pequeña cantidad de agua. La suspensión se filtró y se secó al vacío para proporcionar 72 mg (89%) del compuesto 70 como un sólido blanquecino.

30

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 15,20 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,86-7,15 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,40-1,61 (m, 4H), 0,95-1,22 (m, 10H, CH₂) ppm.

35

Compuesto 80



5 Se preparó 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano (diamina B1) utilizando métodos conocidos en la materia (véase por ejemplo, publicación PCT WO 94/15938). Una mezcla de ácido 7-cloro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (A1) (270 mg, 1 mmol), sal de trifluoroacetato B1 (360 mg, 1 mmol) y 1,4-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,45 ml, 3 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) se calentó hasta 120°C durante toda la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo (del 25% al 50% de acetonitrilo: agua) para obtener 91 mg (rendimiento del 26%) de A1B1.

10 Una mezcla del anterior intermediario (50 mg, 0,14 mmol), 3-(4-yodopentil)-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo (60 mg, 0,14 mmol) y carbonato potásico (60 mg, 0,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se calentó hasta 90°C durante 2 horas. Tras eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo (del 25% al 50% de acetonitrilo: agua) para obtener 17 mg (rendimiento del 10%) de compuesto 80 como trifluoroacetato.

15 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) : 10,94 (s, 1H, NH), 10,34 (s, 1H, NH+CF₃COO⁻), 9,59 (s, 1H, NWCFC₃COO⁻), 9,32 (s, 1H, NH), 8,66 (s, 1H, FQ-C₂-H), 8,32 (d, 1H, FQ-C₅-H), 7,56 (dd, 1H, Ar-H), 7,34-7,39 (m, 2H, FQ-C₈-H y Ar-H), 7,16 (m, 1H, Ar-H), 5,15 (s, 1H, C₅-H), 4,97 (m, 4H, 2CH₂N), 3,29-4,65 (m, 9H, 4CH₂N y 1CHN), 3,0 (q, 2H, ArCH₂CH₃), 2,66 (s, 3H, M-CH₃), 1,84-2,22 (m, 3CH₂ y CH), 1,73 (m, 2H, CH₂), 1,56 (t, 3H, Ar-CH₂CH₃) ppm.

Compuesto 81

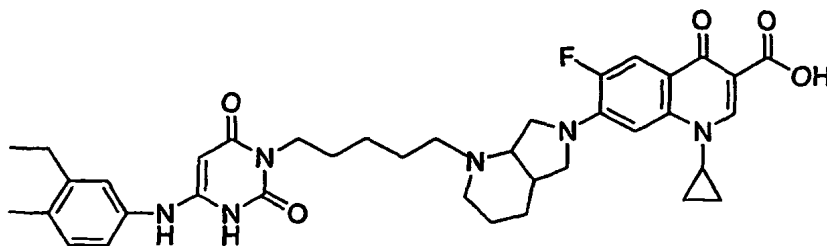


25 Se preparó 2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano (diamina B2) utilizando métodos conocidos en la materia (véase por ejemplo, la PE 0 393 424 B1). Una mezcla de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (A2) (195 mg, 0,694 mmol), diclorhidrato de la diamina B2 (128 mg, 0,692 mmol) y DBU (0,31 ml, 2,073 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) se calentó hasta 120°C durante toda la noche. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo (del 25% al 50% de acetonitrilo: agua) para obtener 21,1 mg (rendimiento del 10%) del trifluoroacetato A2B2,

30 Una mezcla del anterior intermediario (15,2 mg, 0,032 mmol), 3-(4-yodopentil)-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo (14,2 mg, 0,032 mmol) y carbonato potásico (15 mg, 0,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se calentó hasta 90°C durante 4 horas. Se añadió un equivalente adicional de 3-(4-yodopentil)-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo (14 mg) y la mezcla se calentó hasta 110°C durante 2 horas. Tras eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo (del 30% al 60% de acetonitrilo: agua) para obtener 2,7 mg (rendimiento del 9%) del compuesto 81 como la sal de trifluoroacetato.

40 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) : 10,43 (s, 1H, No), 9,63 (s, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, FQ-C₂-H), 8,01 (s, 1H, NH+CF₃COO⁻), 7,84 (d, 1H, FQ-C₅-H), 7,19 (d, 1H, FQ-C₈-H), 7,07 (d, 1H, Ar-H), 6,87 (m, 2H, Ar-H), 4,66 (s, 1H, C₅-H), 4,16 (m, 1H, NCH), 4,05 (d, 1H, NCH), 3,43-3,70 (m, 10H, 5*CH₂N), 2,38-2,51 (m, 4H, Ar-CH₂CH₃ y CH₂), 2,17 (s, 3H, Ar-CH₃), 1,79 (m, 1H, CH), 1,62 (m, 2H, CH₂), 1,48 (m, 2H, CH₂), 1,25 (m, 4H, 2CH₂), 1,06 (m, 5H, CH₂ y Ar-CH₂CH₃) ppm.

Compuesto 82

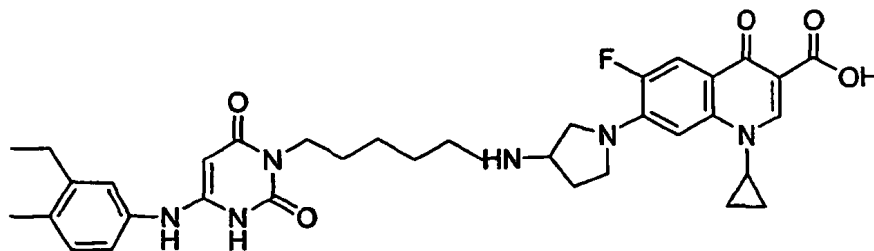


5 Una mezcla de A2 (360 mg, 1,28 mmol), trifluoroacetato de diamina B1 (450 mg, 1,27 mmol) y DBU (0,6 ml, 3,84 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) se calentó hasta 120°C durante toda la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo (del 25% al 50% de acetonitrilo: agua) para obtener 161 mg (rendimiento del 34%) de sal de trifluoroacetato de A2B1.

10 Una mezcla del anterior intermediario (55,4 mg, 0,113 mmol), 3-(4-yodopentil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (50 mg, 0,113 mmol) y carbonato potásico (50 mg, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se calentó hasta 90°C durante 1 hora. Tras eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo (del 25% al 50% de acetonitrilo: agua) para obtener 15,6 mg (rendimiento del 20%) del compuesto 82 como la sal de trifluoroacetato.

15 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) : 11,06 (s, 1H, NH), 10,46 (s, 1H, NH+CF₃COO⁻), 9,72 (s, 1H, NH+CF₃COO⁻), 9,16 (s, 1H, NH), 8,77 (s, 1H, FQ-C₂-H), 8,41 (d, 1H, FQ-C₅-H), 7,71 (m, 2H, FQ-C₈-H y Ar-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 5,27 (s, 1H, C₅-H), 3,44-4,79 (m, 12H, 5CH₂N y 2CHN), 3,13 (q, 2H, Ar-CH₂CH₃), 2,79 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,35 (m, 6H, 3*CH₂), 2,09 (m, 2H, CH₂), 1,86 (m, 5H, 2*CH₂ y CH), 1,68 (m, 5H, CH₂ y Ar-CH₂CH₃) ppm.

20 Compuesto 83



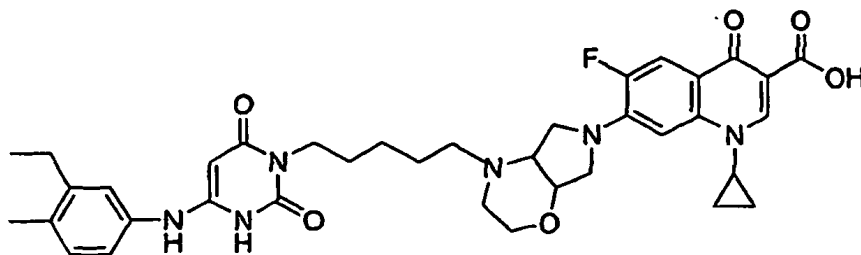
25 Una mezcla de 1-ciclopropil-7,8-difluoro-4-quinolona-3-carboxilato de etilo (A3) (100 mg, 0,34 mmol) y 3-aminopirrolidina (32 mg, 0,38 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) se calentó hasta 90°C durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida utilizando diclorometano: metanol (gradiente de 99:1 a 80:20) como eluyente para proporcionar 110 mg (rendimiento del 91%) de A3B3.

30 A una solución del anterior intermediario (50 mg, 0,139 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro sódico (4 mg, 0,167 mmol). Tras un agitación de veinte minutos a temperatura ambiente, se añadió 3-(4-yodopentil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (74 mg, 0,167 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida utilizando cloroformo: metanol (gradiente de 95:5 a 50:50) como eluyente para proporcionar 33,6 mg del éster del intermediario (rendimiento del 36%).

35 El éster intermediario (33 mg, 0,049 mmol) se disolvió en metanol (1,6 ml). Se añadió una solución de hidróxido sódico (20 mg) en agua (0,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El residuo se separó mediante cromatografía rápida utilizando etanol: agua: amonio acuoso (gradiente de 90:5:5 a 80:10:10) y la fracción de producto se purificó mediante un HPLC preparativo (del 25% al 50% de acetonitrilo: H₂O) para obtener 3,6 mg (rendimiento del 11%) del trifluoroacetato del compuesto 83 como un polvo amarillo.

40 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) : 11,05 (s, 1H, NH), 9,23 (s, 2H, NH y NH+CF₃COO⁻), 9,19 (s, 1H, FQ-C₂-H), 8,76 (s, 1H, NH), 8,47 (d, 1H, FQ-C₅-H), 7,72 (m, 2H, FQ-C₈-H y Ar-H), 7,68 (m, 2H, Ar-H), 5,29 (s, 1H, C₅-M), 4,53 (m, 2H, 2*ácido), 4,26-4,34 (m, 6H, 3*CH₂N), 3,60 (m, 2H, CH₂N), 2,89-3,01 (m, 4H, CH₂ y dAr-CH₂CH₃), 2,81 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,21 (m, 2H, CH₂), 2,11 (m, 2H, CH₂), 1,88 (m, 4H, 2*CH₂), 1,7 (m, 5H, CH₂ y Ar-CH₂CH₃) ppm.

Compuesto 84



5 Se preparó diclorhidrato de cis-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4,3-0]nonano (diamina B4) utilizando métodos conocidos en la materia (véase por ejemplo, patente estadounidense N° 5.468.742). Una mezcla de A3 (0,25 g, 0,85 mmol), diamina B4 (0,18 g, 0,93 mmol) y DBU en N,N-dimetilformamida (5 ml) se calentó hasta 95°C durante 5 horas. El solvente se eliminó y el residuo se cristalizó a partir de metanol-éter para proporcionar 0,24 g (rendimiento del 70%) de A3B4 como un sólido blanco.

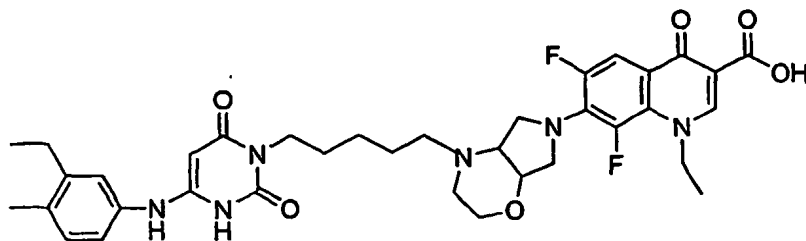
10 Una mezcla del anterior intermediario (0,1 g, 0,24 mmol), 3-(4-yodopentil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (0,13 g, 0,29 mmol) y carbonato potásico (51,6 mg, 0,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se calentó hasta 90°C durante 3 horas. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico. Tras eliminar los solventes, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano: metanol (gradiente de 98:2- 90:10) como eluyente para proporcionar 15 mg (rendimiento del 10%) del éster.

15 El éster intermediario (15 mg, 0,02 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml). Se añadió hidróxido sódico acuoso 2N (1 ml) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras la evaporación del metanol bajo presión reducida, la mezcla se acidificó con ácido acético hasta pH 5-6. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 12 mg de un sólido amarillo que se purificó mediante un HPLC preparativo (del 30% al 50% de acetonitrilo: agua) para proporcionar 8 mg (rendimiento del 55%) del compuesto 84 como trifluoroacetato.

20 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) : 10,39 (s, 1H, NH), 8,53 (s, 1H, FQ-C2-H), 8,08 (s, 1H, NH), 7,80 (d, 1H, FQC5-H), 7,07 (m, 2H, FQ-C8-H y Ar-H), 6,87 (m, 2H, Ar-H), 4,64 (s, 1H, C5-H), 4,1 (m, 1H, CHN), 3,0-4,0 (m, 12H, 4CH₂N, 1CH₂O y 2CHN), 2,53 (q, 2H, Ar-CH₂CH₃), 2,35 (m, 2H, CH₂N), 2,17 (s, 3H, Ar-CH₃), 1,17-2,1 (m, 10H, 5CH₂), 1,1 (t, 3H, Ar-CH₂CH₃)

Compuesto 85

30



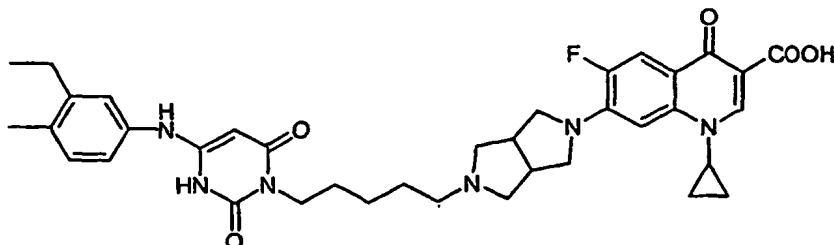
35 Una mezcla de A4 (0,15 g, 0,5 mmol), diclorhidrato de diamina B4 (0,11 g, 0,55 mmol) y DBU (0,18 g, 1,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se calentó hasta 95°C durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando diclorometano: metanol (95:5-90:10-85:15) como eluyente para proporcionar 0,13 g del producto que se purificó una segunda vez mediante TLC preparativo utilizando diclorometano: metanol (85:15) como eluyente para proporcionar 60 mg (rendimiento del 30%) de A4B4.

