

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 736**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2006 E 06763532 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 1901743**

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

30 Prioridad:

08.06.2005 EP 05105023
08.12.2005 US 296918

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ANDRIES, KOENRAAD, JOZEF, LODEWIJK,
MARCEL;
KOUL, ANIL;
GUILLEMONT, JÉRÔME, EMILE, GEORGES;
PASQUIER, ELISABETH, THÉRÈSE, JEANNE y
LANÇOIS, DAVID, FRANCIS, ALAIN

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 452 736 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como agentes antibacterianos

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

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

15 Las consecuencias de la resistencia a los agentes antibióticos son graves. Las infecciones provocadas por microbios resistentes no responden al tratamiento, dando como resultado una enfermedad prolongada y un mayor riesgo de muerte. El fracaso en los tratamientos también conduce a unos periodos de infectividad más largos, que aumentan las cifras de personas infectadas que se mueven en la comunidad, y por lo tanto, la exposición de la población general al riesgo de contraer una infección por una cepa resistente.

20 Los hospitales son un componente crítico del problema mundial de la resistencia antimicrobiana. La combinación de pacientes muy susceptibles, del uso intenso y prolongado de antimicrobianos y las infecciones cruzadas ha dado como resultado infecciones de patógenos bacterianos muy resistentes.

25 La automedicación con antimicrobianos es otro factor importante que contribuye a la resistencia. Los antimicrobianos automedicados pueden ser innecesarios, a menudo están inadecuadamente dosificados o pueden no contener una cantidad adecuada del fármaco activo.

30 El cumplimiento por parte del paciente del tratamiento recomendado es otro problema importante. Los pacientes olvidan tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando comienzan a sentirse mejor o pueden ser incapaces de permitirse uno completo, creando así un entorno ideal para que los microbios se adapten en lugar de ser destruidos.

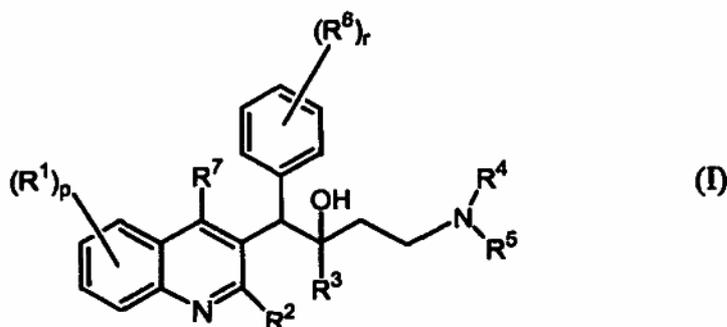
35 Debido a la aparición de resistencias a múltiples antibióticos, los médicos se enfrentan a infecciones para las que no hay una terapia eficaz. La morbilidad, la mortalidad y los costes financieros de dichas infecciones imponen una carga creciente para los sistemas sanitarios de todo el mundo.

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

45 El documento WO 2004/011436 desvela derivados de quinolina sustituida con actividad frente a micobacterias, en particular, frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Un compuesto en particular de estos derivados de quinolina sustituida se describe en Science (2005), 307, 223 - 227.

Ahora se ha averiguado que los derivados de quinolina descritos en el documento WO 2004/011436 también muestran actividad frente a otras bacterias distintas a las micobacterias.

50 Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula



50 una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo o una forma de N-óxido del mismo, en el que:

R¹ es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, Ar o Het;

p es un número entero igual a 1 ó 2;

R² es alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquiloxi C₁₋₆ o alquiltio C₁₋₆;

5

R³ es C₁₋₆ alquilo Ar, Het o Het¹;

R⁴ y R⁵ cada uno independientemente es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo; o

10 R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, unidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolínilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidínilo, piracínilo, triacínilo, morfolínilo y tiomorfolínilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con haloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆,
15 alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o pirimidínilo;

R⁶ es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆; o

20 dos radicales R⁶ vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

r es un número entero igual a 1 ó 2;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, Ar, Het o Het¹;

25

Ar es un homociclo seleccionado de entre el grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, 1,2-dihidro-acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆,
30 alquiloalquilo C₁₋₆ carboxilo C₁₋₆, alquiloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, morfolínilo y mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo;

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de entre el grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidínilo, piracínilo y piridacínilo; cada heterociclo monocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de halo, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o Ar-C(=O)-;

35

Het¹ es un heterociclo bicíclico seleccionado de entre el grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o Ar-C(=O)-.

40

45 La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos en un mamífero, en particular en un mamífero de sangre caliente, más en particular en un ser humano, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al mamífero.

50

Según se ha usado anteriormente en este documento o en lo sucesivo, alquilo C₁₋₆ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

Según se ha usado anteriormente en este documento o en lo sucesivo, el término (=O) forma una fracción carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono.

55

El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo. Según se ha usado anteriormente o en lo sucesivo, polihaloalquilo C₁₋₆ como un grupo o parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₆ mono o polihalosustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En el caso de que haya más de un átomo de halógeno unido a un grupo alquilo en la definición de polihaloalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

60

En la definición de Het o Het¹, o cuando R⁴ y R⁵ se toman conjuntamente, se entiende que incluyen todas las posibles formas isómeras de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1H-pirrolilo y 2H-pirrolilo.

65

Los Ar, Het o Het¹ enumerados en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I) (véase, por

ejemplo, R³) según se ha mencionado anteriormente en este documento o en lo sucesivo, pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier anillo de carbono o heteroátomo según sea apropiado, si no se especifica de otro modo. Por lo tanto, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.

5 Las líneas dibujadas desde los sustituyentes de los sistemas anulares indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos adecuados en el anillo.

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

15 Para su uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden hallar uso, por ejemplo, en la preparación o en la purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, tanto si son farmacéuticamente aceptables como si no, están incluidas en el ámbito de la presente invención.

20 Se entiende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables, según se han mencionado anteriormente en este documento o en lo sucesivo, comprenden las formas de sales de adición ácida no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Estos últimos pueden obtenerse convenientemente mediante el tratamiento de la forma básica con unos ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halhídricos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-
25 1,2,3-propanotricarboxílico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Por el contrario, la forma salina puede ser convertida mediante el tratamiento con un álcali en la forma de base libre.

30 Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden ser convertidos en sus formas de sales de adición de aminas o de metales no tóxicas terapéuticamente activas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Algunas formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, de litio, de sodio, de potasio, de magnesio, las sales de calcio y similares, las sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias, tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la
35 butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede ser convertida mediante el tratamiento con un ácido en la forma de ácido libre.

40 El término sal de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Algunos ejemplos de dichas formas son, por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

45 Se entiende que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I), en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios están oxidados al denominado *N*-óxido.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica para la conversión de un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Algunos peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; algunos peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxoico o ácido bencenocarboxoico halosustituido, por ejemplo ácido 3-
55 clorobencenocarboxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, hidroperóxido de *t*.butilo. Algunos disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, y las mezclas de dichos disolventes.

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

65 El término "formas estereoquímicamente isómeras", según se ha usado anteriormente en este documento o en lo sucesivo, define todas las posibles formas estereoisómeras que los compuestos de fórmula (I), y sus *N*-óxidos, sales de adición o derivados fisiológicamente funcionales puedan poseer. Salvo que se mencione o se indique de otro modo, la designación química de los compuestos representa la mezcla de todas las posibles formas

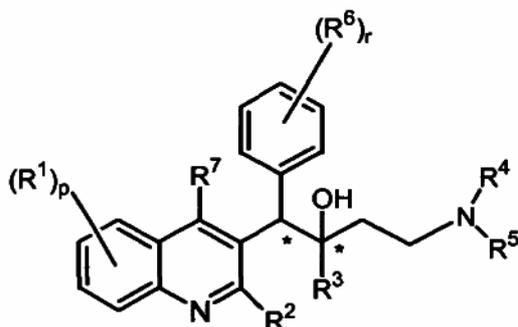
estereoquímicamente isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica.

5 En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes de radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que posean dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho doble enlace.

Las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) pretenden estar obviamente englobadas en el ámbito de esta invención.

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

25 En la siguiente fórmula, los dos átomos de carbono asimétricos de la cadena lateral de los presentes compuestos se indican mediante *.



30 Los estereodescriptores *cis*, *trans*, E, Z, R, S son bien conocidos para una persona experta en la técnica. También se hace referencia a J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 5521 - 5523, que se incorpora al presente documento como referencia.

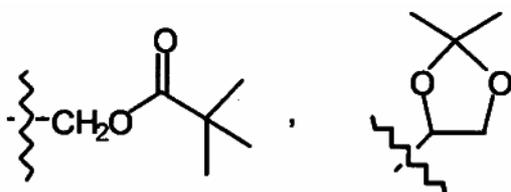
35 Cuando se indica una forma estereoisomera específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente exenta, es decir, asociada con menos del 50 %, preferiblemente con menos del 20 %, más preferiblemente con menos del 10 %, incluso más preferiblemente con menos del 5 %, más preferiblemente con menos del 2 % y lo más preferiblemente con menos del 1 % del (los) otro(s) isómero(s). Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (αS, βR), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (αR, βS).

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser sintetizados en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden ser separados el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas salinas diastereoméricas mediante una reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas son subsiguientemente separadas, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan desde las mismas con un álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica una cromatografía líquida mediante el uso de una fase estacionaria quiral. Dichas formas isómeras estereoquímicamente puras también pueden derivar de las correspondientes formas isómeras estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto será sintetizado mediante unos métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

La invención también comprende compuestos derivados (habitualmente denominados "profármacos") de los

compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención, que son degradados *in vivo* para producir los compuestos de acuerdo con la invención. Los profármacos tienen habitualmente (pero no siempre) una potencia menor en el receptor objetivo que los compuestos a los que son degradados. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene unas propiedades químicas o físicas que hacen su administración difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser únicamente poco soluble, o puede ser poco transportado a través del epitelio de la mucosa, o puede tener una semivida plasmática indeseablemente corta. Un análisis adicional sobre los profármacos puede encontrarse en Stella, V. J. y col., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, páginas 112 - 176, y Drugs, 1985, 29, páginas 455 - 473.

- 10 Las formas de profármacos de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención serán generalmente los compuestos según la fórmula (I), las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, las formas tautómeras de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, con un grupo ácido que está esterificado o amidado. En dichos grupos ácidos esterificados están incluidos los grupos de la fórmula $-\text{COOR}^x$, en la que R^x es un alquilo C_{1-6} , un fenilo, un bencilo o uno de los siguientes grupos:

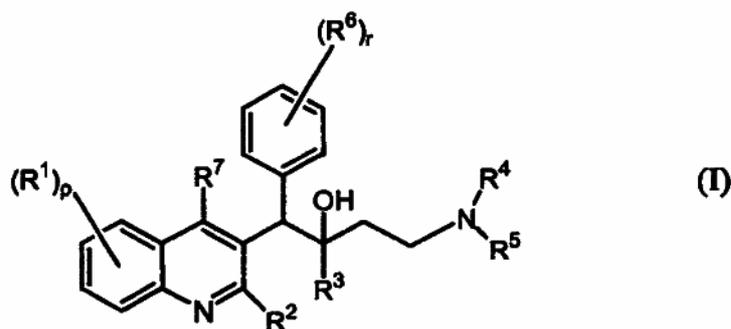


- 20 Algunos grupos amidados incluyen grupos de la fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, en la que R^y es H, alquilo C_{1-6} , fenilo o bencilo y R^z es $-\text{OH}$, H, alquilo C_{1-6} , fenilo o bencilo.

Los compuestos de acuerdo con la invención con un grupo amino puede ser derivatizados con una cetona o un aldehído, tal como formaldehído, para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará en disolución acuosa con una cinética de primer orden.

