(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 569 954**

(51) Int. CI.:

C07D 207/333 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013 E 13703410 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2812315**

(54) Título: **Derivados pirrólicos, procesos para preparar los mismos y sus usos como un fármaco**

(30) Prioridad:

10.02.2012 EP 12305149

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2016

(73) Titular/es:

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER (33.3%)
621 avenue Centrale, Domaine universitaire BP 53
34000 Saint-Martin d'Heres, FR;
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE (33.3%) y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (33.3%)

(72) Inventor/es:

PELLOUX-LEON, NADIA;
MINASSIAN, FRÉDÉRIC;
MAURIN, MAX, MAURIN, LOUIS y
DENIS, JEAN-NOËL

(74) Agente/Representante:

RUO, Alessandro

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 pirrólicos, procesos para preparar los mismos y sus usos como un fármaco

[0001] La presente invención se refiere a derivados pirrólicos, procesos para su preparación y su uso como nuevos fármacos antibacterianos.

[0002] Las bacterias son una forma de vida abundante y diversa en la Tierra. Algunas de ellas han colonizado el cuerpo humano y aseguran por esto último funciones que son esenciales para la vida. Otras, sin embargo, son patogénicas para el hospedador.

[0003] Los experimentos de Louis Pasteur en 1870 subrayaron el hecho de que tales organismos pueden ser agentes infecciosos. Entre 1878 y 1880, se aislaron tres patógenos: *Staphylococcus, Streptococcus* y *Pneumococcus*.

[0004] El primer antibiótico, la penicilina G descubierta por Alexander Fleming en 1929, se usó en un ser humano por primera vez en 1941 para tratar una sepsis estafilocócica. Desde entonces, el uso de estos fármacos se ha vuelto generalizado. Su uso excesivo y una trivialización de su uso en la medicina tanto humana como veterinaria ha favorecido la emergencia de fenómenos de resistencia a antibióticos.

[0005] *Staphylococcus aureus,* descrito por primera vez en 1881 por Alexander Ogston, son bacterias Gram-positivas que colonizan frecuentemente animales y seres humanos. Se encuentran en vehículos sanos en membranas mucosas (cavidad nasal, tracto gastrointestinal) y en la piel (axilas, perineo). Este estado en transporte es normalmente transitorio.

[0006] A veces, sin embargo, siguiendo la ruptura de la barrera mucocutánea o debido a defensas inmunes reducidas, *Staphylococcus aureus* es responsable de infecciones de la piel (forúnculos, paroniquia, impétigo, etc.) o de la mucosa (otitis, conjuntivitis, etc.) o incluso infecciones profundas y bacteriemia. Estas infecciones se adquieren en la comunidad o son nosocomiales. Además, *Staphylococcus aureus* secreta muchas toxinas incluyendo endotoxinas y TSST-1 que puede provocar envenenamiento alimentario y síndromes de choque tóxico graves.

[0007] Las infecciones por *Staphylococcus aureus* se trataron en primer lugar con penicilina G. Desafortunadamente, desde 1953, las cepas de *Staphylococcus aureus* son resistentes a la penicilina G debido a que había emergido la síntesis de una penicilinasa. Este problema se resolvió temporalmente mediante el descubrimiento en 1959 de derivados de penicilina M tales como meticilina (un derivado β-lactamo de la penicilina G, pero resistente a la acción de la penicilinasa). Estos derivados de penicilina M permitieron el tratamiento de infecciones provocadas por cepas de *Staphylococcus aureus* susceptibles a penicilina (MSSA).

[0008] Dos años después, en 1961, se describieron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Estas cepas de MRSA son resistentes a todos los compuestos betalactamo actualmente disponibles y normalmente son bacterias multi-resistentes a fármacos debido a que acumulan rápidamente mecanismos de resistencia a otras familias de antibióticos. Son responsables frecuentemente de infecciones nosocomiales graves e incluso fatales. Más recientemente, sin embargo, se han descrito infecciones adquiridas en la comunidad provocadas por cepas MRSA, incluyendo en personas previamente sanas.