40 Una mezcla del anterior intermediario (60 mg, 0,14 mmol), 3-(4-yodopentil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (78 mg, 0,17 mmol) y carbonato potásico (30,5 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se calentó hasta 90°C durante toda la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante TLC preparativo utilizando diclorometano: metanol (85:15) como eluyente para proporcionar 15 mg (rendimiento del 25%) del intermediario éster.

45 El éster (15 mg, 0,02 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml). Se añadió hidróxido sódico acuoso 2N (0,5 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras la evaporación del metanol bajo presión reducida, la mezcla se acidificó con ácido acético hasta pH 5-6. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 10 mg (rendimiento del 70%) del compuesto 85.

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) : 10,35 (s, 1H, NH), 8,83 (s, 1H, FQ-C2-H), 8,06 (s, 1H, NH), 7,74 (d, 1H, FQC5-H), 7,11 (m, 2H, FQ-C8-H y Ar-H), 6,91 (m, 2H, Ar-H), 4,69 (s, 1H, C5-H), 4,52 (m, 2H, CH₂N), 4,02 (m, 5H, 2CH₂N y 1CHN), 3,78 (m, 1H, 1CHO), 3,66 (m, 2H, CH₂N), 2,52 (q, 2H, Ar-CH₂CH₃), 2,21 (s, 3H, Ar-CH₃), 1,47 (m, 2H, CH₂), 1,40(t, 3H, CH₃), 1,11 (m, 5H, CH₂ y Ar-CH₂CH₃) ppm.

Compuesto 86



Se preparó dihidrobromuro de 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano (diamina B5) a partir de dihidrobromuro de 3,7-diazabicyclo[4,3-0]oct-1(5)-eno utilizando métodos conocidos en la materia (véase por ejemplo, Heterocycles, 41(6): 1291-1298 (1995)). Se hidrogenó el dihidrobromuro de 3,7-diazabicyclo[4,3-0]oct-1(5)-eno (0,2 g, 0,73 mmol) en 50 ml de etanol que contenía 75 mg de paladio (al 10% sobre carbono activo) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar 0,18 g (rendimiento del 90%) del dihidrobromuro de diamina B5 como un sólido beige.

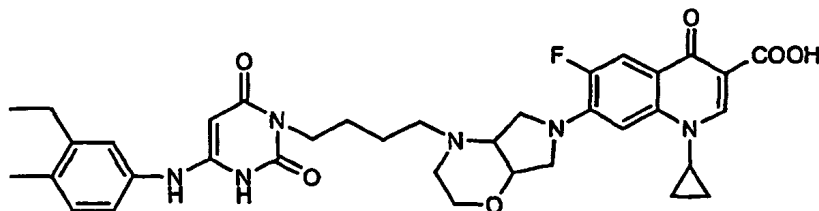
Una mezcla de A3 (0,13 g, 0,45 mmol), dihidrobromuro de B5 (0,13 g, 0,47 mmol) y DBU (0,24 ml, 1,64 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó hasta reflujo durante 8 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando diclorometano: metanol: amonio acuoso (98:1:1- 95:4:1- 90:9:1) como eluyente para proporcionar 98 mg (rendimiento del 58%) de A3B5.

Una mezcla de A3B5 (95 mg, 0,24 mmol), 3-(4-yodopentil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (0,12 g, 0,27 mmol) y carbonato potásico (68 mg, 0,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando diclorometano: metanol: amonio acuoso (98:1:1- 95:4:1- 90:9:1) para obtener 70 mg (rendimiento del 40%) del éster.

El éster anterior (21 mg, 0,03 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió hidróxido sódico acuoso 2N (2 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras la evaporación del metanol bajo presión reducida, la mezcla se acidificó con ácido acético hasta pH 5-6. La suspensión se filtró, se lavó con agua y acetonitrilo, y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando diclorometano: metanol: amonio acuoso (gradiente de 90:9:1 a 85:14:1) como eluyente para proporcionar 7 mg (rendimiento del 35%) del compuesto 86.

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) : 8,57 (s, 1H, FQ-C2-H), 8,27 (s, 1H, NH), 7,82 (d, 1H, FQ-C5-H), 7,66 (m, 1H, FQ-C8-H), 7,09-7,17 (m, 2H, Ar-H), 6,89 (m, 1H, Ar-H), 4,68 (s, 1H, C5H), 4,17 (t, 2H, CH₂N), 3,72 (m, 5H, 2*CH₂N y CHN), 3,63 (t, 2H, CH₂N), 3,47 (m, 2H, CH₂N), 2,96 (m, 4H, 2*CH₂N), 2,54 (q, 2H, Ar-CH₂CH₃), 2,20 (s, 3H, Ar-CH₃), 1,61 (m, 2H, CH₂), 1,45 (m, 4H, 2*CH₂), 1,20-1,31(m, 6H, 2*CH₂ y 2*CH), 1,11 (t, 3H, ArCH₂CH₃) ppm.

Compuesto 87



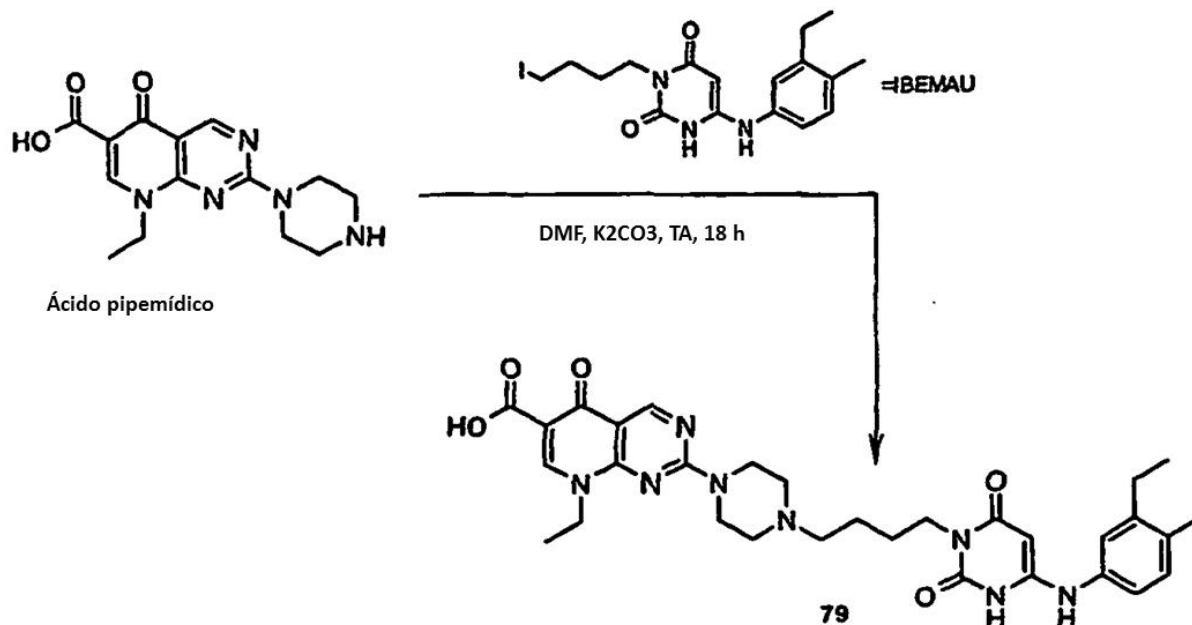
Una mezcla de A3B4 (60 mg, 0,15 mmol), 3-(4-yodobutil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo (70,2 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico (27 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se calentó hasta 80°C durante 2 horas. Se añadió un equivalente adicional de 3-(4-yodobutil)-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 3 horas adicionales. Tras eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante un TLC preparativo utilizando diclorometano: metanol (85:15) como eluyente para proporcionar 12 mg (rendimiento del 12%) del éster.

El éster (12 mg, 0,017 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml). Se añadió hidróxido sódico acuoso 2N (1 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras la evaporación del metanol bajo presión

reducida, la mezcla se acidificó con ácido acético hasta pH 5-6. La suspensión se filtró, se lavó con agua y acetonitrilo y se secó al vacío para proporcionar 9 mg (rendimiento del 80%) del compuesto 87.

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,32 (s, 1H, NH), 8,51 (s, 1H, FQ-C2-H), 8,02 (s, 1H, NH), 7,74 (d, 1H, FQC5-H), 7,04 (m, 2H, FQ-C8-H y Ar-H), 6,86 (m, 2H, Ar-H), 4,66 (s, 1H, C5-W), 4,03 (m, 1H, CHN), 3,6-3,9 (m, 5H, 2CH₂N y CHN), 3,40-3,50 (m, 5H, CH₂N, CH₂O y CH), 2,60 (q, 2H, Ar-CH₂CH₃), 2,16 (s, 3H, Ar-CH₃), 1,39-1,46 (m, 4H, 2CH₂), 1,23 (m, 2H, CH₂), 1,06 (m, 5H, Ar-CH₂CH₃ y CH₂) ppm.

Compuesto 79



Se disolvieron ácido pipemídico (429 mg, 1,2 mmol) y 3-(4-iodobutil)-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo (613 mg, 1,44 mmol) en N,N-dimetilformamida seco (7 ml). Se añadió carbonato sódico (254 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano: metanol (10:1 v/v) y la solución se lavó con cloruro de amonio saturado acuoso. La fracción acuosa se extrajo con diclorometano: metanol(10:1 v/v), las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y el solvente se evaporó. El sólido blanco resultante se trituroó con acetonitrilo caliente, luego el residuo se recrystalizó a partir de metanol caliente para obtener 689 mg (rendimiento del 95%) del compuesto 79.

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 10,37 (s, 1H, NH), 9,19 (s, 1H, FQ-H), 8,95 (s, 1H, FQ-H), 8,06 (s, 1H, NH), 7,11 (d, 1H, Ar-H), 6,93 (m, 2H, Ar-H), 4,70 (s, 1H, C5-H), 4,36 (q, 2H, CH₂N(Et)), 3,93 y 3,86 (amplio s, 2H, 2CH₂N), 3,68 (t, 2H, CH₂N), 2,54 (q, 2H, ArCH₂CH₃), 2,46 (amplio m, 4H, 2CH₂N), 2,30 (m, 2H, CH₂N), 2,21 (s, 3H, ArCH₃), 1,41-1,50 (m, 4H, 2CH₂), 1,33 (t, 3H, Me), 1,11(t, 3H, Ar-CH₂CH₃) ppm.

Compuesto 79a, la sal de metanosulfonato del Compuesto 79. Se añadió ácido metanosulfónico (0,6 ml de solución metanólica, 0,385 mmol/ml, 0,229 mmol) a una solución del compuesto 79 (69 mg, 0,1145 mmol) en metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante quince minutos, se evaporó hasta la sequedad, se trituroó a continuación con éter de dietilo, acetonitrilo y metanol, y se secó al vacío para proporcionar 76 mg (84%) del compuesto 79a.

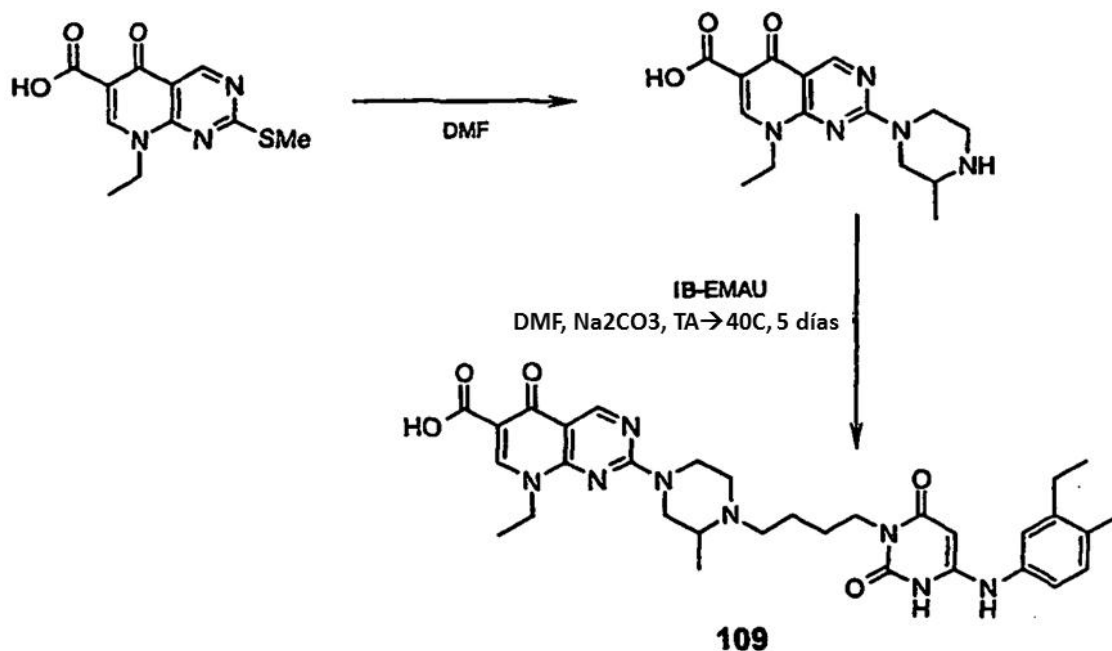
Compuesto 79b, la sal de clorhidrato del compuesto 79. Se disolvió el compuesto 79 (35 mg, 0,06 mmol) en cloruro de hidrógeno metanólico (1N, 3 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante quince minutos, el solvente se evaporó hasta la sequedad y el residuo se trituroó con éter de dietilo para proporcionar el clorhidrato de 79b (30 mg, 77%).