- 25 Siempre que se use en este documento el término "compuestos de fórmula (I)" se entiende que también incluye sus formas de *N*-óxido, sus sales de adición o sus formas estereoquímicamente isómeras. Son de especial interés los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

- 30 Una primera forma de realización interesante de la presente invención se refiere al uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula



- 35 una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo, en el que:

40 R^1 es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , Ar o Het;

p es un número entero igual a 1 ó 2;

R^2 es alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} o alquiltio C_{1-6} ;

45 R^3 es Ar, Het o Het¹;

R^4 y R^5 cada uno independientemente es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo; o

R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con haloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo;

R⁶ es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆; o

10 dos radicales R⁶ vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

r es un número entero igual a 1 ó 2;

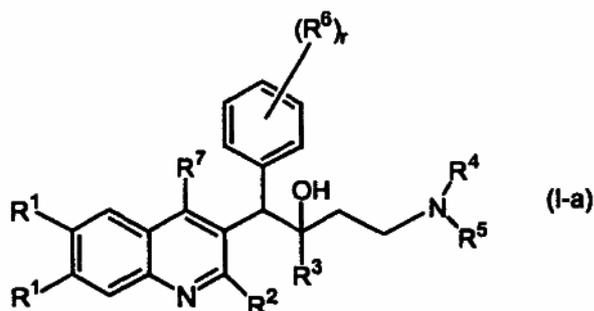
15 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, Ar, Het o Het¹;

Ar es un homociclo seleccionado de entre el grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, C₁₋₆ alquilo, polihaloalquilo C₁₋₆ hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, morfolinilo y mono o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo;

25 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de entre el grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracínilo y piridacínilo; cada heterociclo monocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de halo, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o Ar-C(=O)-;

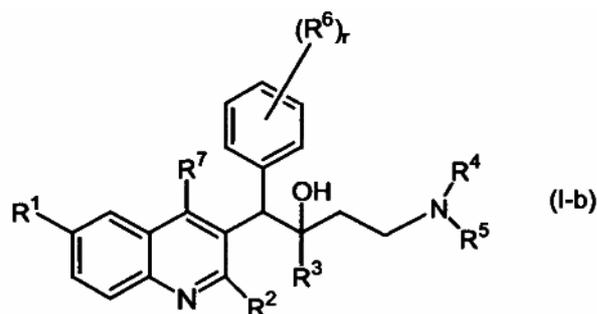
30 Het¹ es un heterociclo bicíclico seleccionado de entre el grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o Ar-C(=O)-.

35 Una segunda forma de realización interesante de la presente invención o cualquier subgrupo de la misma según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, se refiere a un compuesto de fórmula (I-a)



40 una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo o una forma de N-óxido del mismo.

45 Una tercera forma de realización interesante de la presente invención o cualquier subgrupo de la misma según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, se refiere a un compuesto de fórmula (I-b)



una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo o una forma de N-óxido del mismo.

5

Una cuarta forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en los que R^1 representa hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , Ar o Het; preferiblemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , Ar o Het; más preferiblemente hidrógeno, halo, fenilo opcionalmente sustituido o Het; incluso más preferiblemente hidrógeno, halo, fenilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, o piridinilo; aún más preferido hidrógeno, halo o fenilo opcionalmente sustituido; lo más preferido halo, tal como, por ejemplo, bromo o cloro, en particular bromo.

10

Una quinta forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de la misma según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en la que R^1 es halo, polihaloalquilo C_{1-6} , Ar o Het; preferiblemente halo, Ar o Het; más preferiblemente halo, fenilo opcionalmente sustituido, o Het; incluso más preferiblemente halo, fenilo, furanilo opcionalmente sustituido, o piridinilo; lo más preferido halo o fenilo.

15

Una sexta forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en los que R^1 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , Ar o Het, en la que Ar es preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido, incluso más preferiblemente Ar es fenilo, y en la que Het es preferiblemente furanilo opcionalmente sustituido o piridinilo.

20

25

Una séptima forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en los que R^2 es alquiloxi C_{1-6} o alquiltio C_{1-6} , en particular metoxi o metiltio; preferiblemente alquiloxi C_{1-6} ; más preferiblemente metoxi.

30

Una octava forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en los que R^3 es alquilo C_{1-6} , Ar o Het o en la que R^3 es Ar o Het o en la que R^3 es Ar o Het¹; preferiblemente R^3 es Ar; más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido; incluso más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con halo o alquiloxi C_{1-6} , o naftilo opcionalmente sustituido con halo o alquiloxi C_{1-6} ; lo más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo, en particular flúor o naftilo, en particular, 1-naftilo o 2-naftilo.

35

Una novena forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en los que R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o R^4 y R^5 conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halo, polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , amino, mono o di(alquilo C_{1-6})amino, alquiltio C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} alquilo C_{1-6} o pirimidinilo; más preferiblemente R^4 es alquilo C_{1-6} y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o R^4 y R^5 conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halo, polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} , amino, mono o di(alquilo C_{1-6})amino, alquiltio C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} alquilo C_{1-6} o pirimidinilo; incluso más preferiblemente R^4 es alquilo C_{1-6} y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o R^4 y R^5 conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo,

55

5 morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo; lo más preferiblemente R⁴ es alquilo C₁₋₆, en particular metilo o etilo, más en particular metilo, y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en particular metilo o etilo, más en particular metilo.

10 Una décima forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en los que R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo; preferiblemente R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; más preferiblemente R⁴ es alquilo C₁₋₆ y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; lo más preferido R⁴ y R⁵ son alquilo C₁₋₆, en particular metilo o etilo, más en particular metilo.

15 Una decimoprimer forma de realización interesante son los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en la que R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo; preferiblemente R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo; más preferiblemente R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo; incluso más preferiblemente R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo; o R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolidinilo, piracínilo, imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo; lo más preferido R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos forman imidazolilo.

40 Preferiblemente, cuando los sustituyentes del sistema anular R⁴ y R⁵ se toman conjuntamente, se eligen de entre amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ y pirimidinilo; más preferiblemente los sustituyentes se eligen de entre alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ y pirimidinilo; incluso más preferiblemente los sustituyentes se eligen de entre alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo.

45 Una decimosegunda forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en los que R⁶ es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; o dos radicales R⁶ vecinos que pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-; o R⁶ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; o dos radicales R⁶ vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=H-CH=CH-; preferiblemente R⁶ es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; más preferiblemente R⁶ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆; incluso más preferiblemente R⁶ es hidrógeno o halo; lo más preferido R⁶ es hidrógeno.

55 Una decimotercera forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en los que R⁷ es hidrógeno.

60 Una decimocuarta forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante en los que r es un número entero igual a 1.

65 Una decimoquinta forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante en los que p es un número entero igual a 1.

Una decimosexta forma de realización interesante se refiere a los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante con la condición de que cuando un R¹ es alquilo C₁₋₆, entonces p es un número entero igual a 2 y el otro sustituyente R¹ se elige de entre halo, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, Ar o Het.

5 Una decimoséptima forma de realización interesante son los compuestos de fórmula (I) o a cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante en los que el compuesto es distinto a (αs, βR)-6-bromo-α-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi-α-1-naftalenil-β-fenil-3-quinolinetanol, una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable del mismo o una forma de N-óxido del mismo.

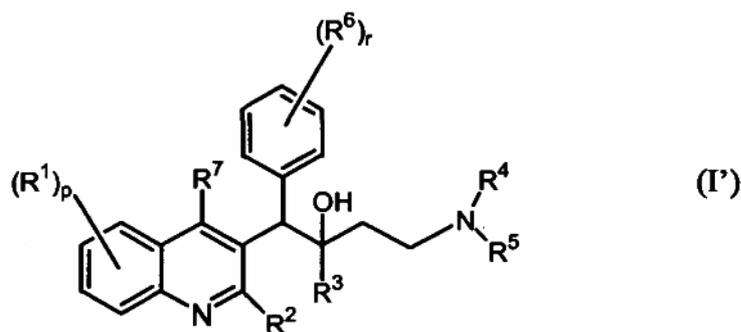
10 Una decimooctava forma de realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (I) o de cualquier subgrupo del mismo según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección por una bacteria grampositiva y/o gramnegativa.

15 Una decimonovena forma de realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (I) o de cualquier subgrupo del mismo según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección por una bacteria grampositiva.

20 Una vigésima forma de realización interesante es el uso de los compuestos de fórmula (I) o de cualquier subgrupo de los mismos según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección por una bacteria gramnegativa.

25 Una vigesimoprimer forma de realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (I) o de cualquier subgrupo del mismo según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, en la que el compuesto de fórmula (I) tiene una CI₉₀ < 15 μl/ml frente a al menos una bacteria, en particular una bacteria grampositiva; preferiblemente una CI₉₀ < 10 μl/ml; más preferiblemente una CI₉₀ < 5 μl/ml; estando determinado del valor de la CI₉₀ según se describe a continuación.

30 Una vigesimosegunda forma de realización interesante se refiere al uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula



40 una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo o una forma de N-óxido del mismo, en la que:

R¹ es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, Ar o Het;

45 p es un número entero igual a 1 ó 2;

R² es alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquiloxi C₁₋₆ o alquiltio C₁₋₆;

50 R³ es alquilo C₁₋₆, Ar, Het o Het¹;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo; o

R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo,

imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo;

5 R⁶ es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆; o

dos radicales R⁶ vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

10 r es un número entero igual a 1 ó 2;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, Ar, Het o Het¹;

15 Ar es un homociclo seleccionado de entre el grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, 1,2-dihidro-acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, carboxilo, alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, morfolinilo y mono o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo;

20 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de entre el grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo y piridacinilo; cada heterociclo monocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o Ar-C(=O)-;

30 Het¹ es un heterociclo bicíclico seleccionado de entre el grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o Ar-C(=O)-;

con la condición de que cuando R³ es Ar, Het o Het¹; entonces R¹ es hidroxialquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆.

35 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I') son compuestos en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, de las siguientes definiciones:

R¹ es halo, en particular bromo; hidroxialquilo C₁₋₆, en particular hidroximetilo; o

40 alquilo C₁₋₆, en particular metoxi;

R² es alquilo C₁₋₆, en particular metoxi;

R³ es alquilo C₁₋₆, fenilo o naftilo;

45 R⁴ y R⁵ son alquilo C₁₋₆;

R⁶ es hidrógeno;

50 R⁷ es hidrógeno;

p es 1;

r es 1.

55 Algunos compuestos interesantes de fórmula (I') son los compuestos K, L, M, N, P y Q.

Algunos compuestos que también son interesantes de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, de las siguientes definiciones:

60 a) R¹ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo, en particular bromo o cloro; hidroxialquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido, en particular fenilo; o Het, en particular furanilo opcionalmente sustituido con hidroxilo alquilo C₁₋₆ o piridilo;

65 b) R² es alquilo C₁₋₆, en particular metoxi o etoxi; alquilo C₁₋₆, en particular metiltio; o alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆;

c) R³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo, en particular flúor o cloro; naftilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo o alquiloxi C₁₋₆; tienilo; piperidinilo sustituido con Ar-C(=O); 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo; benzo[1,3]dioxolilo; o acenaftilo; furanilo; o alquilo C₁₋₆;

5 d) R⁴ y R⁵ cada uno de es independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆; bencilo; o R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre imidazolilo; piracinilo sustituido con alquilo C₁₋₆; piperacinilo sustituido con alquilo C₁₋₆; piperidinilo sustituido con pirimidinilo; piperidinilo; piperidinilo sustituido con dimetilamino; tiomorfolinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; o triazolilo;

10 e) R⁶ es hidrógeno; halo, en particular cloro, flúor o bromo; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ o dos radicales R⁶ vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

f) R⁷ es hidrógeno.

15 Algunos compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos 50, 206, 31, 26, 27, 32, 33, 109, 39, 44, 41, los compuestos A, E y F, una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable de los mismos o una forma de N-óxido de los mismos.

20 Otro grupo de compuestos preferidos son los compuestos definidos en la reivindicación 30, es decir, los compuestos 36, 46, 206, 31, 26, 33, 13, 39, 44, los compuestos A, E, F, R y S, una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable de los mismos o una forma de N-óxido de los mismos.

Otros compuestos preferidos más son el compuesto R y el compuesto S; una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable de los mismos o una forma de N-óxido de los mismos.