[0009] Las opciones de tratamiento de las infecciones relacionadas con MRSA son pocas, normalmente asociadas con efectos secundarios potencialmente graves, y se asocian a una alta proporción de recaídas y fallos (I. M. Goud, R. Cauda, S. Esposito, F. Gudiol, T. Mazzei, J. Garau Int. J. Antimicrob. Agents 2011, 37, 202-209). Las cepas de MRSA normalmente son susceptibles a los glucopéptidos vancomicina (descubierta en 1956) y teicoplanina. Sin embargo, estos fármacos pueden inducir efectos secundarios graves (especialmente toxicidad renal y cocleovestibular), sólo se pueden administrar intravenosamente y tienen un alto coste de fabricación debido a su complejidad estructural. En 1997, se informó en Japón de una cepa MRSA con resistencia de alto nivel tanto a meticilina como a glucopéptidos, pero tales cepas se han mantenido muy excepcionales. Por el contrario, las cepas de *S. aureus* con resistencia de nivel intermedio a los glucopéptidos (denominadas cepas VISA o GISA) se han vuelto comunes y extendidas.

[0010] Para superar dicha resistencia tanto a beta-lactamos como a glucopéptidos, el linezolid (Y. Van Laethem, J. Sternon Rev. Med. Brux. 2004, 25, 45-50), un antibiótico sintético que pertenece a la familia de las oxazolidinonas, se lanzó en 2006 por Pfizer. Su espectro incluye varias especies bacterianas Gram-positivas y está indicado en el tratamiento de infecciones pulmonares e infecciones de la piel y de tejido suave provocadas por cepas de *Staphylococcus aureus* multi-resistentes a fármacos. Los efectos secundarios son numerosos, incluyendo superinfecciones frecuentes con especies de *Candida* y más raramente mielotoxicidad (anemia, neutropenia, trombocitopenia).

[0011] Otra molécula, daptomicina (F. P. Tally, M. F. DeBruin J. Antimicrob. Chemother. 2000, 46, 523-526; L. Röbbel, M. A. Marahiel J. Biol. Chem. 2010, 285, 27501-27508), un lipopéptido natural, se comercializó en Europa

bajo el nombre Cubicin®. Su espectro de actividad incluye muchas bacterias aeróbicas o anaeróbicas Gram-positivas. La daptomicina es eficaz para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y el tejido blando. Por el contrario, no es eficaz en el tratamiento de la neumonía nosocomial. El uso de esta molécula está limitado por su toxicidad muscular potencial.

[0012] Finalmente, la tigeciclina (L. R. Peterson Int. J. Antimicrob. Agents 2008, 32, S215-S222), un derivado glicilciclina de minociclina, se ha usado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos, para infecciones intra-abdominales y neumonía nosocomial. Sin embargo, su espectro de actividad es tanto demasiado amplio en el contexto de las infecciones estafilocócicas como demasiado estrecho en el contexto de las infecciones pulmonares o gastrointestinales complicadas, siendo dichas infecciones normalmente polimicrobianas. Esta molécula también tiene muchos efectos secundarios potenciales, incluyendo trastornos de la coagulación y hepatotoxicidad. Después de pruebas clínicas que muestran una mortalidad excesiva en pacientes tratados con tigeciclina para infecciones complicadas de la piel y del tejido blando o intraabdominales, Pfizer, que comercializa la tigeciclina bajo el nombre de Tygacil®, a partir de entonces, emitió un comunicado indicando que “este fármaco debe usarse en ausencia de un tratamiento alternativo adecuado”.

[0013] La rápida emergencia de cepas MRSA multi-resistentes a fármacos puede dar lugar más y más a menudo a callejones sin salida terapéuticos. Hay una necesidad urgente de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas. La mayoría de los antibióticos sintetizados durante las últimas tres décadas derivaron de moléculas más antiguas a las que las bacterias ya habían desarrollado resistencias. Debido a que estos nuevos compuestos comparten el mismo resto activo, las bacterias han desarrollado rápidamente resistencias adicionales a ellos. Las oxazolidinonas y los lipopéptidos son las únicas familias nuevas de antibióticos desarrolladas durante este periodo. Sin embargo el uso de estos nuevos compuestos es muy limitado debido a su alta toxicidad. Además, la mayoría de estas nuevas moléculas tienen estructuras muy complejas. Las grandes compañías farmacéuticas dudan en invertir en este dominio medicinal debido a que el potencial de ingresos es impredecible y puede incluso ser nulo en el caso de la rápida emergencia de resistencias bacterianas a los compuestos nuevamente desarrollados.