Compuesto 79c, la sal de acetato del compuesto 79. Se disolvió el compuesto 79 (38 mg, 0,06 mmol) en metanol. Se añadió un exceso de ácido acético (1 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a 0°C durante veinte minutos. La evaporación y trituración con éter de dietilo dio lugar al acetato 79c en rendimiento cuantitativo.

Compuesto 79d, la sal de amonio del compuesto 79. Se disolvió el compuesto 79 (50 mg, 0,08 mmol) en amonio metanólico saturado, luego la mezcla se concentró y el residuo resultante se trituroó con éter de dietilo para dar lugar al compuesto 79d en rendimiento cuantitativo.

Compuesto 79e, el trifluoroacetato del compuesto 79. Se trató el compuesto 79 (70 mg, 0,116 mmol) con una solución 1:1 (v/v) de ácido trifluoroacético en diclorometano (5 ml). El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se secó al vacío para dar lugar al compuesto 79e en rendimiento cuantitativo.

5 Compuesto 109

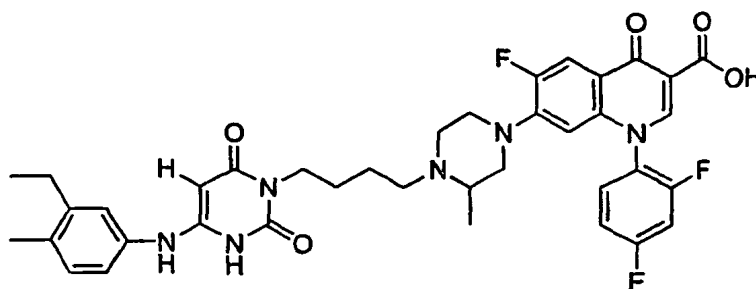


10 Se disolvieron ácido 8-etil-2-metil-5-oxo-5,8-dihidropirido(2,3-d)pirimidina-6-carboxílico (98 mg, 0,37 mmol) y 2-metilpiperazina (44 mg, 0,44 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) y se calentó durante 3 horas a 60°C. Se añadieron 0,2 eq. de amina adicionales, y se mantuvo el calentamiento durante 2 horas a 70°C. El solvente se evaporó hasta la sequedad, y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano: metanol y se lavó con salmuera. La fracción acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano: metanol, y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron mediante una columna de cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano: metanol (gradiente de 90:10 a 60:40) como eluyente para obtener 75 mg (rendimiento del 63%) del intermediario piperazinoquinolona como un sólido blanco.

15 Se disolvieron el intermediario anterior (26 mg, 0,08 mmol) y IB-EMAU (42 mg, 0,1 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml). Se añadió carbonato sódico (17 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó durante una semana a temperatura ambiente. El solvente se evaporó hasta la sequedad, y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano: metanol y se purificó mediante una columna de cromatografía utilizando diclorometano: metanol (gradiente de 100% de diclorometano a 70:30) como eluyente. El sólido blanco resultante (63 mg) se trituró con acetonitrilo: éter de dietilo para proporcionar 12 mg (rendimiento del 24%) del compuesto 109.

25 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD): 9,32 (s, 1H, FQ-H), 8,81 (s, 1H, FQ-H), 7,16 (m, 1H, Ar-H), 7,01 (m, 1H, Ar-H), 6,96 (m, 1H, Ar-H), 4,82 (s, 1H, C₅-H), 4,40 (m, 5H, CHN y 2CH₂N), 3,88 (m, 2H, 2CH₂N), 3,13-3,47 (m, 4H, 2CH₂N), 2,65 (m, 4H, Ar-CH₂CH₃ y CH₂N), 2,29 (s, 3H, ArCH₃), 1,19-1,65 (m, 11H, NCH₂CH₃+Ar-CH₂CH₃+ NCH₂CH₃+2CH₂) ppm.

30 Compuesto 89

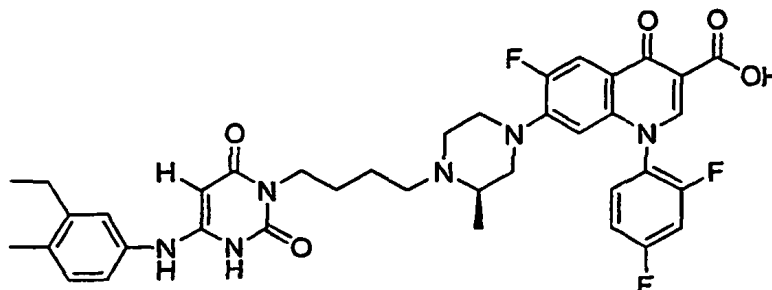


Este compuesto se obtuvo como se ha descrito para el compuesto 70, pero partiendo de 1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-6-fluoro-7-(3-metilpiperazinil)-quinolina-3-carboxilato de etilo. Rendimiento: 94%.

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 15,0 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,92-7,12 (m, 3H), 6,25 (d, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,68 (t, 2H), 2,2-3,4 (m, 11H), 2,18 (s, 3H), 1,3-1,62 (m, 4H), 1,10-1,22 (m, 6H) ppm

5

Compuesto 90

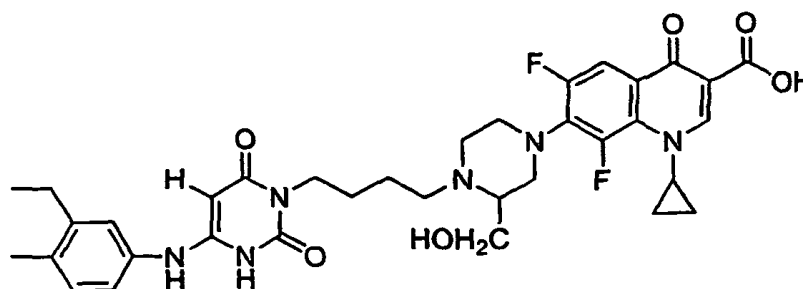


10 Este compuesto se obtuvo como se ha descrito para el compuesto 89, pero partiendo de 1-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-6-fluoro-7-(3-metilpiperazinil)-quinolina-3-carboxilato de (R)-etilo. Rendimiento: 92%.

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 15,0 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,92-7,12 (m, 3H), 6,23 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,68 (t, 2H), 2,2-3,4 (m, 11H), 2,18 (s, 3H), 1,3-1,62 (m, 4H), 1,10-1,22 (m, 6H) ppm

15

Compuesto 91



20

Una mezcla de 1-ciclopropil-6,8-difluoro-4-oxo-7-[3-(hidroximetil)-piperazinil]quinolina-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1 mmol), bicarbonato sódico (250 mg, 3 mmol) y 3-(4-yodobutil)-6-(3-etil-4-metil-anilino)uracilo (1,1g, 2,6 mmol) en 80 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó, y se añadió agua, se extrajo con cloroformo, y se secó sobre sulfato sódico. Tras eliminar los solventes, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente metanol al 7-15% en cloroformo para proporcionar 320 mg del éster de etilo (46%) como un sólido blanco.

25

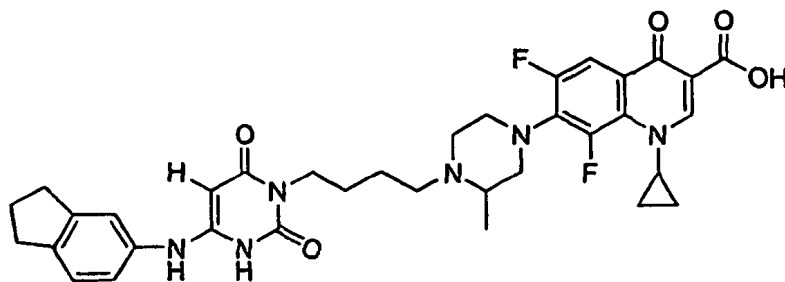
El anterior éster de etilo (200 mg) se disolvió en 80 ml de una mezcla 4:1 de metanol y agua. Se añadió hidróxido de litio (60 mg) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se llevó hasta pH 5-6 con ácido acético, y el solvente se evaporó hasta la sequedad y se añadió una pequeña cantidad de agua. La suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto 91, 176 mg (rendimiento del 92%), como un sólido blanquecino.

30

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 15,20 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,86-7,14 (m, 3H), 4,76 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 2,3-3,6 (m, 11H), 2,18 (s, 3H), 1,38-1,6 (m, 4H), 1,05-1,26 (m, 7H) ppm.

35

Compuesto 92

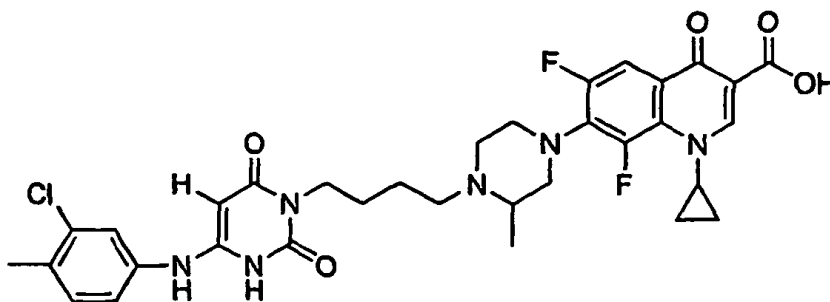


5 Este compuesto se preparó como se ha descrito para el compuesto 70, pero con la utilización de 3-(4-yodobutil)-6-(5-indanilamino)uracilo. Rendimiento: 91%.

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 14,80 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 1,95-3,45 (m, 15H), 1,3-1,6 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 1,0 (d, 3H) ppm.

10

Compuesto 93



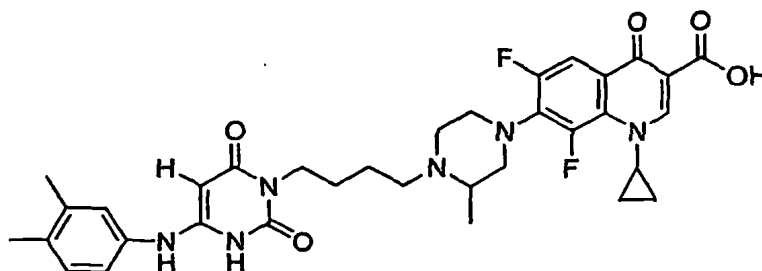
15 Una mezcla de 1-ciclopropil-6,8-difluoro-4-oxo-7-(3-metilpiperazinil)quinolina-3-carboxilato de etilo (210 mg, 0,54 mmol), bicarbonato sódico (72 mg, 0,86 mmol) y 3-(4-yodobutil)-6-(3-clor-4-metilnilino)uracilo (361 mg, 0,83 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió una solución de hidróxido de potasio al 5% en metanol al 90% (5 ml), la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se eliminó el metanol a presión reducida, y se añadieron 50 ml de hidróxido de potasio acuoso al 1%. La mezcla se filtró sobre un filtro de vidrio y el residuo se lavó abundantemente con pequeñas porciones de hidróxido de potasio acuoso al 1%. El filtrado claro se extrajo con diclorometano (5 x 5 ml). La fase acuosa se separó y se situó bajo vacío durante un corto periodo de tiempo para eliminar todas las trazas de diclorometano. La solución acuosa clara se neutralizó mediante la adición gota a gota de ácido acético (hasta pH 6-7). La solución acuosa se filtró, y el sólido se lavó abundantemente con agua, se secó sobre el filtro, luego al aire, se molió y se secó al aire durante toda la noche para conseguir 310 mg (86%) del compuesto 93.

20

25

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 14,80 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 4,81 (s, 1H), 2,20-4,2 (m, 15H), 1,0-1,6 (m, 11H) ppm

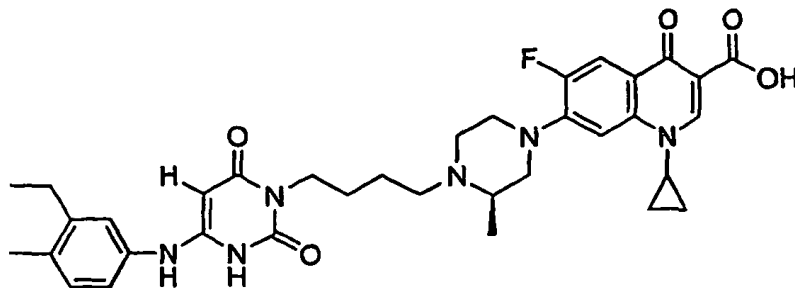
30 Compuesto 94



35 Este compuesto se preparó como se ha descrito para el compuesto 93, pero utilizando 3-(4-yodobutil)-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo. Rendimiento del 92%.