25 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, es decir, a los compuestos A hasta I, K hasta Z, A' hasta R', a una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable de los mismos o a una forma de N-óxido de los mismos, en particular a los compuestos K hasta Z, y A' hasta R', una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable del mismo o una forma de N-óxido de los mismos.

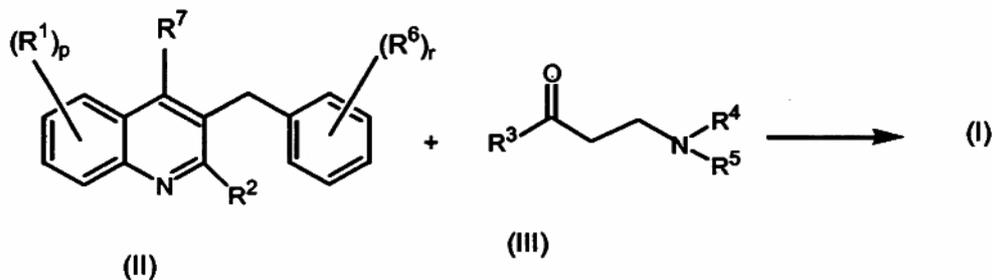
30 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a cualquier subgrupo del mismo según se ha mencionado anteriormente en este documento como una forma de realización interesante, en el que Ar es 1,2-dihidro-acenaftilo.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 2004/011436, que se incorpora al presente documento como referencia.

En general, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser preparados mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por la persona experta.

40 En particular, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) puede ser preparados mediante la reacción de un compuesto intermedio de fórmula (II) con un compuesto intermedio de fórmula (III) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (1):

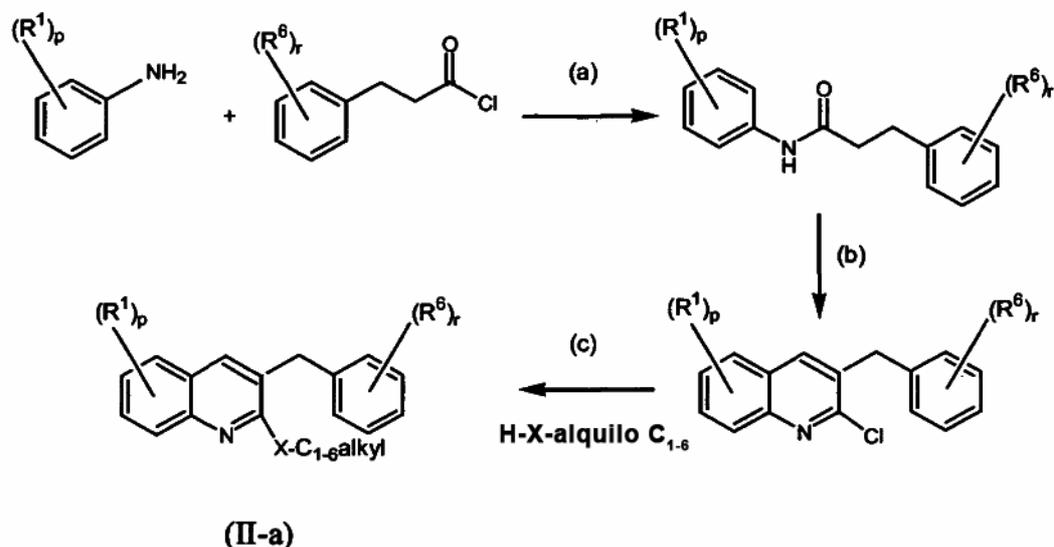
45 Esquema 1



50 usando BuLi en una mezcla de diisopropil amina y tetrahidrofurano, y en el que todas las variables se definen como en la fórmula (I). La agitación puede mejorar la velocidad de la reacción. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura que varía entre -20 y -70 °C.

55 Los materiales de partida y los compuestos intermedios de fórmula (II) y (III) son compuestos que, o bien están disponibles comercialmente, o bien pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (II-a) pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (2):

Esquema 2



5

en el que todas las variables se definen como en la fórmula (I). El esquema de reacción (2) comprende la etapa (a) en la que se hace reaccionar una anilina apropiadamente sustituida con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-fenilpropionilo, cloruro de 3-fluorobenzenopropionilo o cloruro de *p*-clorobenzenopropionilo, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente de reacción inerte adecuado, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En una etapa siguiente (b) el aducto obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con cloruro de fosforilo (POCl_3) en presencia de *N,N*-dimetilformamida (formilación de Vilsmeier-Haack seguida de ciclación). La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En una etapa siguiente (c) se introduce un grupo específico R^2 , en el que R^2 es, por ejemplo, un radical alquilo C_{1-6} o alquiltio C_{1-6} haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con un compuesto H-X-alquilo C_{1-6} en el que X es S u O.

10

15

20

Es evidente que en la reacción anterior y en las siguientes, los productos de la reacción pueden ser aislados a partir del medio de reacción y, si fuera necesario, purificados adicionalmente de acuerdo con las metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es adicionalmente evidente que los productos de la reacción que existen en más de una forma enantiomérica pueden ser aislados a partir de su mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como una HPLC preparativa. Típicamente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser separados en sus formas isómeras.

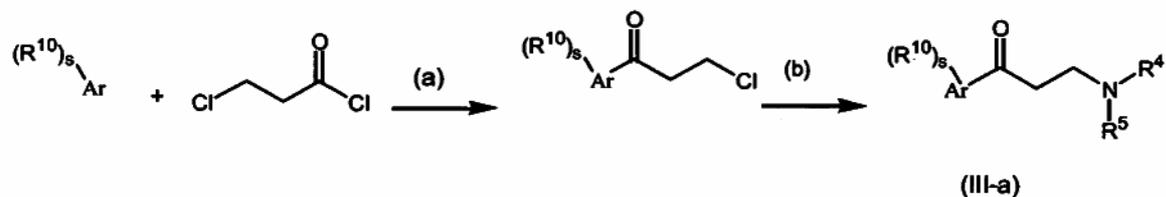
25

30

Los compuestos intermedios de fórmula (III) son compuestos que o bien están disponibles comercialmente o bien pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (III-a) en los que R^3 es Ar sustituido con *s* sustituyentes R^{10} , en los que cada R^{10} se elige independientemente de entre el grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , carboxilo, alquilo C_{1-6} , carboxilo, alquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, morfolinilo y mono o di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo y *s* es un número entero igual a cero, 1, 2 ó 3, pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (3):

Esquema 3

35



El esquema de reacción (3) comprende la etapa (a) en la que un Ar apropiadamente sustituido, en particular un fenilo apropiadamente sustituido, se hace reaccionar mediante una reacción de Friedel-Craft con un cloruro de acilo

apropiado tal como cloruro de 3-cloropropionilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como, por ejemplo, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ o $ZnCl_2$ y un disolvente de reacción inerte adecuado, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En una siguiente etapa (b) se introduce un grupo amino ($-NR^4R^5$) haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (a) con HNR^4R^5 .

En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse como patógenos grampositivos o gramnegativos. Los compuestos antibióticos con actividad frente a ambos patógenos grampositivos y gramnegativos son contemplados generalmente como poseedores de un amplio espectro de actividad. Los compuestos de la presente invención son contemplados como activos frente a patógenos bacterianos grampositivos y/o gramnegativos, en particular, frente a patógenos bacterianos grampositivos. En particular, los presentes compuestos son activos frente a al menos una bacteria grampositiva, preferiblemente frente a varias bacterias grampositivas, más preferiblemente frente a una o más bacterias grampositivas y/o una o más bacterias gramnegativas.

Los presentes compuestos tienen actividad bactericida o bacteriostática.

Algunos ejemplos de bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias incluyen estafilococos, por ejemplo *S. aureus*; enterococos, por ejemplo *E. faecalis*; estreptococos, por ejemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; bacilos, por ejemplo *Bacillus subtilis*; Listeria, por ejemplo *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, por ejemplo *H. influenza*; Moraxella, por ejemplo *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*; y Escherichia, por ejemplo *E. coli*. Los patógenos grampositivos, por ejemplo, estafilococos, enterococos y estreptococos, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son tanto difíciles de tratar como difíciles de erradicar de, por ejemplo, un entorno hospitalario, una vez establecidas. Algunos ejemplos de dichas cepas son *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistente a la meticilina, estafilococos negativos para coagulasa resistentes a la meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y *Enterococcus faecium* con resistencias múltiples.

Los compuestos de la presente invención también muestran actividad frente a cepas bacterianas resistentes.

Los compuestos de la presente invención son especialmente activos frente a *Staphylococcus aureus*, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistentes tales como, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* (MRSA) y *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la meticilina.

En particular, los compuestos de la presente invención son activos sobre aquellas bacterias cuya viabilidad depende del adecuado funcionamiento de la sintasa de ATP F1F0. Sin estar ligados a ninguna teoría, se enseña que la actividad de los presentes compuestos se basa en la inhibición de la sintasa de ATP F1F0, en particular, en la inhibición del complejo F0 de la sintasa de ATP F1F0, más en particular, en la inhibición de la subunidad c del complejo F0 de la sintasa de ATP F1F0, dando lugar a la destrucción de las bacterias por un agotamiento de los niveles celulares de ATP en la bacteria.

Siempre que se haya usado anteriormente o en lo sucesivo, que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana, significa que los compuestos pueden tratar una infección por una o más cepas bacterianas.

Siempre que se haya usado anteriormente o en lo sucesivo, que la infección bacteriana es distinta a una infección por micobacterias, significa que la infección bacteriana es distinta a una infección por una o más cepas de micobacterias.

La dosis exacta y la frecuencia de administración de los presentes compuestos dependen del compuesto en particular de fórmula (I) usado, de la dolencia en particular que se va a tratar, de la gravedad de la dolencia que se va a tratar, de la edad, el peso, el género, la dieta, el momento de la administración y el estado físico general del paciente en particular, del modo de administración así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que una cantidad diaria eficaz puede ser disminuida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la actual invención.

El compuesto de la presente invención puede ser administrado en una forma farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos y las composiciones que comprenden los compuestos pueden ser administrados mediante vías tales como por vía tópica, local o sistémica. La aplicación sistémica incluye cualquier método de introducción del compuesto en los tejidos corporales, por ejemplo, una administración intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, rectal y oral. La dosis específica del antibacteriano que se va a administrar, así como la duración del tratamiento, pueden ser ajustadas según sea necesario.

Las infecciones bacterianas que pueden ser tratadas mediante los presentes compuestos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral, tales como

- 5 infecciones de los dientes, las encías y la mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones óseas y articulares, infecciones cutáneas y de estructuras cutáneas, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana en cirugía y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica o pacientes con trasplantes de órganos.
- 10 Dado el hecho de que los compuestos de fórmula (I) son activos frente a bacterias grampositivas y/o gramnegativas, los presentes compuestos pueden combinarse con otros agentes antibacterianos con objeto de combatir eficazmente las infecciones bacterianas.
- 15 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean otros agentes antimicobacterianos.
- 20 La presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean distintos a agentes antimicobacterianos, para su uso como una medicina.
- 25 Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, siempre que el uno o más de otros agentes antibacteriano sean distintos a agentes antimicobacterianos, también está comprendida por la presente invención.
- 30 La presente invención también se refiere al uso de una combinación o una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para el tratamiento de una infección bacteriana, en particular de una infección bacteriana distinta a una infección micobacteriana.
- 35 La presente composición farmacéutica puede tener varias formas farmacéuticas con el propósito de su administración. Como composiciones apropiadas pueden mencionarse todas las composiciones empleadas habitualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de los compuestos en particular, opcionalmente en forma de sales de adición, como el principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tener gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en formas de dosificación unitarias adecuadas, en particular, para la administración por vía oral o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria oral más ventajosas en el caso de que se empleen obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en una gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución glucosada o una mezcla de disolución salina y glucosada. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse los apropiados portadores líquidos, agentes de suspensión y similares. También están incluidas las preparaciones en forma sólida, que están previstas para ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida.
- 40 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente entre el 0,05 y el 99 % en peso, más preferiblemente entre el 0,1 y el 70 % en peso de los principios activos, y del 1 al 99,95 % en peso, más preferiblemente del 30 al 99,9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en la composición total.
- 45 Las proporciones ponderales entre el compuesto de fórmula (I) y (b) el (los) demás agente(s) antibacteriano(s), cuando se administran como una combinación, pueden ser determinadas por la persona experta en la técnica. Dicha proporción y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto en particular de fórmula (I) y del (los) demás agente(s) antibacteriano(s) usado(s), de la dolencia en particular que se va a tratar, de la gravedad de la dolencia que se va a tratar, de la edad, el peso, el género, la dieta, el momento de la administración y el estado físico general del paciente en particular, del modo de administración así como de otra medicación que pudiera estar tomando el individuo, como bien saben los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede ser disminuida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la actual invención.
- 50 Los compuestos de fórmula (I) y los uno o más de otros agentes antibacterianos pueden combinarse en una única preparación o pueden ser formulados en preparaciones individuales, de forma que puedan ser administradas

simultáneamente, separadamente o secuencialmente. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un producto o a un kit que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de otros agentes antibacterianos sean distintos a agentes antimicobacterianos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosificación unitaria, según se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, bolsitas de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables, y similares, y múltiples segregados de las mismas.