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 14,80 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,10-3,5 (m, 15H), 1,0-1,6 (m, 11H) ppm

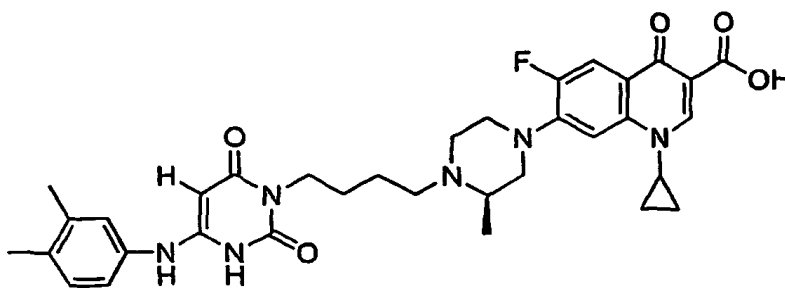
5 Compuesto 95



10 Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento utilizado para la preparación del compuesto 91, pero con la utilización de 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(3-metilpiperazinil)quinolina-3-carboxilato de (R)-etilo. Rendimiento: 82%.

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 15,20 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 2,2-3,80 (m, 17H), 1,0-1,9 (m, 14H) ppm

15 Compuesto 96

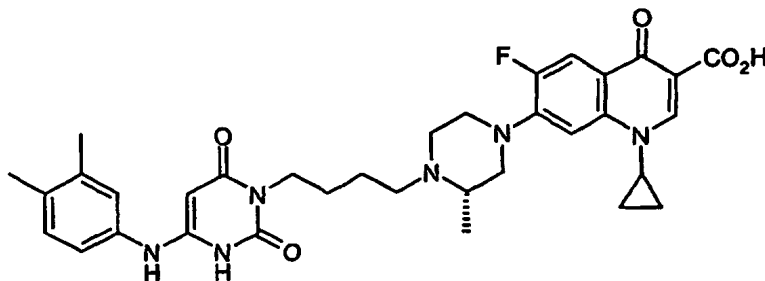


20 Este compuesto se preparó como se ha descrito para el compuesto 95, pero mediante la utilización de 3-(4-yodobutil)-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo. Rendimiento: 91%.

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 15,20 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,20-3,40 (m, 7H), 2,14 (m, 6H), 1,04-1,60 (m, 11H) ppm

25

Compuesto 97



30 Una mezcla de 1-ciclopropil-7,8-difluoro-4-quinolona-3-carboxilato de etilo (80,0 g, 0,273 mol), (S)-2-metilpiperazina (41,0 g, 0,41 mol) y 800 ml de dimetilsulfóxido se calentó bajo nitrógeno a 80°C durante 19 horas. Se añadió bicarbonato sódico (34 g, 0,41 mol) en porciones a la mezcla en agitación a 80°C, y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió acetona (400 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego a 0-5°C durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó con 200 ml de acetona fría. El sólido se disolvió en 1,5 litros (L) de diclorometano, y se añadieron 500 ml de bicarbonato sódico saturado acuoso. Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, la fase orgánica se separó, se lavó con 500 ml de saturado acuoso bicarbonato sódico y 500 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo vacío. El sólido bruto se mezcló en 500 ml de acetona caliente y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y luego hasta

35

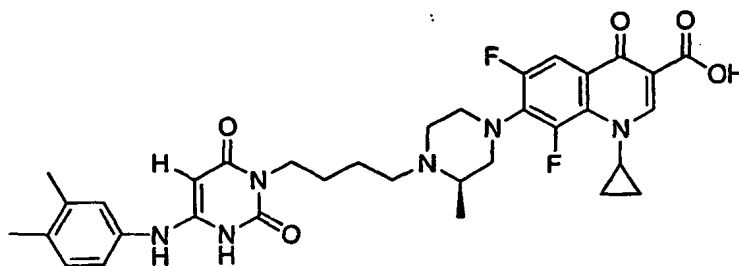
10°C mientras se agitaba. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con 200 ml de acetona fría, luego 200 ml de hexano. Tras el secado al vacío se obtuvieron 43,3 g (53% de rendimiento) del intermediario fluoroéster.

5 Una mezcla de intermediario fluoroéster (3,73 g, 10 mmol, 1 eq.), IB-DMAU (6,2 g, 15 mmol, 1,50 eq.), bicarbonato sódico (1,7 g, 20 mmol, 2,0 eq.) y dimetilsulfóxido (70 ml, 20 vol.) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días bajo nitrógeno. Se añadió agua (30 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el sólido se mezcló con acetona (60 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró para obtener un sólido amarillo pálido, que se calentó en acetato de etilo (60 ml) a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para obtener un sólido amarillo pálido. El sólido se agitó en MeOH (60 mL) durante 1 hora, se filtró y se secó bajo un elevado vacío durante toda la noche para proporcionar 4,76 g del éster como un sólido amarillo claro (rendimiento del 65%).

15 Se resuspendió el éster de etilo (4 g, 6,07 mmol) en 280 ml de 4:1 metanol: agua y se añadió hidróxido sódico (1,58 g, 39,5 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se acidificó con ácido acético (2,3 ml, 40 mmol) hasta pH 5-6 y se concentró hasta la sequedad. Se añadió agua (25 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se trató con metanol (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró para obtener 3,2 g del compuesto 97 (84% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

20 400 MHz ¹H NMR (DMSO): 8,62 (s, 1H, FQ-C2-H), 8,58 (s, 1H, NH), 7,85 (d, 1H, FQ-C5-H), 7,52 (d, 1H, FQC8-H), 6,90-7,10 (m, 3H, Ar-H), 4,72 (s, 1H, C5-H), 3,62-3,85 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,95-2,58 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,3-2,05 (m, 7H), 1,60-1,1 (m, 8H), 1,05 (d, 3H).

25 Compuesto 98

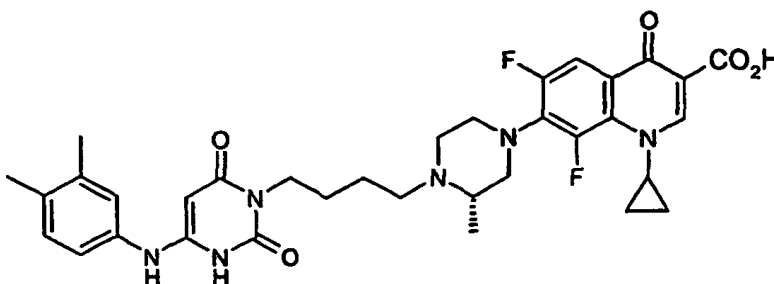


30 Una mezcla de 1-ciclopropil-6,8-difluoro-4-oxo-7-(3-metilpiperazinil)quinolina-3-carboxilato de (R)-etilo (391 mg, 1,0 mmol), bicarbonato sódico (252 mg, 3,0 mmol) y 3-(4-yodobutil)-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo (1,03 g, 2,5 mmol) en 100 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras la eliminación del solvente, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, y tras eliminar los solventes, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando metanol al 5-10% en cloroformo como eluyente para proporcionar 352 mg del éster de etilo (rendimiento: 52%) como un sólido blanco.

35 El éster de etilo anterior (300 mg) se disolvió en una mezcla 4:1 de metanol y agua (100 ml). Se añadió hidróxido de litio (60 mg) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se llevó a pH 5-6 con ácido acético, el solvente se evaporó hasta la sequedad, y se añadió una pequeña cantidad de agua. La suspensión se filtró, y el sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto 98, 267 mg (rendimiento: 93%), como un sólido blanquecino. Rendimiento: 93%.

40 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 14,80 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,10-3,5 (m, 15H), 1,0-1,6 (m, 11H) ppm

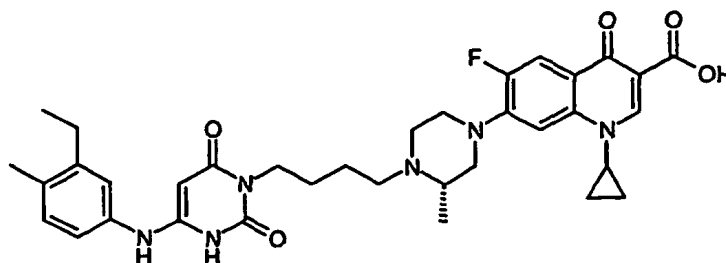
45 Compuesto 99



Una suspensión de 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-4-quinolona-3-carboxilato de etilo (58 g, 0,188 mol) y (S)-2-metil-piperazina (28,5 g, 0,282 mol) en dimetilsulfóxido (500 ml) se agitó durante toda la noche a 80°C. El solvente se eliminó bajo presión reducida, se disolvieron los sólidos en diclorometano (300 ml) y agua (200 ml). Se añadió bicarbonato sódico (18 g) a porciones, y la mezcla se agitó durante 30 min, se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado para eliminar los sólidos en suspensión. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con diclorometano (4 x 50ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno caliente (200 ml). La solución de tolueno se enfrió y se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetona (380 ml) y el producto se filtró y se lavó con acetona fría (200 ml) para proporcionar 54 g (73%) del intermediario difluoroéster. La reacción del difluoroéster intermediario con IB-DMAU como se ha descrito anteriormente para el compuesto 98 dio lugar a 0,95 g del compuesto 99 (79% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

400MHz ¹H NMR (DMSO): 8,64 (s, 1H), 8,42 (amplio s, 1H), 7,78 (d, 1H, J=12,1 Hz), 7,1 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, J=7,9 Hz), 4,72 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,38-2,02 (m, 9H), 1,58-1,36 (m, 4H), 1,08 (m, 5H). 1,00 (d, 3H, J=6Hz)

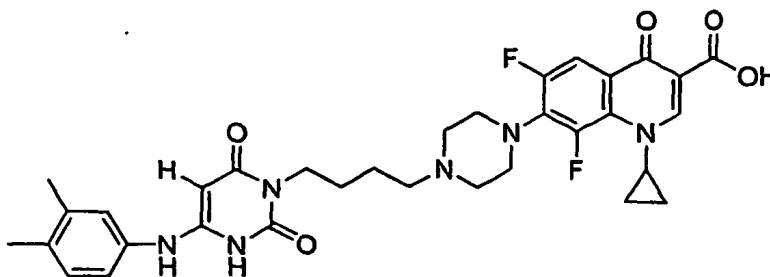
Compuesto 100



La reacción de IB-EMAU como se ha descrito para la síntesis del compuesto 97 dio lugar al compuesto 100 (97% de rendimiento) como un polvo amarillo claro.

400 MHz ¹H NMR (DMSO): 8,62 (s, 1H, FQ-C2-H), 8,25 (s, 1H, NH), 7,85 (d, 1H, FQ-C5-H), 7,52 (d, 1H, FQC8-H), 6,90-7,10 (m, 3H, Ar-H), 4,72 (s, 1H, C5-H), 3,62-3,85 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,78-2,95 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,58 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 1,35-1,60 (m, 4H), 1,30 (m, 2H), 1,0-1,20 (m, 8H).

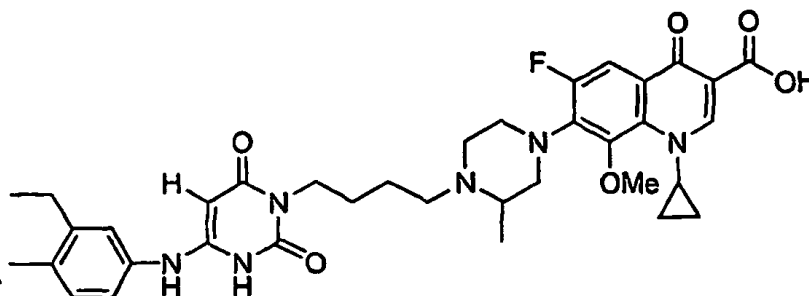
Compuesto 101



Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que la preparación del compuesto 97, pero utilizando 1-ciclopropil-6,8-difluoro-4-oxo-7-(1-piperazinil)quinolina-3-carboxilato de etilo. Rendimiento: 82%.

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 14,75 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,1 (m, 1H). 3,68 (m, 2H), 2,15-3,4 (m, 16H), 1,5 (m, 4H), 1,2 (m, 4H) ppm

Compuesto 102

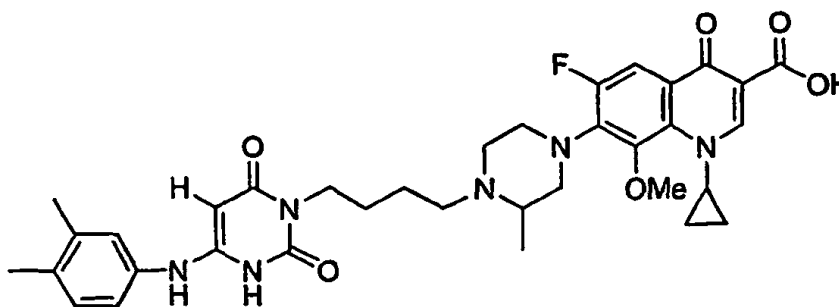


Se ha sintetizado como se ha descrito para el compuesto 70, Rendimiento: 89%.

5 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 14,83 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,5-3,8 (m, 16H), 2,21 (s, 3H), 1,0-1,7 (m, 14H) ppm

Compuesto 103

10

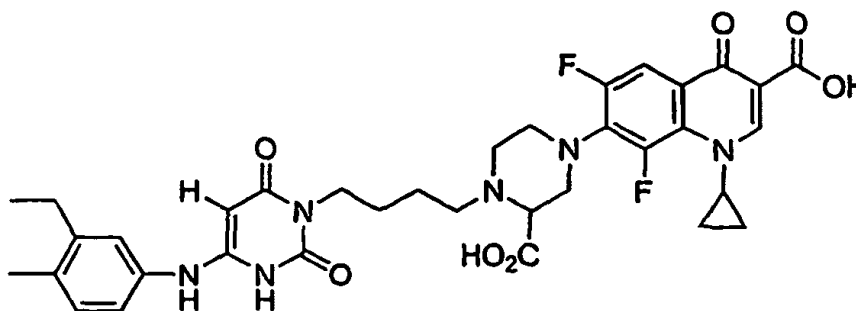


Se ha sintetizado como se ha descrito para el compuesto 70, Rendimiento: 87%.

15 300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 14,80 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,5-3,8 (m, 14H), 2,21 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 1,0-1,7 (m, 11H) ppm

Compuesto 104

20



25 Una mezcla de 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-[3-(etoxicarbonil)piperazinil]-4-quinolona-3-carboxilato de etilo [preparado a partir de 2-(etoxicarbonil)piperazina, obtenido como se describe en Jucker y Rissi, Helv. Chim. Acta 1962, 272, 2383] (430 mg, 1 mmol), bicarbonato sódico (250 mg, 3 mmol) e IB-EMAU (1,1 g, 2,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se eliminó al vacío y se añadió agua. La mezcla se extrajo con cloroformo y los extractos se secaron sobre sulfato sódico. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de cromatografía de gel de sílice utilizando metanol: cloroformo (19:1-9-1) como eluyente para proporcionar 270 mg (rendimiento del 37%) del intermediario éster de dietilo.

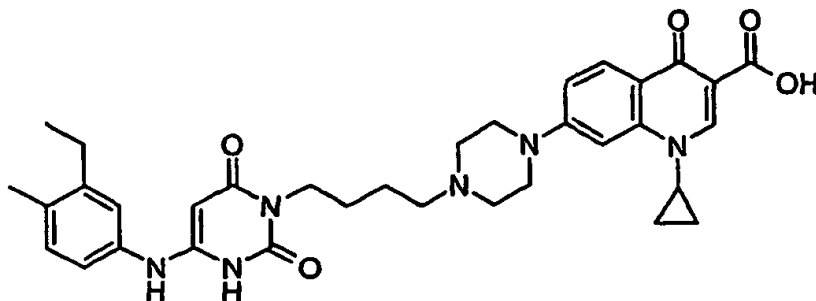
30 El intermediario éster de dietilo (200 mg) se disolvió en metanol: agua 4:1 (50 ml) y se añadió hidróxido de litio (70 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se ajustó a pH 5-6 con ácido acético y el solvente se eliminó al vacío. Se añadió una pequeña cantidad de N,N-dimetilformamida al residuo, y el sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 97 mg (rendimiento 52%) del compuesto 104.

35

300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): 15,10 (s, 2H), 10,42 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,92-7,12 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,62 (m, 3H), 2,2-3,40 (m, 10H), 2,10 (s, 3H), 0,95-1,53 (m, 11H) ppm

Compuesto 105

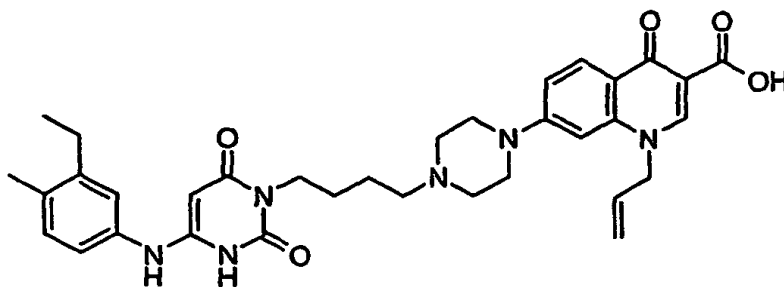
5



Se disolvieron ácido 1-ciclopropil-7-piperazinil-4-quinolona-3-carboxílico (76 mg, 0,24 mmol) e IB-EMAU (214 mg, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml). Se añadió carbonato sódico (51 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando diclorometano: metanol (gradiente de 100:0 a 80:20) como eluyente para proporcionar 28 mg (rendimiento 19%) del compuesto 105. El producto se purificó una segunda vez mediante HPLC. m/z = 613 (M+H).

10

15 Compuesto 106



Una solución de 1-alil-7-fluoro-4-quinolona-3-carboxilato de etilo (390 mg, 1,41 mmol) y piperazina (1,22 g, 14,1 mmol) en N,N-dimetilformamida seca se calentó durante 7 horas a 110°C, luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se evaporó hasta la sequedad, y el residuo se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano: metanol (gradiente de 98:2 a 85:15) como eluyente dando lugar a 300 mg (62% de rendimiento) del 1-alil-4-oxo-7-(4-piperazinil)quinolina-3-carboxilato de etilo.

20

Se disolvieron el anterior intermediario (300 mg, 0,88 mmol) e IB-EMAU (413 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml). Se añadió carbonato sódico (206 mg, 1,94 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando diclorometano: metanol (95:5) como eluyente para obtener 378 mg (67% de rendimiento) del intermediario éster de etilo.

25

Se añadió hidróxido sódico acuoso (10%, 5 ml) a una suspensión del anterior intermediario éster en una mezcla de tetrahidrofurano: agua (1:1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se neutralizó hasta pH 6 mediante la adición de ácido acético y se evaporó hasta la sequedad. El residuo resultante se mezcló con agua, y el sólido amarillo pálido se filtró, se lavó con agua y luego con éter de dietilo. El sólido se trituró con metanol, acetonitrilo y se secó al vacío para dar lugar a 153 mg del compuesto 106 (48% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

30

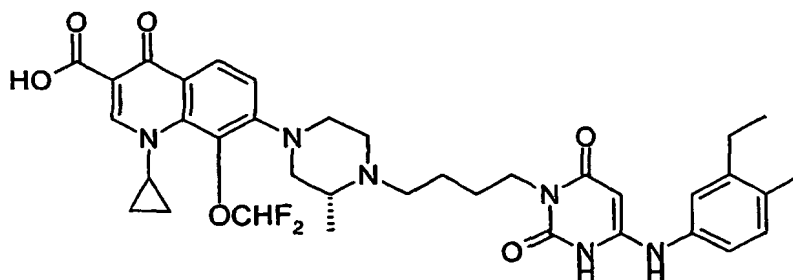
35

400MHz ^1H NMR (DMSO): 8,84 (s, 1H, NH), 8,1 (d, 1H, FQ-C2-H), 7,28 (dd, 1H, FQ-C5-H), 6,88-7,06 (m, 5H, ArH y FQ-C8-H), 5,98-6,05 (m, 1H, CH=CH₂), 5,13-5,26 (m, 4H, CH₂=CH y CH₂N), 4,73 (s, 1H, C5-H), 3,69 (t, 2H, CH₂N), 3,31-3,39 (m, 8H, CH₂N_{pip}), 2,51 (q, 2H, ArCH₂CH₃), 2,30 (t, 2H, CH₂N), 2,18 (s, 3H, ArCH₃), 1,4-1,49 (m, 4H, 2xCH₂), 1,11 (t, 3H, ArCH₂CH₃).

40

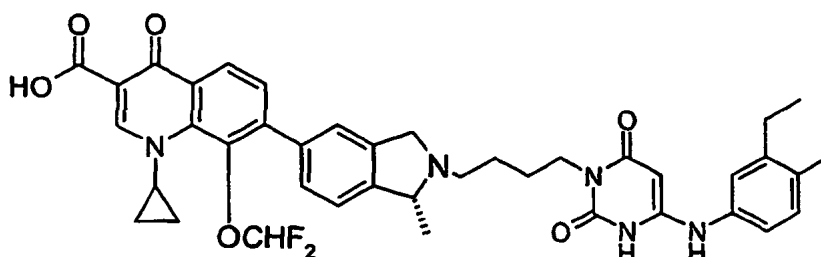
Compuestos 107 y 108

Compuesto 107



5

Compuesto 108



10 Para el compuesto 107 y el compuesto 108, la quinolona se obtuvo mediante métodos bien conocidos en la materia, como se describe en la publicación PCT WO 99/21849 (Toyama Chemical). Luego, se siguió el método general III para obtener el compuesto 107 y el compuesto 108.

15 Ejemplo 2. Caracterización de los compuestos.

15

Se utilizaron los siguientes métodos para caracterizar los compuestos representativos. Determinaciones de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Los valores de CMI se determinaron en placas de 96 pocillos, monitorizando el crecimiento bacteriano a una DO de 600 nm en 200 μ l tras una siembra inicial de bacterias a aproximadamente 1×10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. Cada fármaco se evaluó a cinco concentraciones, con cinco puntos de datos a cada dilución. Los valores de CMI (μ g/ml) se determinaron frente a cultivos en crecimiento activo en el medio infusión de corazón y cerebro (*Heart-Brain Infusion*, HBI). Se calculó el crecimiento celular en cultivos suplementados con un compuesto de prueba como un porcentaje del control a DO 600 nm tras entre 16 y 18 horas a 37°C. Este formato en placa conserva el compuesto de prueba y proporciona datos precisos y cuantitativos con determinaciones con baja desviación estándar. Ensayo de la polimerasa III C (Pol III C). La actividad de la polimerasa de DNA (o inhibición de la misma) se midió en un formato de placa de 96 pocillos. Se aisló la Pol III C de *B. subtilis* como se describe en Hammond y Brown (*Protein Expr. Purif.*, 3:65-70 (1992)). Cada 25 μ l de ensayo contenía Tris 30 mM, a pH 7,5, acetato magnésico 10 mM, ditiotreitól 4 mM, glicerol 20%, con dATP, dCTP, dGTP 25 μ M y dTTP 10 μ M (marcaje 3 H a 1,44 Ci/mmol) y 0,4 mg/ml de DNA de timo bovino activado como sustratos, según se ha descrito previamente (véase Barnes et al, op. cit.). Los ensayos se iniciaron mediante la adición de 0,025 a 0,06 unidades de enzima (1 unidad es la cantidad necesaria para incorporar 250 pmols de [3 H]dTMP en un ensayo estándar), se incubaron durante 10 minutos a 30°C y se finalizaron mediante la adición de 200 μ l de ácido tricloroacético (TCA) al 10% frío, con pirofosfato sódico 10 mM. El DNA marcado precipitado se recogió sobre placas filtro de fibra de vidrio, se lavó, se secó y se contó con un contador de centelleo de líquidos. Determinación de los valores de K_i . La actividad de la polimerasa de DNA se midió en un formato de placa de 96 pocillos en ausencia de dGTP o dATP, dependiendo de la estructura del compuesto de prueba. Cada 25 μ l de ensayo contenían Tris 30 mM, a pH 7,5, acetato magnésico 10 mM, ditiotreitól 4 mM, glicerol 20%, con dATP y dCTP 25 μ M, y dTTP 10 μ M (marcaje 3 H a 1,44 Ci/mmol) y 0,4 mg/ml de DNA de timo bovino activado como sustratos, como se ha descrito previamente. A cada pocillo se añadieron 2 μ l de la solución de compuesto para proporcionar concentraciones finales que oscilaban entre 20 - 0,027 μ g/ml en el ensayo. Los ensayos se iniciaron mediante la adición de 0,025 a 0,06 unidades de enzima (1 unidad es la cantidad necesaria para incorporar 250 pmol de [3 H]dTMP en un ensayo estándar), se incubaron durante 10 minutos a 30 °C y se finalizaron mediante la adición de 200 μ l de ácido tricloroacético al 10% frío, con pirofosfato sódico 10 mM. El DNA marcado precipitado se recogió sobre placas filtro de fibra de vidrio, se lavó, se secó y se contó con un contador de centelleo de líquidos. K_i es la concentración del compuesto de prueba que reduce la actividad de la polimerasa III C del control en un 50 por ciento.

40

Resultados

Determinación de los valores de Ki y CMI de los compuestos.

5 Se determinaron los valores de Ki y CMI ($\mu\text{g/ml}$) frente a especies bacterianas seleccionadas para los compuestos representativos y también para los antibióticos de tipo fluoroquinolona norfloxacin (NFN) y ciprofloxacino (CPFN) y el compuesto inhibidor parental de la polimerasa III C, HB-EMAU. Los valores de CMI se determinaron para la bacterias Gram positivas *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* (dos cepas), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, y para la bacteria Gram negativa *Escherichia coli*. Los resultados se muestran en las tablas a continuación.