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

Los otros agentes antibacterianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (I) son agentes antibacterianos conocidos en la técnica. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo β -lactámico tales como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemas, ácidos clavulánicos, penemas, carbapenemas, nocardinas, monobactamas; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglucósidos; nucleósidos tales como *N*-nucleósidos, C-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blastidina S; macrólidos tales como macrólidos con anillos de 12 miembros, macrólidos con anillos de 14 miembros, macrólidos con anillos de 16 miembros; ansamicinas; péptidos tales como bleomicinas, gramidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos de anillo grande que contienen enlaces de lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracidoinas, mikamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarkomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enediinas.

Algunos antibióticos específicos que pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (I) son, por ejemplo, bencilpenicilina (potásica, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potásica), feneticilina potásica, propicilina, carbenicilina (disódica, fenilsódica, indanilsódica), sulbenicilina, ticarcilina disódica, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactama sódica, clorhidrato de talampicilina, clorhidrato de bacampicilina, pivmecillinama, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxilo, cefradina, cefroxadina, cefapirina sódica, cefalotina sódica, cefacetil sódico, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona sódica, cefamandol, clorhidrato de vefotiam, cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, clorhidrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxone sódica, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetan, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, clorhidrato de clortetraciclina, desmetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, clorhidrato de daunorrubicina, doxorrubicina, aclarubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomomicina, dihidroestreptomomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, clorhidrato de espectinomomicina, sulfato de astromicina, validamicina, kasugamicina, polioxina, blastidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracétiloleandomicina, kitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, metansulfonato sódico de colistina, enramicina, mikamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, palmitato de clindamicina, clorhidrato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

Parte experimental

Para algunos compuestos, la configuración de estereoquímica absoluta del (los) átomo(s) de carbono estereogénico(s) de los mismos no fue confirmada experimentalmente. En esos casos, la forma estereoquímicamente isómera que se aisló en primer lugar se designó como "A" y la segunda como "B", sin ninguna referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas y isómeras "A" y "B" pueden ser caracterizadas inequívocamente para una persona experta en la técnica, mediante el uso de métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción por rayos X.

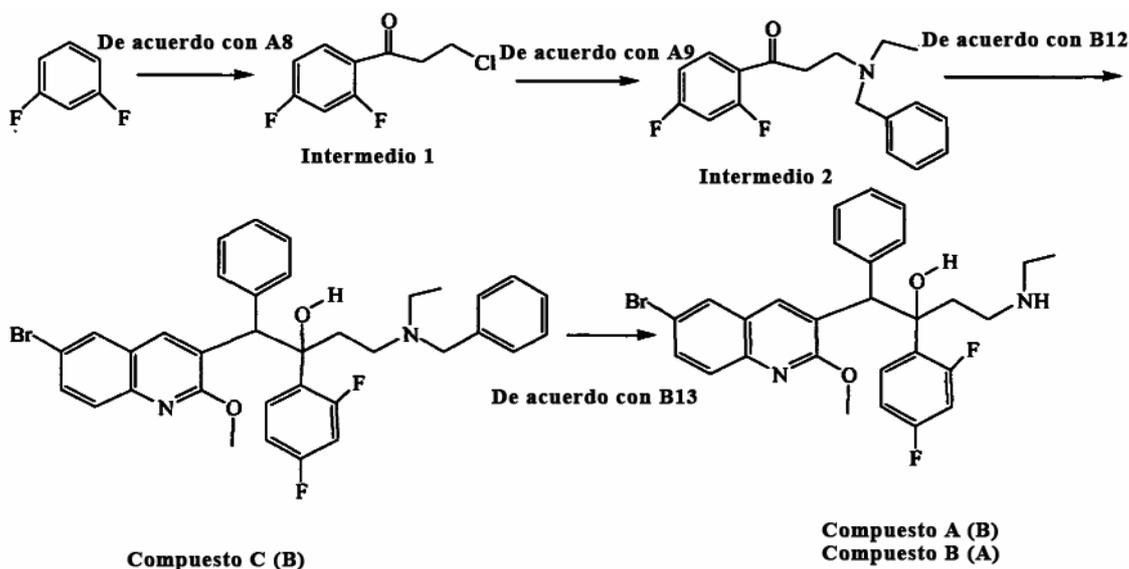
En el caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisómeras, pueden ser adicionalmente separadas, mediante lo que sus respectivas primeras fracciones aisladas se designan "A1" con respecto a "B1" y la segunda como "A2" con respecto a "B2", sin ninguna referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isómeras "A1, A2" y "B1, B2" pueden ser caracterizadas inequívocamente para una persona experta en la técnica, mediante el uso de métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción por rayos X.

En cualquier momento anteriormente en este documento o en lo sucesivo, cuando un compuesto se designa como "A" o "B", esto significa que el compuesto es una mezcla de dos enantiómeros. En cualquier momento anteriormente en este documento o en lo sucesivo, cuando un compuesto se designa como "A1", "A2", "B1" o "B2", esto significa que el compuesto es un enantiómero.

Los presentes compuestos, que también se describen en el documento WO 2004/01143, portan el mismo número de compuesto que en el documento WO 2004/011436. Los números de Ejemplo de las siguientes Tablas se refieren a los números de Ejemplo del documento WO 2004/011436, que se indican de acuerdo con el procedimiento con el que se prepararon los compuestos.

Los compuestos adicionales se indican mediante letras.

Se prepararon los Compuestos A, B y C de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2004/011436. El siguiente esquema indica la vía de síntesis de los compuestos A, B y C. Los números de Ejemplo A8, A9, B12 y B13 se corresponden con los procedimientos del documento WO 2004/011436.



El presente intermedio 1 se preparó de la misma forma que el intermedio 12 del documento WO 2004/011436, es decir, de acuerdo con el Ejemplo A8 del documento WO 2004/011436, pero partiendo de 1,3-difluorobenceno. Rendimiento: 57 % del presente intermedio 1.

El presente intermedio 2 se preparó de la misma forma que el intermedio 14 del documento WO 2004/011436, es decir, de acuerdo con el Ejemplo A9 del documento WO 2004/011436, pero partiendo del presente intermedio 1 y haciéndolo reaccionar con N-etilbenzilamina. Rendimiento: 88 % del presente intermedio 2.

El Compuesto C se preparó como sigue:

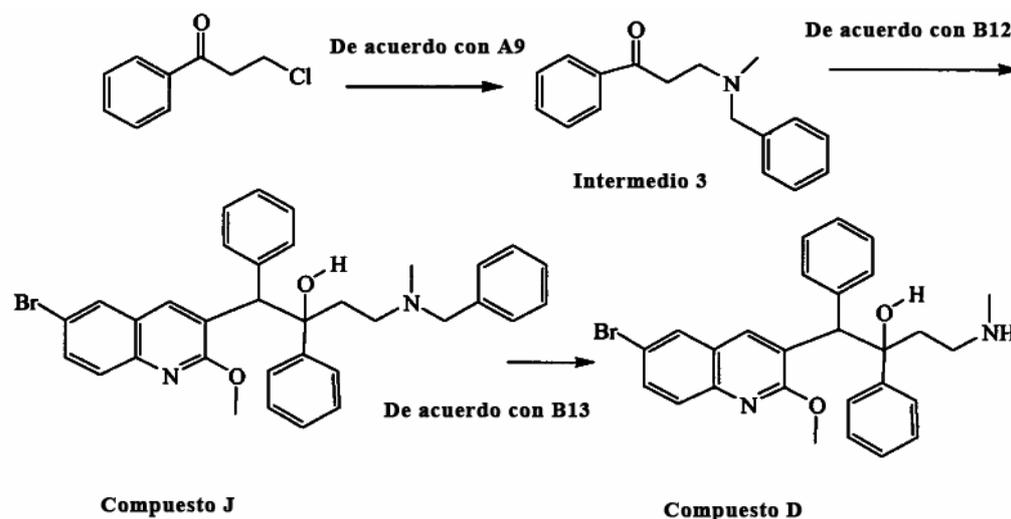
El presente intermedio 2 se hizo reaccionar con el compuesto intermedio 3 del documento WO 2004/011436 de la misma forma a la descrita en el Ejemplo B12 del documento WO 2004/011436. El residuo (5,4 g) obtenido de acuerdo con el procedimiento de B12, que es una mezcla de diastereoisómeros, se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 / Ciclohexano: 60 / 40). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. La segunda fracción se cristalizó en diisopropil éter produciendo 0,83 g del compuesto C (diastereoisómero B) (Rendimiento: 13 %).

Los Compuestos A y B se prepararon como sigue:

El residuo obtenido en la síntesis de compuesto C se hizo reaccionar con cloroformato de 1-cloroetilo de la misma forma a la descrita en el Ejemplo B 13 del documento WO 2004/011436. El residuo (1,7 g) obtenido de acuerdo con

el procedimiento del Ejemplo B13, que es una mezcla de diastereoisómeros, se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH; 98 / 2 / 0,1). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Las fracciones se cristalizaron por separado en diisopropil éter, produciendo 0,31 g del compuesto B (diastereoisómero A) (Rendimiento: 27 %) y 0,52 g del compuesto A (diastereoisómero B) (Rendimiento: 45 %).

El Compuesto D se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2004/011436. El siguiente esquema indica la vía de síntesis del compuesto D. Los números de Ejemplo A9, B12 y B13 se corresponden con los procedimientos del documento WO 2004/011436.



El presente intermedio 3 se preparó de la misma forma que el intermedio 14 del documento WO 2004/011436, es decir, de acuerdo con el Ejemplo A9 del documento WO 2004/011436, pero partiendo de 3-cloropropiopenona. Rendimiento: 98 % del presente intermedio 3.

El Compuesto J se preparó como sigue:

El presente intermedio 3 se hizo reaccionar con el compuesto intermedio 3 del documento WO 2004/011436 de la misma forma a la descrita en el Ejemplo B12 del documento WO 2004/011436. El residuo obtenido (4,9 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂). Se recogió una fracción y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,43 g del compuesto J, que es una mezcla de diastereoisómeros.

El Compuesto D se preparó como sigue:

Se hizo reaccionar el compuesto J con formiato de 1-cloroetilo de la misma forma a la descrita en el Ejemplo B13 del documento WO 2004/011436. El residuo (1,2 g) obtenido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo B13 se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH; 95 / 5 / 0,5). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. La segunda fracción se cristalizó en diisopropil éter, produciendo 0,08 g del compuesto D (diastereoisómero B) (Rendimiento: 10 %).

Los Compuestos E y F se prepararon mediante la separación del compuesto 4 (diastereoisómero B) del documento WO 2004/011436 en sus enantiómeros mediante siguiente procedimiento:

Se separó el compuesto final 4 del documento WO 2004/011436 (2,5 g) se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano / etanol 99,95 / 0,05; columna: CHIRACEL OD). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. Rendimiento: 0,5 g del compuesto E (enantiómero B1) (p. f. 180 °C) y 0,12 g del compuesto F (enantiómero B2) (p. f. 175 °C).