10

Compuesto	Ki (μM) Pol III C	CMI ($\mu\text{M g/ml}$)					
		<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S.aureus</i> (Smith)	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. coli</i>
1	0,024	0,156	0,625	0,625	1,25	1,25	>20
5	0,016	0,078	0,156	0,156	1,25	2,5	10
6	0,018	0,156	0,625	0,625	1,25	1,25	>20
7	0,021	0,156	0,625	1,25	1,25	1,25	>20
nflxn	inactivo	0,625	0,625	0,156	2,5	20	0,078
Compuesto	Ki (μM) Pol III C	CMI ($\mu\text{M g/ml}$)					
		<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S.aureus</i> (Smith)	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. coli</i>
2	0,024	0,156	0,625	0,313	1,25	1,25	2,5
10	0,018	0,313	0,625	0,625	1,25	2,5	5
15	0,03	0,156	0,625	0,313	0,625	1,25	5
11	0,03	1,25	5	2,5	10	5	>80
8	0,013	0,313	1,25	0,625	10	>80	40
cflxn	inactivo	0,156	0,156	0,078	0,625	10	0,078
12	0,018	0,156	0,313	0,313	2,5	5	2,5
HB-EMAU	0,066	1,25	10	5	5	5	>80
64	0,055	0,313	1,25	0,625	1,87	3,7	7,5
65	0,095	0,23	0,95	0,46	1,87	1,87	10
66	0,26	0,313	0,95	0,625	1,25	3,7	6,1
67	0,034	0,23	0,625	0,313	1,25	2,5	10
68	0,047	0,95	1,25	0,625	40	1,25	12,5
69	0,026	0,23	0,625	0,46	0,95	1,25	30
70	0,019	0,156	0,313	0,156	0,95	1,25	>80
71	0,007	0,156	0,313	0,156	1,25	1,87	5
72	0,004	0,156	0,625	0,625	1,25	1,25	20
77	8	5	2,5	2,5	>80	>80	>80
78	2,4	0,625	1,25	2,5	5	5	>80
79	0,028	0,156	1,25	0,95	2,5	3,7	>80
80	0,037	2,5	7,5	5	12,5	20	0,8
81	0,04	1,25	5	2,5	3,7	12,5	>80
82	0,041	1,25	2,5	1,25	20	>80	>80
83	0,041	3,7	20	5	5	40	>80
84	0,033	0,313	1,25	0,625	2,5	25	>80
85	0,059	0,313	5	6,1	7,5	12,5	>80
86	0,054	2,5	5	2,5	10	40	>80
87	0,088	0,313	1,87	0,625	2,5	7,5	>40
88	0,024	0,625	1,25	1,25	2,5	5	>20
89	0,018	0,156	0,313	0,156	0,625	0,625	>80
90	0,017	0,236	0,625	0,313	1,25	1,25	>40
91	0,011	0,235	1,25	0,625	2,5	2,5	>80
92	0,016	0,117	0,313	0,235	0,625	0,937	2,5
94	0,026	0,156	0,625	0,313	1,25	2,5	2,5
95	0,012	0,235	1,25	0,625	0,625	0,625	10
96	0,019	0,156	0,625	0,313	0,625	0,625	5
97	0,037	0,235	1,25	0,625	0,625	1,25	40
98	0,029	0,313	1,25	0,625	1,25	1,25	5
99	0,03	0,156	0,313	0,156	0,625	1,25	0,625
100	0,011	0,156	0,937	0,625	0,475	0,937	50
101	0,024	0,235	0,625	0,313	0,937	1,25	5

nfln = norfloxacin; cflxn = ciprofloxacino
--

Los datos de las tablas anteriores muestran que los compuestos son en su mayoría potentes inhibidores de la Pol III C y también poseen una potente actividad antibacteriana frente a las bacterias Gram positivas relevantes a nivel clínico.

5

Algunos de los compuestos también muestran actividad frente a las bacterias Gram negativas *Escherichia coli*.

También se analizó la actividad antibacteriana de los compuestos frente a ciertas cepas relevantes a nivel clínico, por ejemplo, la cepa de *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA) y la resistente a la meticilina (MRSA). Los resultados de este análisis se muestran en la tabla a continuación.

10

Compuesto	CMI ($\mu\text{M g/ml}$)					
	S. aureus	S.aureus (Smith)	MSSA108	MRSA1094	MRSA 1123	MRSA1132
	0,313	0,313	0,313	0,625	0,625	0,625
5	0,156	0,156	0,625	0,625	0,625	0,625

Compuesto	CMI ($\mu\text{M g/ml}$)					
	S. aureus	S.aureus (Smith)	MSSA108	MRSA1094	MRSA 1123	MRSA1132
	0,313	0,313	0,313	0,625	0,625	0,625
5	0,156	0,156	0,625	0,625	0,625	0,625
6	0,625	0,625	0,625	1,25	0,625	0,625
7	0,625	0,625	0,313	0,625	0,625	0,625
2	0,625	0,313	0,313	0,625	0,625	0,625
10	0,625	0,625	0,625	1,25	1,25	0,625
12	0,313	0,313	0,625	0,625	1,25	0,625
70	0,390	0,210	N.D.	0,940	0,940	0,310

MSSA = cepa de *S. aureus* sensible a meticilina; MRSA = cepa de *S. aureus* resistente a meticilina; N.D. = no determinado

Los datos de la tabla anterior muestran que los compuestos representativos poseen una potente actividad antibacteriana frente a aislados clínicos de cepas de *S. aureus* sensibles a antibiótico y resistentes a antibiótico.

Ejemplo 3. Caracterización de los compuestos: actividad antibiótica *in vivo*.

Se infectaron ratones Swiss Webster, de alrededor de 20 g cada uno, con *Staphylococcus aureus* (cepa Smith) por vía intraperitoneal. Los compuestos de prueba (2, 4, 5, 6, 7, 8, 10 y 12) se disolvieron en dimetilsulfóxido al 10% en aceite de cacahuete hasta una concentración de 2 mg/ml. Se utilizó vancomicina como fármaco control positivo (es decir, como protección de la infección letal). Quince minutos tras la infección, se administraron los compuestos de prueba, la vancomicina o el vehículo sólo por vía intraperitoneal a grupos de cinco ratones cada uno. Los animales se monitorizaron durante tres días, y el número de ratones que sobrevivieron se tabuló para cada tratamiento.

Como se muestra en la Fig. 1, se consiguió protección en los cinco ratones infectados que recibieron compuesto 2 por vía intraperitoneal en el rango de dosis de 1-10 mg/kg de peso corporal. El compuesto 10, que es la sal de mesilato (es decir, la sal de metanosulfonato) del compuesto 2, proporcionó protección en el mismo rango de dosis que el compuesto 2. Como se muestra en la Fig. 2, una dosis de 0,3 mg del compuesto 10 por kg de peso corporal sólo protegió de la muerte a uno de cada cinco ratones infectados, mientras que una dosis de 1 mg/kg o superior proporcionó una protección completa. Sin embargo, como se muestra en la Fig. 3, dependiendo del compuesto probado, una dosis de 0,5 mg/kg proporcionó grados variados de protección de la infección por bacterias *S. aureus* (cepa Smith).

Utilizando el mismo procedimiento básico que se ha descrito anteriormente, también se evaluó la eficacia *in vivo* del compuesto 70 a varias dosis en ratones infectados con *S. aureus* (Smith), MRSA 1094, *Enterococcus faecalis* o la cepa VRE 700802 de *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina. Como controles positivos de actividad antibiótica, los ratones infectados con cada cepa de bacterias recibió vancomicina (30 o 100 mg/kg de peso corporal) o ciprofloxacino (100 mg/kg peso corporal) a t=0. Los controles negativos fueron ratones infectados que no recibieron tratamiento. Se utilizó mucina como adyuvante para facilitar la infección bacteriana en los ratones, cuando estaba indicado. Tras la administración en puntos parenterales distantes (es decir, iv, sc o im), el compuesto 70 proporcionó una actividad relacionada con la dosis frente a una exposición intraperitoneal con cepas de enterococos o estafilococos, lo que incluye las cepas MRSA y VRE, sin una toxicidad evidente a las dosis terapéuticas (es decir, a las dosis que proporcionan niveles de supervivencia superiores a la de los ratones control negativo (sin tratamiento)). Los resultados de este estudio se muestran en la tabla a continuación.

Eficacia *in vivo* del compuesto 70 en modelos de ratón

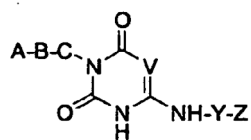
Supervivencia			% de supervivencia a las 72 horas	Tiempo medio (h)
Organismo	Dosis (mg/kg)	Regimen		
Staphylococcus aureus	-	-	15% (3/20)	N.D.
(Smith)	3,125	1 (t=0)	0% (0/5)	N.D.
10 ⁸ UFC/ ratón	6,25	1 (t=0)	0% (0/5)	N.D.
	12,5	1 (t=0)	40% (6/15)	N.D.
	25	1 (t=0)	100% (20/20)**	N.D.
	50	1 (t=0)	100% (10/10)**	N.D.
control positivo	vancomicina (30 mg/kg, t=0)		100% (20/20)**	N.D.
MRSA 1094	-	-	5% (1/20)	N.D.
10 ⁷ UFC/ ratón	25	2 (t=0,2)	0% (0/5)	N.D.
+ 5% mucina	50	2 (t=0,2)	55% (11/20)*	N.D.
	75	2 (t=0,2)	80% (4/5)	N.D.
control positivo	vancomicina (30 mg/kg, t=0)		95% (19/20)**	N.D.
Supervivencia			% de supervivencia a las 72 horas	Tiempo medio (h)
Organismo	Dosis (mg/kg)	Regimen		
Enterococcus faecalis	-	-	13% (2/15)	N.D.
(ATCC 29212)	25	1 (t=0)	40% (2/5)	N.D.
3x10 ⁷ UFC/ ratón	50	1 (t=0)	60% (3/5)	N.D.
+ 5% mucina	75	1 (t=0)	80% (4/5)	N.D.
	25		40% (2/5)	N.D.
	50			
control positivo	vancomicina (100 mg/kg, t=0)		100% (10/10)**	N.D.
VRE 700802	-	-	13%(2/15)	17
3x10 ⁸ UFC/ ratón	100	1 (t=0)	0% (0/5)	34
+ 5% mucina	50	2 (t=0,2)	10% (1/10)	45
	75	2 (t=0,2-)	0% (0/5)	50
	50	2 (t=0,3)	0% (0/5)	35
	75	2 (t=0,3)	40% (2/5)	50
control positivo	Ciprofloxacino (100 mg/kg, t=0)		90% (9/10)**	N.D.

* = p<0,05, ** = p<0,001, N.D. = no determinado

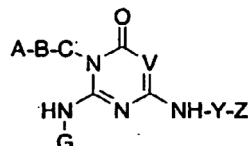
- 5 Los resultados de los estudios *in vivo*, anteriores, indicaron que los compuestos analizados son efectivos a nivel terapéutico como antibióticos frente a una o más especies de bacterias Gram positivas relevantes a nivel clínico.

REIVINDICACIONES

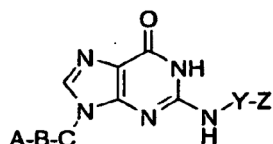
1, Un compuesto con cualquiera de las fórmulas (3), (4), (5), (6), (7) y (8), como se indican a continuación:



(3)



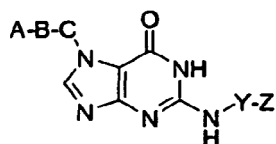
(4)



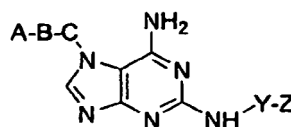
(5)



(6)

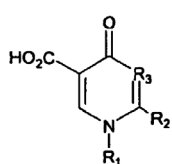


(7)

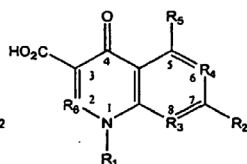


(8)

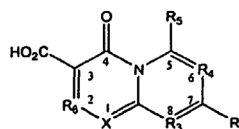
en las que el segmento A-B- es cualquiera de los radicales de fórmula (9), (10) y (11), a continuación:



(9)



(10)

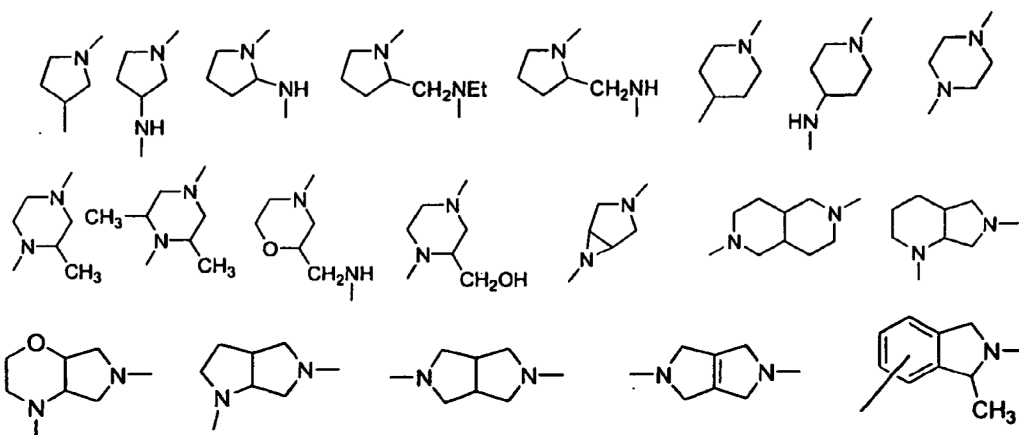


(11)

en las que el segmento B es R2 y el segmento A es la porción restante de las fórmulas (9)-(11);