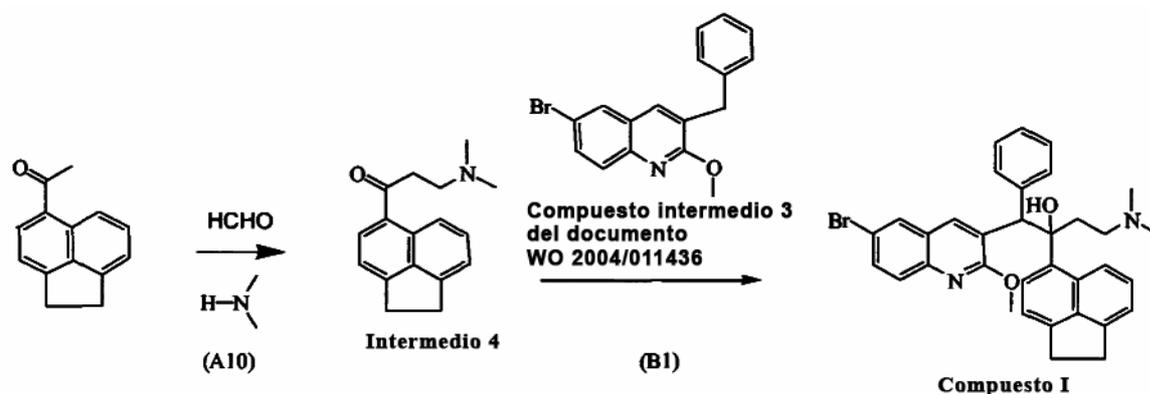
El Compuesto G se preparó como sigue:

Una mezcla del compuesto 115 del documento WO 2004/011436 (preparada de acuerdo con B15 del documento WO 2004/011436) (0,00028 mol), ácido piridin-3-borónico, éster cíclico de 1,3-propanodiol (0,00055 mol), Pd[P(Ph₃)₄] (0,00003 mol) y Na₂CO₃ 2 M (0,0011 mol) en dimetoxietano (4 ml) se agitó a 90 °C durante 1,5 horas, después se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / CH₃OH 95 / 5; 5 µm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,09 g de compuesto G (60 %) (p. f. 201 °C).

El Compuesto H se preparó como sigue:

Una mezcla del compuesto 15 del documento WO 2004/011436 (preparada de acuerdo con B7 del documento WO 2004/011436) (0,0009 mol), ácido 2-furanborónico (0,0018 mol), Pd[P(Ph₃)₄] (0,00009 mol) y Na₂CO₃ 2 M (0,0036 mol) en dimetoxietano (10 ml) se agitó a 90 °C durante 6 horas, después se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,57 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 99 / 1 / 0,1; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 0,23 g de residuo. Esta fracción se cristalizó en diisopropil éter / acetonitrilo. El precipitado se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,071 g del compuesto H (15 %) (p. f. 215 °C).

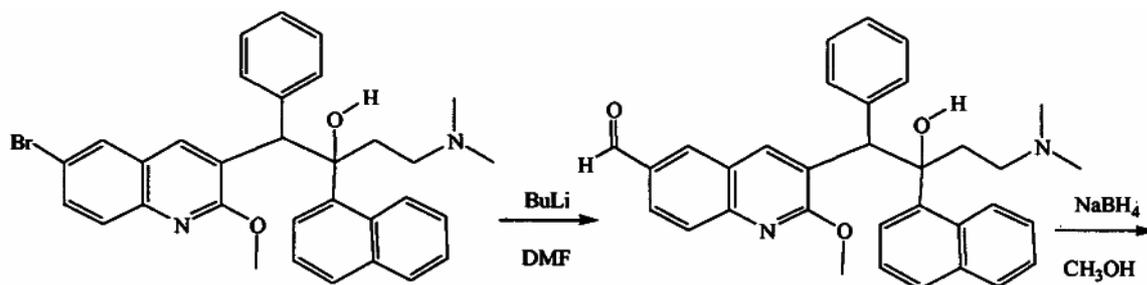
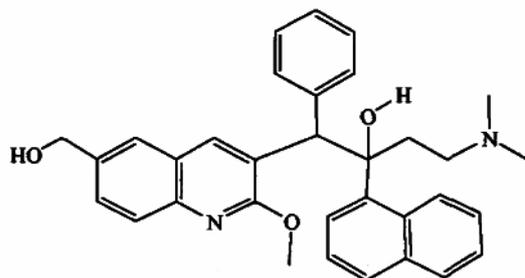
El Compuesto I se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2004/011436. El siguiente esquema indica la vía de síntesis del compuesto I. Los números de Ejemplo A10 y B1 se corresponden con los procedimientos del documento WO 2004/011436.



Se agitó una mezcla del comercialmente disponible 5-acetil-1,2-dihidroacenaftileno (0,0407 mol) y dimetilamina clorhidrato (0,0858 mol) en paraformaldehído (37 % en agua, 4 ml), HCl / PrOH (1 ml) y etanol (100 ml) y se puso a reflujo durante 48 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en H₂O / HCl 3 N / CH₂Cl₂. La capa acuosa se basificó y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 95 / 5 / 0,2; 15 - 40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 4,9 g del intermedio 4 (48 %).

Se añadió gota a gota n-BuLi 1,6 M (0,0102 mol) a -20 °C a una disolución de diisopropilamina (0,0091 mol) en tetrahidrofurano (15 ml) bajo un flujo de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, después se enfrió hasta -70 °C. Se añadió gota a gota una disolución del intermedio compuesto 3 del documento WO 2004/011436 (0,0091 mol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas. Se añadió gota a gota una disolución del presente intermedio 4 (0,01 mol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas, se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (6,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 99 / 1 / 0,2; 15 - 40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,96 g de F1, 0,72 g de F2. F1 se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,87 g de compuesto I (17 %).

Los Compuestos Q y P se prepararon de acuerdo con la vía de síntesis mostrada a continuación.

**Compuesto 14 (A) del documento WO2004/011436****Compuesto 15 (B) del documento WO2004/011436****Intermedio 5 (A)****Intermedio 6 (B)****Compuesto Q (A)****Compuesto P (B)**

El Compuesto Q se sintetizó como sigue:

- 5 Se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M en hexano, 14,1 ml, 0,0225 mol) a -70 °C bajo flujo de nitrógeno a una disolución de compuesto 14 del documento WO 2004/011436 (preparado de acuerdo con B7 del documento WO 2004/011436) (5,0 g, 9,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos a -70 °C y después se añadió *N,N*-dimetilformamida (5,5 ml, 0,072 mol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -70 °C. Entonces se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en diisopropil éter y CH₃OH. Rendimiento: 1,7 g del intermedio 5 (A) (38 %). El intermedio 6 se preparó a partir del compuesto 15 de acuerdo con el mismo procedimiento al descrito para el intermedio 5.

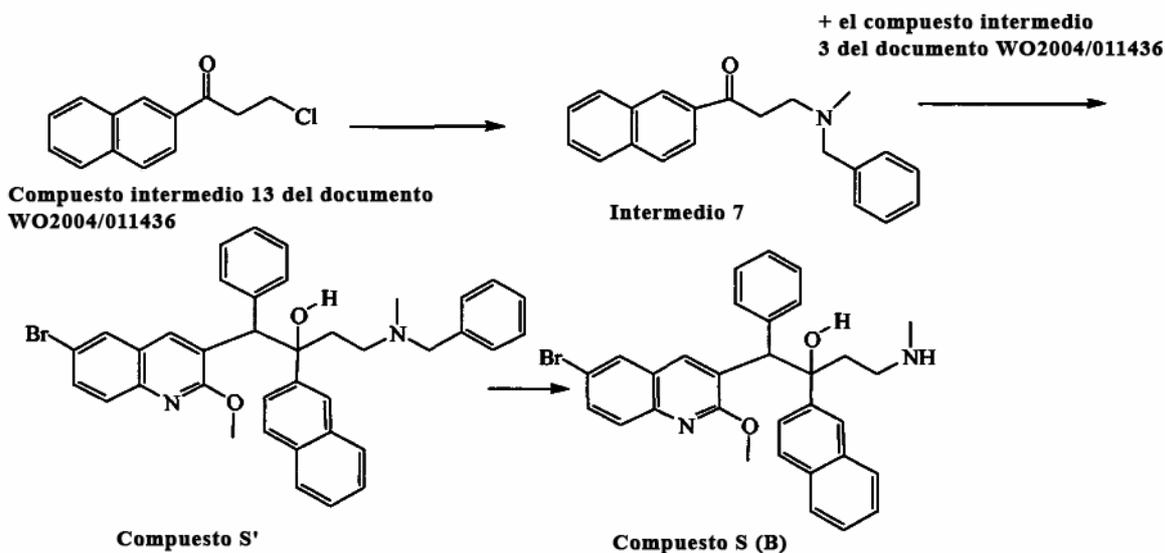
- 15 Se añadió borhidruro sódico (7,6 mg, 0,2 mmol) a 0 °C a una disolución del presente intermedio 5 (0,1 g, 0,2 mmol) en CH₃OH (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C, se hidrolizó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0,09 g) se cristalizó en CH₃OH. Rendimiento: compuesto Q (A) (15 %; p. f.: 187 °C).

- 20 El Compuesto P (B) (196 °C) se sintetizó a partir del presente intermedio 6 de acuerdo con el mismo procedimiento al descrito para el compuesto Q.

El Compuesto R se preparó a partir del compuesto 56 como sigue:

- 25 El Compuesto 56 (0,0016 mol) se purificó mediante cromatografía en columna en Chiralpak AD (eluyente: etanol al 100 %). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. La segunda fracción era el compuesto R. Rendimiento: 0,397 g.

El Compuesto S se preparó como sigue:



5 Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 13 del documento WO 2004/011436 (0,016 mol), N-bencilmetil amina (0,016 mol) y K_2CO_3 (0,0176 mol) en acetonitrilo (50 ml) a 80 °C durante 4 horas, después se llevó hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 4,85 g del presente intermedio 7.

10 Se añadió gota a gota $nBuLi$ 1,6 M en hexano (0,0159 mol) a -20 °C bajo un flujo de N_2 a una disolución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0159 mol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos, después se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una disolución del intermedio compuesto 3 del documento WO2004/011436 (0,0132 mol) en tetrahidrofurano (45 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una disolución del presente intermedio 7 (0,0159 mol) en tetrahidrofurano (45 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas, después se vertió en hielo a -30 °C y se extrajo con EtOAc.

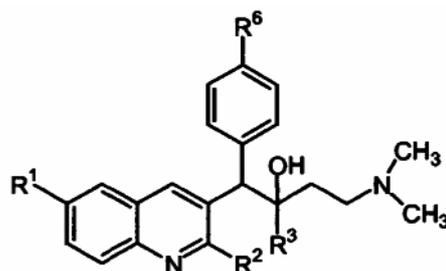
15 La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 100 después ciclohexano / EtOAc 90 / 10; 15 - 40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. La segunda fracción produjo 3,3 g del compuesto S'.

20 Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,0048 ml) a temperatura ambiente a una disolución del compuesto S' (0,0048mol) en diclorometano (34,5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora, después se llevó hasta la temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Se añadió metanol (34,5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos, después se llevó hasta la temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo (2,9 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH :96 / 4 / 0,1; 15 - 40 μm).
25 Se recogieron cuatro fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,11 g de F1; 0,13 g de F2; 0,12 g de F3 y 0,17 g de F4. F1, F2 y F3 se purificaron mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH :98 / 2 / 0,1; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,113 g de F1 y 0,13 g de F2. Ambas fracciones fueron cristalizadas en diisopropil éter/éter dietílico. El precipitado se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,05 g de F1 (el diastereoisómero A) y 0,12 g del compuesto S (B) (198
30 °C).

Los Compuestos K hasta O, R hasta Z, A' hasta R' se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2004/011436. En las siguientes Tablas, los números de Ejemplo proporcionados para dichos compuestos se refieren a los correspondientes números de Ejemplo del documento WO 2004/011436 indicando el
35 procedimiento según el cual se prepararon los compuestos.