X es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R1, en el que R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo y arilo opcionalmente sustituidos;

R2 es un sustituyente con los puntos de unión indicados seleccionado de entre el grupo que consiste en:



en el que Et es etilo; y en el que dicho sustituyente R2 está unido a la porción restante de las fórmulas (9)-(11) a través de uno de los dos puntos de unión indicados y está unido a través del otro punto de unión al segmento C;

R3 es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R8, en el que R8 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, arilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, amino, alquilamino, ciano, nitro o halo; o R1 y R8 se unen para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4-8 miembros,

- fusionado, opcionalmente sustituido, que es saturado, insaturado, o aromático, en el que el anillo heterocíclico comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;
- R4 es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R9, en el que R9 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, arilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, alquilamino, ciano, nitro o halo; o R2 y R9 se unen para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4-8 miembros, fusionado, opcionalmente sustituido, que es saturado, insaturado o aromático, en el que el anillo heterocíclico comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;
- R5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, amino, alquilamino, y alquilo de 1-6 carbonos; y
- R6 es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R7, en el que R7 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo y alquilo de 1-6 carbonos; o R7 y R7 se unen para formar un heterociclo de 4-8 miembros, opcionalmente sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;
- C es un segmento enlazante que comprende 1-10 átomos conectados de forma contigua lineal, en el que el segmento enlazante es un diradical de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcioxialquilo, alquilaminoalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo y alquilcicloalquilo sustituido con alquilo, en el que uno o más átomos de carbono del segmento enlazante pueden estar opcionalmente remplazados con O, S o N;
- G se selecciona de entre el grupo que consiste en H, arilo, arilalquilo, alquilo y acilo;
- V es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente W, en el que W se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo de 1-6 carbonos y halo;
- Y está ausente o es CH₂; y
- Z es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en arilo, alquilo de 1-6 carbonos, alquenilo de 2-6 carbonos, alquinilo de 2-6 carbonos, alcoxi de 1-6 carbonos, alquiloxialquilo de 1-6 carbonos, arilo de 5-8 miembros-alquilo de 1-6 carbonos, halo, hidroxilo, nitro, amino, y un sustituyente formado por dos posiciones adyacentes unidas para formar un anillo carbocíclico de 4, 5, o 6 miembros, fusionado, que puede ser saturado, insaturado o aromático;
- un alquilo opcionalmente sustituido es un alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en amino, alquilamino, alcoxi, alquiltio, oxo, halo, acilo, nitro, hidroxilo, ciano, arilo, alquilarilo, ariloxi, ariltio, arilamino, carbociclilo, carbociciloxi, carbociciltilio, carbocicilamino, heterociclilo, heterociciloxi, heterocicilamino y heterociciltilio;
- un arilo opcionalmente sustituido es un arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ciano, halo, amino y nitro;
- los sustituyentes opcionales para un anillo heterocíclico de 4-8 miembros, fusionado, son los sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en halo, alquilo y arilo; y
- los sustituyentes opcionales para un anillo carbocíclico de 4-8 miembros, fusionado, son los sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ciano, halo, amino y nitro; y
- las sales, ésteres e hidratos aceptables a nivel farmacéutico de los mismos.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- Z es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo de 1-6 carbonos, alquenilo de 2-6 carbonos, alquinilo de 2-6 carbonos, halo, hidroxilo y amino, y un sustituyente formado por dos posiciones adyacentes unidas para formar un anillo carbocíclico de 4, 5, o 6 miembros, fusionado, que puede ser saturado, insaturado o aromático.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:
- Z es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 con sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en arilo, alquilo de 1-6 carbonos, alquenilo de 2-6 carbonos, alquinilo de 2-6 carbonos, alcoxi de 1-6 carbonos, alquiloxialquilo de 1-6 carbonos, arilo de 5-8 miembros-alquilo de 1-6 carbonos, halo, hidroxilo y amino.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:
- Z es fenilo sustituido in la posición 3 y 4 con sustituyentes alquilo de 1-6 carbonos independientemente seleccionados.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que Z es 3-etil-4-metilfenilo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto posee la fórmula (3) o (4), en la que:
- Y es CH₂ y
- Z es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo de 1-6 carbonos, alquenilo de 2-6 carbonos, alquinilo de 2-6 carbonos, halo, hidroxilo y amino; o
- en el que dos posiciones adyacentes pueden estar unidas para formar un anillo carbocíclico de 4, 5, o 6 miembros, fusionado, que puede ser saturado, insaturado o aromático.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto posee la fórmula (3) o (4), en la que Z es 3-metil-4-etilfenilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el segmento A-B comprende una quinolona.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la quinolona se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido 4-quinolona-3-carboxílico, ácido 4-piridona-3-carboxílico, ácido 8-aza-4-quinolona-3-carboxílico, ácido 6-aza-4-quinolona-3-carboxílico, ácido 6,8-diaza-4-quinolona-3-carboxílico, ácido 4-quinazolinona-3-carboxílico, formas sustituidas con halo de los mismos y ésteres de los mismos.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la quinolona es una fluoroquinolona.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₈ y R₉ son, independientemente, halógenos.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el halógeno es flúor (F).
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el alquilo de 1-6 carbonos de R₅ es metilo.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un grupo amino es NH₂.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto posee cualquiera de las fórmulas (3)-(8), en el que el segmento A-B es un radical con cualquiera de las fórmulas (9), (10) o (11), en el que:
X es N;
R₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo de 1-6 carbonos opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3-6 carbonos y fenilo;
R₃ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₈, en el que R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, amino, halo, arilo no sustituido, arilo sustituido con halo, alquilo no sustituido, alquilo sustituido con halo; o R₁ y R₈ se unen para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4-6 miembros, fusionado y opcionalmente sustituido, que es saturado, insaturado o aromático, en el que el anillo heterocíclico comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;
R₄ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₉, en el que R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, amino, halo, arilo no sustituido, arilo sustituido con halo, alquilo no sustituido, alquilo sustituido con halo; o R₁ y R₈ pueden unirse para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4-6 miembros, fusionado, opcionalmente sustituido, que es saturado, insaturado o aromático, en el que el anillo heterocíclico comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O;
R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, NH₂ y alquilo de 1-6 carbonos; y
R₆ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₇, en el que R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo y alquilo de 1-6 carbonos; o R₁ y R₇ se unen para formar un heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R₈ y R₉ son independientemente, halógenos.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el halógeno es flúor (F).
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el alquilo de 1-6 carbonos de R₅ es metilo.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto posee cualquiera de las fórmulas (3)-(8), en el que el segmento A-B es un radical con cualquiera de las fórmulas (9), (10) o (11), en el que:
X es N;
R₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en etilo, fluoroetilo, ciclopropilo, 4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo;
R₃ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₈, en el que R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, arilo no sustituido, arilo sustituido con halo, alquilo no sustituido, alquilo sustituido con halo;
R₄ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₉, en el que R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, arilo no sustituido, arilo sustituido con halo, alquilo no sustituido, alquilo sustituido con halo;
R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, NH₂ y metilo; y
R₆ es N o un anillo de carbono sustituido con el sustituyente R₇, en el que R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo y alquilo de 1-6 carbonos; o R₁ y R₇ se unen para formar un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en S, N y O.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:
3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
clorhidrato de 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
metanosulfonato de 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-cloro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo

- 3-{7-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]heptil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-amino]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 metanosulfonato de 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-
 anilino)uracilo
- 5 3-{2-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]etoxietil}-6-(3-etil-4-metilanilino) uracilo 3-{4-[1-(1-
 (1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-{2-hidroxietil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-{4-fluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
- 10 3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-terc-butil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxil-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)-
 uracilo
- 15 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)isocitosina
 9-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-N-(3-etil-4-metilfenil)guanina
 clorhidrato de 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-
 metilanilino)uracilo
- 20 3-{4-[1-(1-{etil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-{ciclopropil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[3-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[3-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[3-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)-
 uracilo
- 25 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[3-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)isocitosina
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)-
 isocitosina
- 30 3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)-
 isocitosina
 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)isocitosina
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)isocitosina
 3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)isocitosina
- 35 9-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-N₂-(3-etil-4-metilfenil)guanina
 9-{5-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-N₂-(3-etil-4-metilfenil)guanina
 9-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-N₂-(3-etil-4-metilfenil)guanina
 9-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-2-(3-etil-4-metilanilino)adenina
 9-{5-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-2-(3-etil-4-metilanilino)adenina
- 40 9-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-aza-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-2-(3-etil-4-metilanilino)adenina
 3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{5-[1-(1-{ciclopropil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{5-[3-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{5-[3-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
- 45 3-{5-[3-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)-
 uracilo
 3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{5-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
- 50 3-{5-[3-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)isocitosina
 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)-
 isocitosina
 3-{5-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)aminometil-1-pirrolidinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)-
 isocitosina
- 55 3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)isocitosina
 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)isocitosina
 3-{5-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-piridil)-4-piperazinil]pentil}-6-(3-etil-4-metilanilino)isocitosina
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-cloro-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilanilino)uracilo
- 60 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(5-indanilamino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-diclorobencilamino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-2-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
- 65 (S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)-
 uracilo

- (R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 5 3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 7-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-N₂-(3-etil-4-metilfenil)guanina
 7-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-2-(3-etil-4-metilnilino)adenina
 3-[[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]carboxamido]-6-(3-etil-4-metilnilino)-2-piridona
 10 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-2-piridona
 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-diaza-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclooctil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 15 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(pirrolidinilamino)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(5-oxa-1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-(5-oxa-1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 20 3-{5-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-(1,4-diazabicyclooctil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-(5-oxa-1,3-diazabicyclononil)]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 3-{5-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-(1,3-diazabicyclononil)]pentil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 25 3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 (R)-3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-hidroximetil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 30 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(5-indanilamino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-cloro-4-metilnilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilnilino)uracilo
 (R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 (R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilnilino)uracilo
 35 (S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-perazinil]butil}-6-(3,4-dimetilnilino)uracilo
 (R)-3-{4-1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilnilino)uracilo
 (S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilnilino)uracilo
 (S)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-3-metil-4-peraziny11]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 40 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilnilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi)-7-quinolil]-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6-fluoro-8-metoxi)-7-quinolil]-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3,4-dimetilnilino)-uracilo
 45 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-carboxi-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)-uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-alil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 (R)-3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil-8-difluorometoxi)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metil-
 anilino)uracilo
 50 (R)-3-{4-[2-(1-ciclopropil-3-carboxi-4-oxo-7-quinolil-8-difluorometoxi)-2,3-dihidro-1-metil-isoindol-5-il]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-etil-3-carboxi-4-oxo-6,8-diaza-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilnilino)uracilo
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y un transportador farmacéuticamente aceptable.
22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, que además comprende un compuesto adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un antibiótico, un compuesto antiviral, un compuesto anticanceroso, una vitamina, metal traza y combinaciones de los mismos.
23. Un compuesto como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para su utilización como un medicamento.
24. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 23 para su utilización en el tratamiento o prevención de una enfermedad bacteriana.

25. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 24 en el que la enfermedad bacteriana está causada por una especie de bacterias Gram positivas, bacterias Gram negativas, bacterias Gram variables o bacterias micoplasmas.
- 5 26. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 25 en el que la enfermedad bacteriana está causada por una especie de bacterias Gram positivas seleccionadas de entre Bacillus, Clostridium, Staphylococcus, Enterococcus, Streptococcus y Listeria.
- 10 27. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 25 en el que la enfermedad bacteriana está causada por una especie de bacterias Gram negativas seleccionadas de entre Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Shigella dysenteriae y Vibrio cholerae.
- 15 28. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 23 para su utilización en la inhibición o reducción de la actividad de la polimerasa de DNA IIIIC o topoisomerasa de tipo II bacterianas en un paciente.
- 20 29. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 28 en el que la polimerasa de DNA IIIIC o topoisomerasa de tipo II bacterianas son de bacterias Gram positivas, bacterias Gram negativas, bacterias Gram variables o bacterias micoplasmas.
- 25 30. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 29 en el que the polimerasa de DNA IIIIC o topoisomerasa de tipo II bacterianas son de una especie de bacterias Gram positivas seleccionadas de entre Bacillus, Clostridium, Staphylococcus, Enterococcus, Streptococcus y Listeria.
- 30 31. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 29 en el que la polimerasa de DNA IIIIC o topoisomerasa de tipo II bacterianas es de una especie de bacterias Gram negativas seleccionadas de entre Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Shigella dysenteriae y Vibrio cholerae.
- 35 32. La utilización de un compuesto como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad bacteriana.
- 40 33. La utilización de un compuesto como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la elaboración de un medicamento para la inhibición o reducción de la actividad de la polimerasa de DNA IIIIC o la topoisomerasa de tipo II bacterianas en un paciente.
- 45 34. Un método para determinar el perfil de resistencia a los antibióticos de una especie bacteriana de interés que comprende analizar la capacidad de las células de la especie bacteriana de interés de crecer en un medio de crecimiento suplementado con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20,
- 50 35. Un equipo que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 e instrucciones que describen la utilización del compuesto en el tratamiento de una enfermedad bacteriana.
- 55 36. Un equipo que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 e instrucciones que describen la utilización del compuesto para inhibir una polimerasa de DNA IIIIC y/o topoisomerasa de tipo II.
37. Un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{2-[1-(1-ciclopropil-3-benciloxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]etoxietil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-anilinouacilo
 3-{4-[1-(1-{2,4-difluorofenil}-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-{2-hidroxietil}-3-etoxicarbonil-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 3-{4-[1-(1-{4-fluorofenil}-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo
 9-{4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6-fluoro-7-quinolil)-4-piperazinil]butil}-2-(3-etil-4-metilanilino)-6-yodopurina
 y 3-{4-[1-(1-ciclopropil-3-etoxicarbonil-4-oxo-6,8-difluoro-7-quinolil)-3-metil-4-piperazinil]butil}-6-(3-etil-4-metilanilino)uracilo.

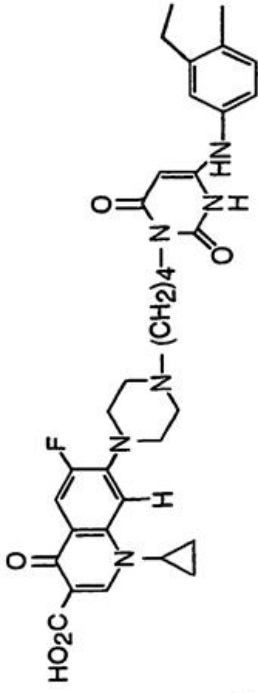


FIG. 1A

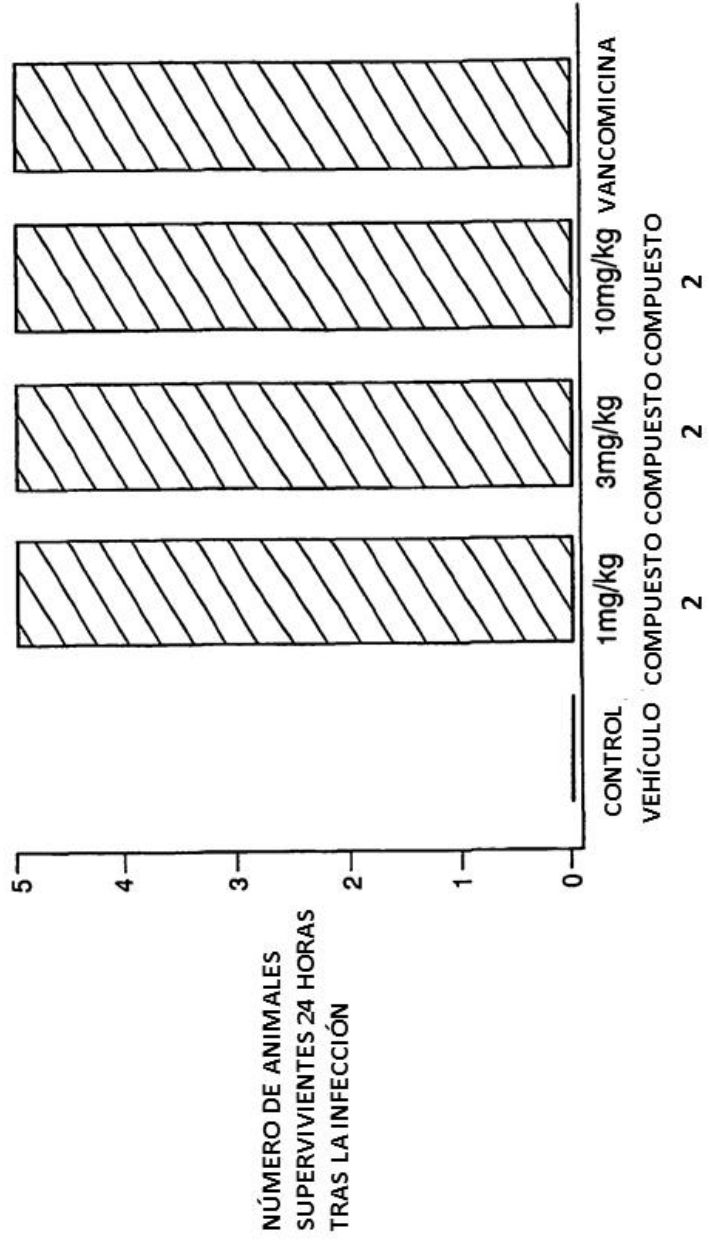


FIG. 1B

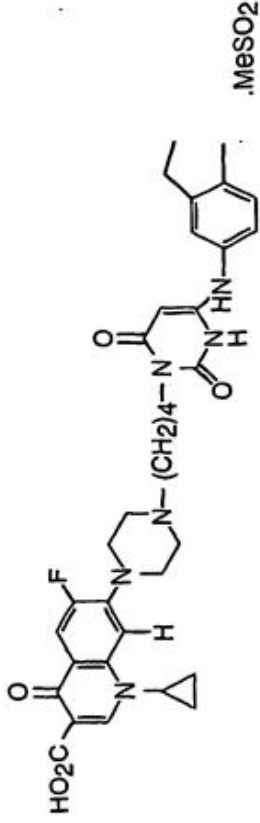


FIG. 2A

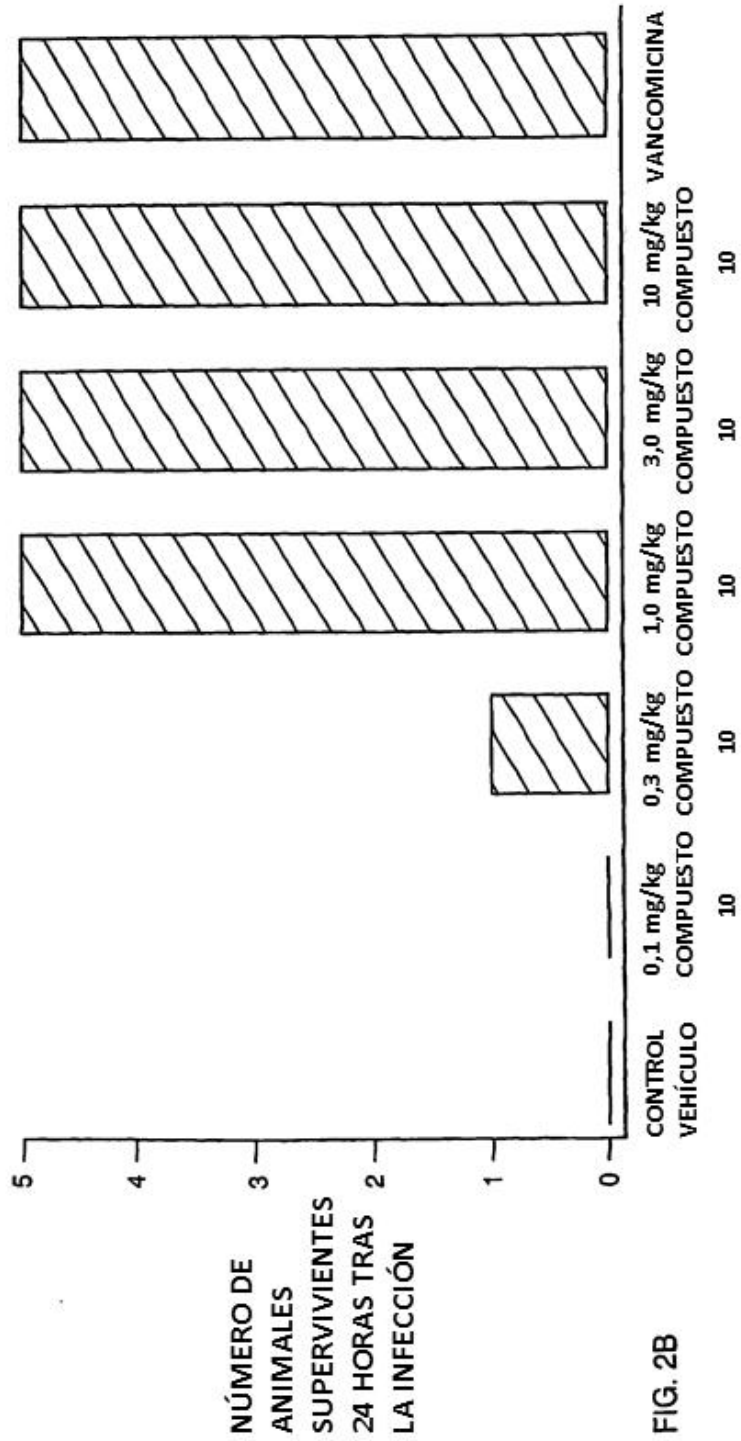
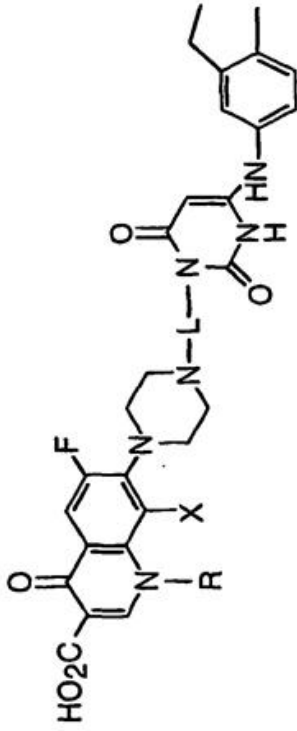


FIG. 2B



COMPUESTO	R	X	L
10	cPr	H	(CH ₂) ₄ .MeSO ₂
4	Et	H	(CH ₂) ₄ .MeSO ₂
5	Et	Cl	(CH ₂) ₄
6	Et	(aza)	(CH ₂) ₄
7	Et	F	(CH ₂) ₄
8	cPr	H	(CH ₂) ₇
12	dFPPh	H	(CH ₂) ₄

FIG. 3A

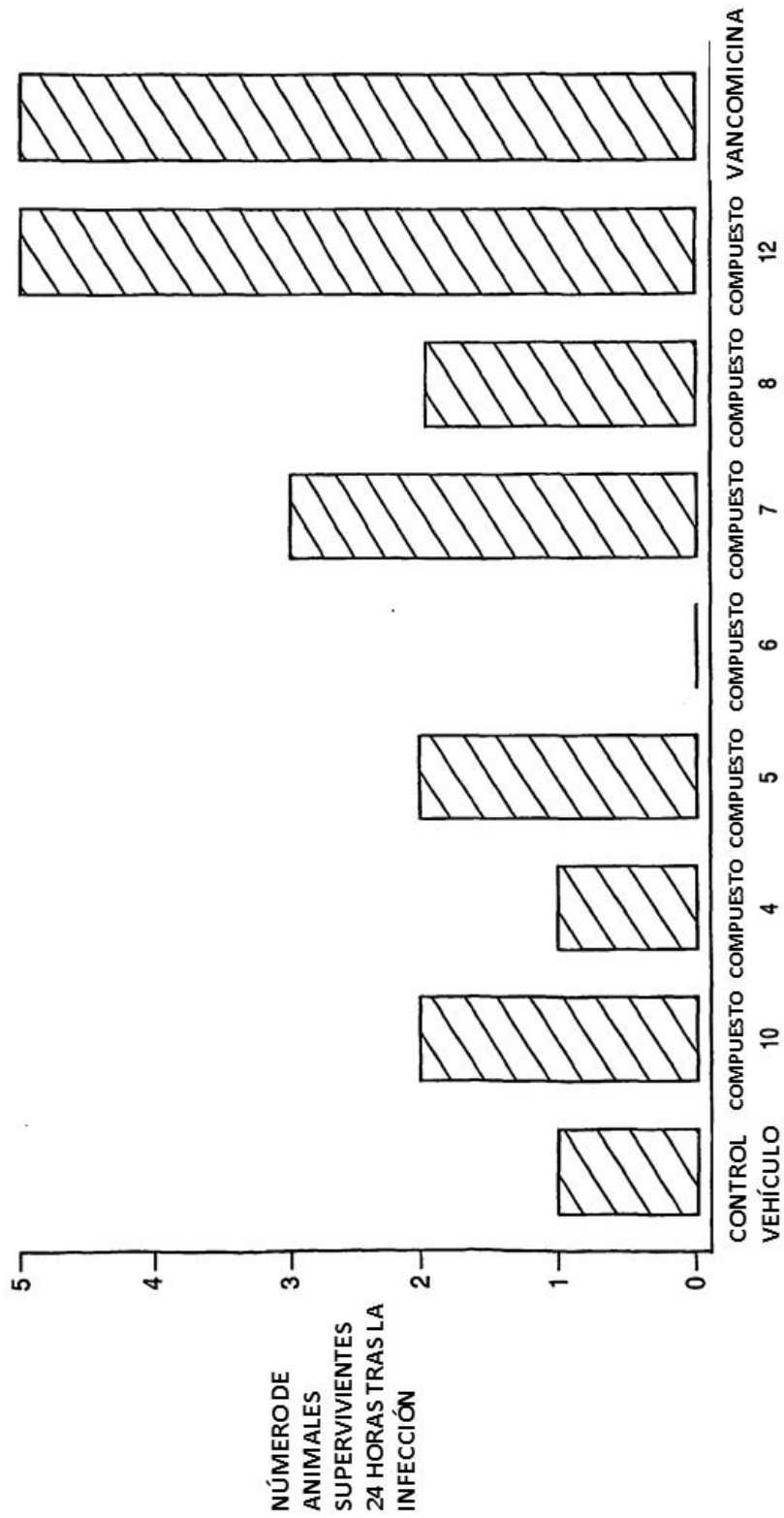


FIG. 3B