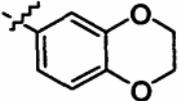
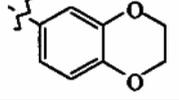
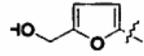
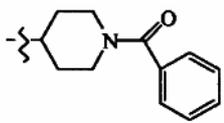
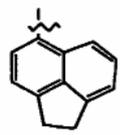
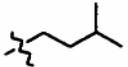
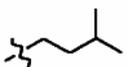
Las Tablas 1 hasta 5 recogen los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

Tabla 1:



Nº de comp.	Nº de ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Estereoquímica y puntos de fusión
41	B1	H	OCH ₃	fenilo	H	(B); 160 °C
206	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	F	(B); 213 °C
31	B1	Cl	OCH ₃	fenilo	H	(B); 181 °C
26	B1	fenilo	OCH ₃	fenilo	H	(A); 174 °C
27	B1	fenilo	OCH ₃	fenilo	H	(B); 192 °C
32	B1	Br	SCH ₃	fenilo	H	(A); 208 °C
33	B1	Br	SCH ₃	fenilo	H	(B); 196 °C
109	B9	Br	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A2), 156 °C
39	B9	Br	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(B); 207 °C
36	B1	Br	OCH ₃	fenilo	Cl	(A); 197 °C
14	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 210 °C
15	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 244 °C
46	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	H	(B); 162 °C
4	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(B); 190 °C
174	B9		OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A), 159 °C
24	B1	Br	OCH ₃	3-tienilo	H	(A); 162 °C
5	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	fenilo	H	(A), 162 °C
38	B9	Br	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A), 198 °C
69	B1	Br	OCH ₃	2-fluorofenilo	H	(A), aceite
70	B1	Br	OCH ₃	2-fluorofenilo	H	(B); aceite
16	B1	Br	OCH ₃	4-clorofenilo	H	(A); 200 °C
17	B1	Br	OCH ₃	4-clorofenilo	H	(B), 190 °C
67	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorofenilo	H	(A), 60 °C
116	B15	Br	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	H	(B), 224 °C
159	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorofenilo	H	(A1); 208 °C
160	B8	Br	OCH ₃	2,5-difluorofenilo	H	(A2); 167 °C
113	B14	Br	OCH ₃	2,3-difluorofenilo	H	(A); 128 °C
196	B15	Br	OCH ₃	3,4-difluorofenilo	H	(B); 184 °C
76	B1	Br	OCH ₃		H	(B); 130 °C

ES 2 452 736 T3

84	B1	fenilo	OCH ₃	1-naftilo	H	(A), 248 °C
45	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	H	(A), 262 °C
77	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 202 °C
78	B1	Br	OCH ₃		H	(B), 202 °C
165	B9	Br		3-fluorofenilo	H	(B); aceite
72	B1	Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	(B); 178 °C
212	B7		OCH ₃	1-naftilo	H	(B), 220 °C
163	B7	Br	OCH ₃	6-metoxi-2-naftilo	H	(B); 206 °C
73	B1	Br	OCH ₃	1-naftilo	Cl	(B); 174 °C
201	B1	Br	OCH ₃		H	(A), 214 °C
30	B1	Cl	OCH ₃	fenilo	H	(A); 170 °C
21	B1	Br	OCH ₃	2-tienilo	H	(B); 176 °C
25	B1	Br	OCH ₃	3-tienilo	H	(B); 160 °C
20	B1	Br	OCH ₃	2-tienilo	H	96 °C
6	B2	Br	OCH ₂ CH ₃	fenilo	H	(B); 74 °C
108	B9	Br	OCH ₃	3-fluorofenilo	H	(A1); 160 °C
37	B1	Br	OCH ₃	fenilo	C1	(B); 221 °C
13	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	H	(A2); (1S,2R) 120 °C
130	B7	Br	OCH ₃	5-bromo-2-naftilo	H	(B), 220 °C
G		3-piridilo	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	H	(A); 201 °C
H		2-furanilo	OCH ₃	1-naftilo	H	(B); 215 °C
I		Br	OCH ₃		H	(A); > 260 °C
F	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(B2); 175 °C
E	B1	Br	OCH ₃	fenilo	H	(B1); 180 °C
K	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 116 °C
L	B1	Br	OCH ₃		H	(B), 143 °C

M	B1	Br	OCH ₃		H	(A)
N	B1	Br	OCH ₃		H	(A); 76 °C
O	B1	Br	OCH ₃	fenilo	F	B); 162 - 163 °C
P		CH ₂ OH	OCH ₃	1-naftilo	H	(B), 196 °C
Q		CH ₂ OH	OCH ₃	1-naftilo	H	(A); 187 °C

Tabla 2:

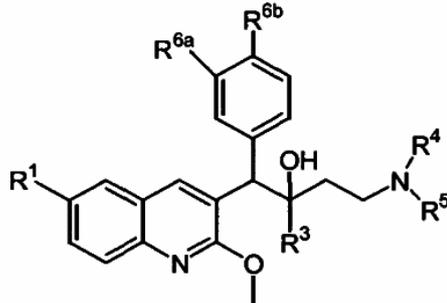
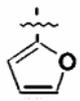
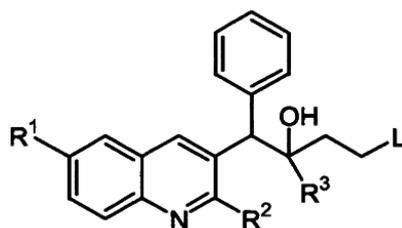
								
Nº de compuesto	Nº de ejemplo	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	Datos físicos (sal / puntos de fusión) y estereoquímica
44	B4	Br	fenilo	H	H	H	H	(A); 190 °C
19	B1	Br	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	etanodioato (2:3), (B); 150 °C
18	B1	Br	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	etanodioato (2:3), (A); 230 °C
R	B7	Br	1-naftilo	CH ₃	H	H	H	(A2)
S	B13	Br	2-naftilo	CH ₃	H	H	H	(B), 198 °C
T	B13	Br	2-naftilo	CH ₃	H	H	H	(A); 178 °C
U	B1	Br	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	(A)
V	B13	Br	fenilo	CH ₃	H	H	H	(B); 197 °C
W	B13	CH ₃	fenilo	CH ₃	H	H	H	(B)
x	B1	OCH ₃	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	(A); 140 °C
Y	B1	Br	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H	(A)
Z	B13	H		CH ₃	H	H	H	(B)
A'	B1	Br	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	Cl	(B); 180 °C
B'	B1	Br	fenilo		CH ₃	H	Cl	(A), 204 °C
C'	B1	Br	fenilo		CH ₃	H	Cl	(B); 183 °C

Tabla 3:



Nº de compuesto	Nº de ejemplo	R ¹	R ²	R ³	L	Datos físicos (RMN / puntos de fusión) y estereoquímica
50	B1	Br	OCH ₃	fenilo	1-imidazolilo	(B); 230 °C
137	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	4-metilopiracínilo	(B); 232 °C
154	B7	Br	OCH ₃	6-bromo-2-naftilo	4-metilopiperacínilo	(B); 254 °C
49	B1	Br	OCH ₃	fenilo	1-imidazolilo	(A); 216 °C
136	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	4-metilopiracínilo	(A); 188 °C
48	B1	Br	OCH ₃	fenilo	1-pipendínilo	(B); 210 °C
55	B1	Br	OCH ₃	fenilo	tiomorfolínilo	(A); aceite
171	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	1-pirrolidínilo	(B); 218 °C
129	B1	Br	OCH ₃	2-naftilo	1-piperidínilo	(B); 212 °C
149	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	4-metilopiracínilo	(B); 232 °C
166	B7	Br	OCH ₃	6-bromo-2-naftilo	1-piperidínilo	(B); 218 °C
151	B7	Br	OCH ₃	3-bromo-1-naftilo	4-metilopiracínilo	(A); 178 °C
53	B1	Br	OCH ₃	fenilo	1-(1,2,4-triazolilo)	(A), 180 °C
47	B1	Br	OCH ₃	fenilo	1-piperidínilo	(A); 190 °C
51	B1	Br	OCH ₃	fenilo	1-(4-metil) piperacínilo	(A); 150 °C
170	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	1-pirrolidínilo	(A); 238 °C
128	B1	Br	OCH ₃	2-naftilo	1-piperidínilo	(A), 254 °C
145	B7	Br	OCH ₃	1-naftilo	1-piperidínilo	(A), 212 °C
139	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	morfolínilo	(A), 258 °C
140	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo	morfolínilo	(B); 214 °C
155	B7	Br	OCH ₃	6-bromo-2-naftilo	1-piperidínilo	(A), 224 °C
A	B13	Br	OCH ₃	2,4-difluorofenilo	NH(CH ₂ CH ₃)	(B); 171 °C
B	B13	Br	OCH ₃	2,4- difluorofenilo	NH(CH ₂ CH ₃)	(A)
C	B12	Br	OCH ₃	2,4- difluorofenilo	N(CH ₂ CH ₃)(CH ₂ fenilo)	(B)
D	B13	Br	OCH ₃	fenilo	NH(CH ₃)	(B); 197 °C
209	B7	Br	OCH ₃	2-naftilo		(B), 198 °C
58	B6	Br	OCH ₃	fenilo		(A), 208 °C

11	B6	Br	OCH ₃	fenilo		(B), 208 °C
D'	B1	Br	OCH ₃	fenilo		(A)
E'	B1	H	SCH ₃	fenilo	1-imidazolilo	(B1)
F'	B1	H	SCH ₃	fenilo	1-imidazolilo	(B2)

Tabla 4:

Nº de comp.	Nº de ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	R ³	R ⁶	Estereoquímica y puntos de fusión
215	B9	Br	CH ₃	3-fluorofenilo	H	(A), 197 °C
226	B7	Br	CH ₃	1-naftilo	H	(B); 208 °C
229	B7	CH ₃	CH ₃	1-naftilo	H	(A), 238 °C
227	B15	Br	CH ₃	3,5-difluorofenilo	H	(A), 195 °C
223	B7	Br	H	1-naftilo		(B); 205 °C

Tabla 5:

Nº de comp.	Nº de ejemplo	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	Estereoquímica y puntos de fusión
G'	B1	H	F	OCH ₃	(A); 154 - 155 °C
H'	B1	H	Cl	CH ₃	(A); 120 - 122 °C

I'	B1	H	Cl	Cl	(B); 169 - 170 °C
J'	B1	OCH ₃	OCH ₃	H	(A); 106 - 108 °C
K'	B1	Cl	H	Cl	(A); 124 - 125 °C
L'	B1	H	F	OCH ₃	(B); 191 - 192 °C
M'	B1	H	CH ₃	H	(B); 146 - 147 °C
N'	B1	H	F	H	(B); 159 - 160 °C
O'	B1	H	F	H	(A); 147 - 148 °C
P'	B1	H	Cl	H	(A); 102 - 104 °C
Q'	B1	H	Cl	H	(B); 137 - 139 °C
R'	B1	H	CH ₃	H	(A); 150 - 151 °C

MÉTODOS ANALÍTICOS

- 5 Se registró la masa de algunos compuestos mediante CL/EM (cromatografía líquida con espectrometría de masas). Los métodos usados se describen a continuación. Los datos se recogen a continuación en la Tabla 6.

Procedimiento general 1:

- 10 El gradiente de HPLC fue suministrado por un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que consiste en una bomba cuaternaria con un desgasificador, un automuestreador y un detector de DAD. El flujo procedente de la columna se dividió hacia el detector de EM. Los detectores de EM fueron configurados con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

15

Procedimiento general 2:

- 20 El gradiente de HPLC fue suministrado por un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que consiste en una bomba cuaternaria con un desgasificador, un automuestreador y un horno de columna (establecido a 40 °C) y un detector de DAD. El flujo procedente de la columna se dividió hacia el detector de EM. Los detectores de EM fueron configurados con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 1 segundo mediante el uso de un tiempo de permanencia de 0,1 segundo. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

25

Método 1 de CL/EM

- 30 Además del procedimiento general 1: se realizó un análisis mediante CL/EM (ionización por electronebulización en modo positivo, modo de barrido desde 100 hasta 900 amu) en una columna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1 ml/minuto. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 30 % de acetato amónico 6,5 mM + 40 % de acetonitrilo + 30 % de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100 % de acetonitrilo) para realizar una condición de gradiente desde el 100 % de A durante 1 minuto hasta B al 100 % en 4 minutos, B al 100 % durante 5 minutos hasta 100 % de A en 3 minutos, y reequilibrar con un 100 % de A durante 2 minutos.

Método 2 de CL/EM

- 40 Además del procedimiento general 1: se realizó una HPLC en fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100 % de acetato amónico 7 mM; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo; fase móvil C: 0,2 % de ácido fórmico + 99,8 % de agua ultrapura) para realizar una condición de gradiente desde el 25 % de A, 50 % de B y 25 % de C (mantenido durante 1 minuto) hasta B al 100 % en 4 minutos, B al 100 % durante 4 minutos y reequilibrar con las condiciones iniciales durante 2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

- 45 El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron mediante barridos desde 100 hasta 1.000 en 0,4 segundos mediante el uso de una pausa entre barridos de 0,3 segundos.

Método 3 de CL/EM

- 50 Además del procedimiento general 2: se realizó una HPLC en fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm,

4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 70 % de metanol + 30 % de H₂O; fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en H₂O / metanol 95 / 5) para realizar una condición de gradiente desde B al 100 % hasta 5 % de B + 95 % de A en 12 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

- 5 El voltaje del cono era de 10 V para el modo de ionización positivo y de 20 V para el modo de ionización negativo.

Tabla 6: pico parental de CL/EM

Compuesto N ^o	Método de CL/EM	Pico parental de CL/EM (MH ⁺)	R _t (min)
A	1	541	5,06
B	1	541	5,76
C	1	631	11,17
M	1	471	5,6
R	1	541	5,87
U	2	521	2,87
W	1	427	5,06
Y	2	555	3,98
Z	1	403	4,17
E'	3	234	8,93
F'	3	234	8,94

EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

10

Preparación de suspensiones bacterianas para ensayos de susceptibilidad:

15

Las bacterias usadas en este estudio se hicieron crecer durante una noche en matraces que contenían 100 ml de medio de cultivo de Mueller-Hinton (Becton Dickinson - número de catálogo 275730) en agua estéril desionizada, con agitación, a 37 °C. Se almacenaron disoluciones madre (0,5 ml/tubo) a -70 °C hasta su uso. Las titulaciones bacterianas se realizaron en placas de microtitulación para detectar la TCID₅₀, en la que la TCID₅₀ representa la dilución que produce un crecimiento bacteriano del 50 % de los cultivos inoculados.

20

En general, se usó un nivel de inóculo de aproximadamente 100 TCID₅₀ para los ensayos de susceptibilidad.

Ensayo de susceptibilidad antibacteriano: determinación de la CI₉₀

Ensayo en placa de microtitulación

25

Se rellenaron placas de microtitulación de plástico estériles de fondo plano de 96 pocillos con 180 µl de agua estéril desionizada complementada con un 0,25 % de BSA. Posteriormente, se añadieron las disoluciones madre (concentración final en el ensayo de 7,8 x) de los compuestos en volúmenes de 45 µl a la columna 2. En las placas de microtitulación se realizaron directamente diluciones seriadas cinco veces (45 µl en 180 µl) procedentes de la columna 2 hasta alcanzar la columna 11. Las muestras de control sin tratar, con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo, fueron incluidas en cada placa de microtitulación. Dependiendo del tipo de bacteria se añadieron aproximadamente entre 10 y 60 UFC por pocillo de inóculo bacteriano (100 TCID₅₀), en un volumen de 100 µl en 2,8 x de medio de cultivo de Mueller-Hinton, a las filas A hasta H, excepto la columna 12. El mismo volumen de medio de cultivo sin inóculo se añadió a la columna 12 en las filas A hasta H. Los cultivos se incubaron a 37 °C durante 24 horas en una atmósfera normal (estufa de incubación con válvula abierta al aire y ventilación continua).

35

Al final de la incubación, un día después de la inoculación, el crecimiento bacteriano se cuantificó fluorométricamente. Por lo tanto se añadió resazurina (0,6 mg/ml) en un volumen de 20 µl a todos los pocillos 3 horas después de la inoculación, y las placas se volvieron a incubar durante una noche. Un cambio de color desde azul hacia rosa indicó el crecimiento de bacterias.

40

La fluorescencia se leyó con un fluorómetro controlado por ordenador (Cytofluor Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y a una longitud de onda de emisión de 590 nm. El % de inhibición del crecimiento conseguida por los compuestos se calculó según los métodos estándar. La CI₉₀ (expresada en µg/ml) se definió como la concentración inhibitoria al 90 % para el crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

45

Método de dilución en agar

Los valores de la MIC₉₉ (la concentración mínima para obtener una inhibición del 99 % del crecimiento bacteriano) pueden ser determinados realizando el método estándar de dilución en agar, según los estándares del NCCLS *, en los que el medio usado incluye agar de Mueller-Hinton.

- 5 * Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard - Sexta edición

Ensayos del tiempo de destrucción

- 10 La actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos puede ser determinada en un ensayo de tiempo de destrucción mediante el uso del un método de microdilución del medio *. En un ensayo del tiempo de destrucción con *Staphylococcus aureus* y *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), el inóculo de partida de *S. aureus* y de MRSA es de 10⁶ UFC/ml en medio de Muller Hinton. Los compuestos antibacterianos se usan a la concentración de 0,1 hasta 10 veces la MIC (es decir, la CI₉₀ según se determinó en el ensayo de microtitulación en placa). Los pocillos que no recibieron agente antibacteriano constituyeron el control de crecimiento del cultivo. Las placas que contenían el microorganismo y los otros compuestos del ensayo se incubaron a 37 °C. Después de 0, 4, 24 y 48 h de incubación, las muestras se retiran para la determinación de los recuentos viables mediante una dilución sucesiva (desde 10⁻¹ hasta 10⁻⁶) en PBS estéril y colocando en placas (200 µl) en agar de Mueller Hinton. Las placas se incuban a 37 °C durante 24 h y se determina el número de colonias. Las curvas de destrucción pueden construirse representando el log₁₀ de las UFC por ml frente al tiempo. Un efecto bactericida se define habitualmente como una disminución en 3 log₁₀ en el número de UFC por ml en comparación con el inóculo no tratado. El potencial efecto sobrante de los fármacos se elimina mediante diluciones sucesivas y el recuento de las colonias a la dilución máxima usada al ponerlas en las placas.
- 15
- 20
- 25 * Zurenko, G. E. y col., In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinona antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839 - 845 (1996).

Determinación de los niveles celulares de ATP

- 30 Con objeto de analizar el cambio en la concentración celular total de ATP (usando un kit de bioluminiscencia de ATP, Roche), se llevan a cabo ensayos haciendo crecer un cultivo madre de *S. aureus* (ATCC29213) en 100 ml en matraces Mueller Hinton e incubando en una estufa de incubación con agitación durante 24 h a 37 °C (300 rpm). Se mide la DO₄₀₅ nm y se calculan las UFC/ml. Se diluyen los cultivos hasta 1 x 10⁵ UFC/ml (concentración final para la medición del ATP: 1 x 10⁵ UFC/100 µl por pocillo) y se añade el compuesto del ensayo a entre 0,1 y 10 veces la MIC (es decir, la CI₉₀ según se determinó en el ensayo de microtitulación en placa). Estos tubos se incuban durante 0, 30 y 60 minutos a 300 rpm y a 37 °C. Se usan 0,6 ml de la suspensión bacteriana de los tubos con cierre a presión y se añaden a nuevos tubos de eppendorf de 2 ml. Se añaden 0,6 ml del reactivo de lisis celular (kit de Roche), se agitan vorticialmente a la velocidad máxima y se incuban durante 5 minutos a la temperatura ambiente. Se enfrían en hielo. El luminómetro se deja calentar hasta 30 °C (Luminoskan Ascent Labsystems con inyector). Se rellena una columna (= 6 pocillos) con 100 µl de la misma muestra. Se añaden 100 µl del reactivo de Luciferasa a cada pocillo mediante el uso del sistema inyector. Se mide la luminiscencia durante 1 s.
- 35
- 40

Tabla 7: valores de la CI₅₀ (µg/ml) determinados según el ensayo en placa de microtitulación.

Nº de comp.	CI90 (µg/ml)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
A							10,8	1,1	10,8		10,8	12,1	
50	10,5			10,5	23,6		21,0		26,5			26,5	10,5
41					17,0								
F							22,6	25,3	22,6				
206								12,8					
31	10,3			4,6	4,1	10,3	10,3	5,2	1,8	11,6			
44	7,6										7,6		
26	10,0			4,5	4,5	2,0	11,3	5,6	2,5	11,3	8,9		
27	10,0				8,9			12,6					
E	12,7			11,3	7,1	10,1	10,1	5,7	5,1	12,7			
32		11,7		4,6	4,6	10,4	4,6	13,1	4,6	13,1	9,3		13,1

ES 2 452 736 T3

33	10,4		11,7	4,6	2,3	11,7	10,4	5,9	2,6	5,9	13,1		
109				11,7	9,3	11,7		13,1	13,1	13,1	10,4		
39				10,4	4,7	10,4	11,7	5,9	1,9	13,1	10,4		
137						21,2		23,8			8,4		21,2
36	24,1			4,8	5,4	4,8	3,8	2,7	0,4	4,8			
14	11,1		9,9	5,0	2,5	5,0	12,4	6,2	2,8	5,6	9,9		14,0
15	24,8		24,8	5,0	2,5	12,4	12,4	6,2	2,2	5,0			
46				5,0	2,8	5,0	5,6	2,8	0,6	5,6			
154	10,9			27,4	27,4				27,4		13,8		24,5
4								12,7					
174					10,2								
175					10,2			12,8					
24								10,2					
5							10,4						
38					10,4								
69					10,4	10,4		13,1					
70					10,4			13,1					
49					10,5		10,5	13,3	10,5		5,9		11,8
136	10,6			10,6	10,6								
19								13,4					
215					10,7								
G	13,6			10,8	10,8								
16						13,6							
17					10,8			0,5					
67					10,8			13,6					
116					10,8								
110					10,8			13,6					
111					10,8								
113					10,8			13,6					
196							10,8						
B											8,6		
H					13,6			13,6					
48					10,9	10,9	10,9	13,7	13,7				
76					11,0	11,0							
84					11,0		11,0	7,0	11,0				
45	11,1		12,4										
77						11,2		14,2					
78							11,2	11,2	11,2				
55								0,6					
165							14,3	14,3	11,3				
72							9,0	14,3	11,4				

ES 2 452 736 T3

226								14,3					
212	11,4												
171								5,18	11,6				
163								14,7					
73							11,8		14,8				
129							11,9	15,0	11,9				
149					12,2								
201	12,3			12,3	12,3	12,3							
C								15,9					
18				13,3	13,3			0,7					
166								16,9					
151			15,4										15,4
30				10,3	10,3	9,2	10,3	5,2	10,3				
D								4,9					
229							22,5	5,0					
21				11,5	4,6		11,5	12,8		12,8			
25				11,5	11,5		11,5	12,8	4,1	12,8			
20								2,6					
6				11,6	11,6	11,6	4,6	13,0	4,6				
108								13,1					
53								5,9					
37								12,1					
47								6,9					
227								5,0					
13	11,1		11,1	8,8	11,1	2,2	3,5	2,8	8,8	11,1	11,1		
51	28,1			25,0	25,0			5,6					
I								11,6					
170								26,0					
128					9,4								
145			23,7					9,4					
139							18,9	26,7					
140							9,5						
223							5,4	13,6	5,4				
130							10,1						
155			26,9										
209								15,1					
58							5,9		8,3				
11					11,7		10,4		11,7				
K								1,77				7,92	
L								8,88					
M								7,47					

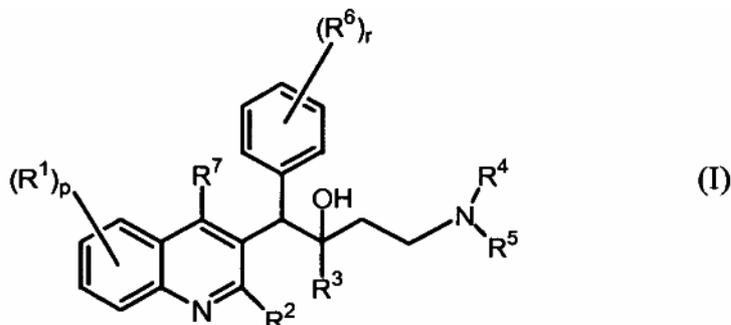
ES 2 452 736 T3

N								7,69				7,69	
O								9,31					
P								8,03					
Q								10,11				8,03	
R								0,43				1,71	
S								0,68				1,71	
T								1,92				8,58	
U								2,07					
V								4,91					
W								6,76				16,98	
X								8,62					
Y								8,78					
Z								9,01					
A'								10,1					
B'								10,1					
C'								10,1					
D'								2,34				9,33	
E'								7,38				7,38	
F'								8,28				16,52	
G'								1,75				15,6	
H'								1,75					
I'								1,82					
J'								2,01				8,96	
K'								4,07					
L'								4,4				19,64	
M'								9,24					
N'								2,08					
O'								2,08				26,23	
P'								1,92					
Q'								1,92					
R'								2,07					

5 BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 significa *Escherichia coli* (ATCC25922); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH significa *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistente a la meticilina (una cepa clínica de la Universidad de Antwerp). ATCC significa American type tissue culture.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula



una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo o una forma de N-óxido del mismo, en la que:

10 R^1 es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , Ar o Het;

p es un número entero igual a 1 ó 2;

15 R^2 es alquiloxi C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} o alquiltio C_{1-6} ;

R^3 es alquilo C_{1-6} , Ar, Het o Het¹;

20 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo; o

25 R^4 y R^5 conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacino, piridacino, pirimidinilo, piracino, triacino, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halo, polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , amino, mono o di(alquilo C_{1-6})amino, alquiltio C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} alquilo C_{1-6} o pirimidinilo;

R^6 es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} ; o

30 dos radicales R^6 vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$;

r es un número entero igual a 1 ó 2;

35 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , Ar, Het o Het¹;

40 Ar es un homociclo seleccionado de entre el grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, 1,2-dihidro-acenaftilo, tetrahidronaftilo, estando cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , polihaloalquiloxi C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , carboxilo, alquiloxicarbonilo C_{1-6} , aminocarbonilo, morfolinilo y mono o di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo;

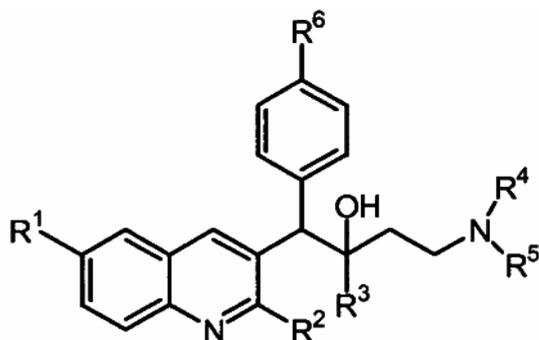
45 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado de entre el grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracino y piridacino; cada heterociclo monocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} o Ar-C(=O)-;

50 Het¹ es un heterociclo bicíclico seleccionado de entre el grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} o Ar-C(=O)-; y

55 con la condición de que el compuesto sea distinto a (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R³ es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido.
- 5 15. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo.
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- 10 17. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo despirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo.
- 15 18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre el grupo de pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperacínilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o pirimidinilo.
- 20 19. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁶ es hidrógeno, halo, polihaloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; o dos radicales R⁶ vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-.
- 25 20. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R⁶ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o dos radicales R⁶ vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-.
- 30 21. Uso de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, en el que R⁶ es hidrógeno o halo.
- 35 22. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁷ es hidrógeno.
23. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que r es un número entero igual a 1.
- 40 24. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 a 23, en el que p es un número entero igual a 1.
- 45 25. Uso de acuerdo con la reivindicación 3 con la condición de que cuando uno de R¹ es alquilo C₁₋₆ entonces el otro sustituyente R¹ se elige de entre halo, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, Ar o Het.
- 50 26. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la infección bacteriana es una infección por una bacteria grampositiva.
- 55 27. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; hidroxialquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; fenilo; furanilo opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C₁₋₆; o piridilo; R² es alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; R³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo; naftilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo o alquilo C₁₋₆; tienilo; piperidinilo sustituido con Ar-C(=O); 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo; benzo[1,3]dioxolilo; acenafilo; furanilo; o alquilo C₁₋₆; R⁴ y R⁵ es cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆; bencilo; o R⁴ y R⁵ conjuntamente e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de entre imidazolilo; piracínilo sustituido con alquilo C₁₋₆; piperacínilo sustituido con alquilo C₁₋₆; piperacínilo sustituido con pirimidinilo; piperidinilo; piperidinilo sustituido con dimetilamino; tiomorfolinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; o triazolilo; R⁶ es hidrógeno; halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o dos radicales R⁶ vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-; R⁷ es hidrógeno
- 60 28. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 con la condición de que cuando R³ es Ar, Het o Het¹; entonces R¹ es hidroxialquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆.
- 65 29. Uso de acuerdo con la reivindicación 28, en el que R¹ es halo, hidroxialquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, R² es alquilo C₁₋₆; R³ es alquilo C₁₋₆, fenilo o naftilo; R⁴ y R⁵ son alquilo C₁₋₆; R⁶ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno, p es 1; r es 1.
30. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se elige de entre los siguientes

compuestos



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Estereoquímica
Cl	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	(B)
fenilo	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	(A)
Br	SCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	(B)
Br	OCH ₃	3-fluorofenilo	CH ₃	CH ₃	H	(B)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	Cl	(A)
Br	OCH ₃	2-naftilo	CH ₃	CH ₃	H	(B)
Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	CH ₃	F	(B)
Br	OCH ₃	fenilo	H	H	H	(A)
Br	OCH ₃	2,4-difluorofenilo	H	CH ₂ CH ₃	H	(B)
Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	CH ₃	H	(A2) ; (1S,2R)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	(B1) ; (1S,2S)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	(B2) ; (1R,2R)
Br	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	H	H	(A2)
Br	OCH ₃	2-naftilo	CH ₃	H	H	(B)

5

una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable del mismo o una forma de N-óxido del mismo, y en el que:

10 (A) o (B) significan que el compuesto es una mezcla de dos enantiómeros y (A) se aísla en primer lugar y (B) en segundo lugar, en el que el aislamiento es mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante el uso del eluyente CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH, CH₂Cl₂ / CH₃OH o CH₂Cl₂ / iPrOH / NH₄OH;

(A1), (A2), (B1) y (B2) significan que el compuesto es un enantiómero;

15 (A1) y (A2) respectivamente representan la primera y la segunda fracción aislada a partir de (A); y

(B1) y (B2) respectivamente representan la primera y la segunda fracción aislada a partir de (B),

20 y en el que el aislamiento de los enantiómeros es mediante una cromatografía en columna quiral (chiracel OD, chiracel AD) mediante el uso del eluyente hexano / etanol, heptano / iPrOH o hexano / 2-propanol.

25 31. Una combinación de (a) un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de los otros agentes antibacterianos sean distintos a agentes antimicobacterianos, en la que la combinación es para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

30 32. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de los otros agentes antibacterianos sean distintos a agentes antimicobacterianos, en la que la composición es

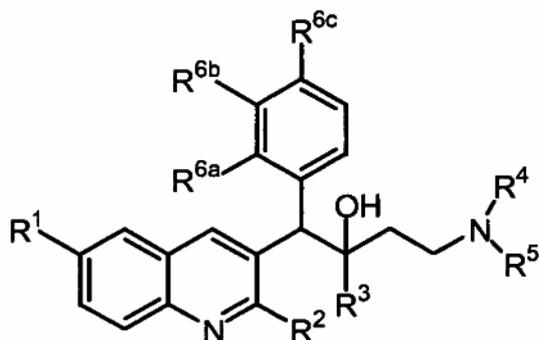
para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

33. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, para uso en el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

5 34. Un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, y (b) uno o más de otros agentes antibacterianos, con la condición de que el uno o más de los otros agentes antibacterianos sean distintos a agentes antimicobacterianos, como una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana causada por

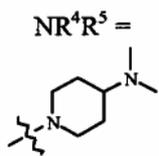
10

35. Un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto se elige de entre los siguientes compuestos



15

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	Estereoquímica
3-piridilo	OCH ₃	3,5-difluorofenilo	CH ₃	CH ₃	H	H	H	(A)
2-furanilo	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	CH ₃	H	H	H	(B)
Br	OCH ₃		CH ₃	CH ₃	H	H	H	(A)
Br	OCH ₃		CH ₃	CH ₃	H	H	H	(B)
Br	OCH ₃		CH ₃	CH ₃	H	H	H	(A)
Br	OCH ₃		CH ₃	CH ₃	H	H	H	(A)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	H	H	(B)
-CH ₂ OH	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	CH ₃	H	H	H	(B)
-CH ₂ OH	OCH ₃	1-naftilo	CH ₃	CH ₃	H	H	H	(A)
Br	OCH ₃	2-naftilo	CH ₃	H	H	H	H	(B)
Br	OCH ₃	2-naftilo	CH ₃	H	H	H	H	(A)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	(A)
OCH ₃	OCH ₃	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	(A)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	(A)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	Cl	(B)
Br	OCH ₃	fenilo		CH ₃	H	H	Cl	(A)

Br	OCH ₃	fenilo		CH ₃	H	H	Cl	(B)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	F	OCH ₃	(A)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	Cl	CH ₃	(A)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Cl	(B)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	(A)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	Cl	H	Cl	(A)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	F	OCH ₃	(B)
Br	OCH ₂	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	(B)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	F	H	(B)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	F	H	(A)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	(A)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	(B)
Br	OCH ₃	fenilo	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	(A)
Br	OCH ₃	fenilo			H	H	H	(A)
H	SCH ₃	fenilo	NR ⁴ R ⁵ = 1-imidazolilo		H	H	H	(B1)
H	SCH ₃	fenilo	NR ⁴ R ⁵ = 1-imidazolilo		H	H	H	(B2)

una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable del mismo o una forma de N-óxido del mismo, y en el que:

- 5 (A) o (B) significan que el compuesto es una mezcla de dos enantiómeros y (A) se aísla en primer lugar y (B) en segundo lugar, en el que el aislamiento es mediante cromatografía sobre gel de sílice mediante el uso del eluyente CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH, CH₂Cl₂ / CH₃OH o CH₂Cl₂ / iPrOH / NH₄OH;
- 10 (A1), (A2), (B1) y (B2) significan que el compuesto es un enantiómero;
- (A1) y (A2) respectivamente representan la primera y la segunda fracción aislada a partir de (A), y (B1) y (B2) respectivamente representan la primera y la segunda fracción aislada a partir de (B),
- 15 y en el que el aislamiento de los enantiómeros es mediante una cromatografía en columna quiral (chiracel OD, chiracel AD) mediante el uso del eluyente hexano / etanol, heptano / iPrOH o hexano / 2-propanol.
- 20 36. Uso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, combinación de acuerdo con la reivindicación 31, composición de acuerdo con la reivindicación 32, compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 o producto de acuerdo con la reivindicación 34, en los que la infección bacteriana es una infección por *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistente a la meticilina, estafilococos negativos para coagulasa resistentes a la meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y *Enterococcus faecium* con resistencias múltiples.
- 25 37. Uso, combinación, composición, compuesto o producto de acuerdo con la reivindicación 36, en los que la infección bacteriana es una infección por *Staphylococcus aureus* o por *Streptococcus pneumoniae*.
38. Uso, combinación, composición, compuesto o producto de acuerdo con la reivindicación 37, en los que la infección bacteriana es una infección por *Staphylococcus aureus* (MRSA).