[0014] Baruah et al. (J. Org. Chem. 2005, 70, 4152), Li et al. (J. Org. Chem. 2008, 73,1963), Khan et al. (Eur. J. Org. Chem. 2010, 2314), Lakshimi et al. (J. Org. Chem. 2011, 76, 8466) y Khan et al. (Tetrahedron 2011, 67, 5816) describe compuestos bis-pirrólicos como productos intermedios para la síntesis de derivados de BODIPY. Lindsey et al. (J. Org. Chem. 2000, 65, 7323), Lindsey et al., (documento WO 2007/018808 A2), Lindsey et al. (J. Org. Chem. 2000, 65, 3160) y Dudic et al. (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 5949) describe compuestos bis-pirrólicos como productos intermedios para la síntesis de porfirinas. Lindsey et al., (documento US 2005/0282778 A1) describe compuestos bis-pirrólicos como productos intermedios para la síntesis de complejos que contienen boro. Lindsey et al., (US 2005/0054858 A1) describe compuestos bis-pirrólicos como productos intermedios para la síntesis de complejos que contienen metales. Temelli et al. (Tetrahedron 2010, 66, 6765), Temelli et al. (Tetrahedron 2006, 62, 10130), Brückner et al. (Inorganica Chimica Acta 1997, 263, 279), Lindsey et al. (J. Org. Chem. 2006, 71, 4328) y Faugeras et al. (Tetrahedron Lett. 2010, 51, 4630) también describen compuestos bis-pirrólicos. Ninguno de estos documentos describe compuestos bis-pirrólicos para su uso como antibióticos. Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que puedan inhibir el crecimiento de *Staphylococcus,* en particular *Staphylococcus aureus,* y con estructuras originales y fáciles de obtener.

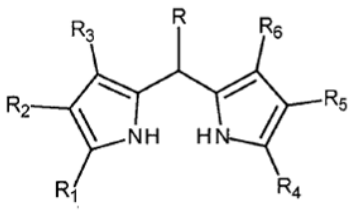
[0015] Otro objeto de la invención es proporcionar compuestos que puedan inhibir el crecimiento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a los antibióticos actualmente disponibles.

[0016] Otro objeto de la invención es proporcionar compuestos que puedan inhibir selectivamente el crecimiento de especies de *Staphylococcus aureus.*

[0017] Otro objeto de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

[0018] Todavía otro objeto de la invención es proporcionar compuestos con una nueva estructura.

[0019] La presente invención se refiere a compuestos, para usar como fármacos antibacterianos para tratar infección o infecciones provocadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus* de la siguiente fórmula I:



I

en la que:

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

R representa:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CO_2-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),

estando dichos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),

- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0020] Por grupo alquilo (C_1-C_7) lineal se entiende un grupo tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo.

[0021] Por grupo alquilo ramificado se entiende un grupo alquilo como se define anteriormente que lleva sustituyentes seleccionados de la lista de los grupos alquilo lineales definidos anteriormente, siendo también dicho grupo lineal susceptible de ser ramificado.

[0022] Por grupo alquenilo (C_2-C_7) lineal se entiende un grupo hidrocarburo lineal constituido por 2 a 7 átomos de carbono, con uno o más doble enlace o dobles enlaces carbono-carbono.

[0023] Por grupo alquenilo ramificado se entiende un grupo alquenilo como se define anteriormente que lleva sustituyentes seleccionados de la lista de los grupos alquilo lineales definidos anteriormente, siendo también dicho grupo lineal susceptible de ser ramificado.

[0024] Por grupo alquinilo (C_2-C_7) lineal se entiende un grupo hidrocarburo lineal constituido por 2 a 7 átomos de carbono, con uno o más triple enlace o triples enlaces carbono-carbono.

[0025] Por grupo alquinilo ramificado se entiende un grupo alquinilo como se define anteriormente que lleva sustituyentes seleccionados de la lista de los grupos alquilo lineales definidos anteriormente, siendo también dicho grupo lineal susceptible de ser ramificado.

[0026] Por grupo cicloalquilo (C_3-C_7) se entiende un grupo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

[0027] Por grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) se entiende un grupo hidrocarburo cíclico constituido por 5 a 7 átomos de carbono, con uno o más doble enlace o dobles enlaces carbono-carbono.

[0028] Por grupo heterocicloalquilo (C_3-C_7) se entiende un grupo cíclico (C_3-C_7) que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo.

[0029] Por grupo heterocicloalquenilo (C_5-C_7) se entiende un grupo heterocíclico constituido por 5 a 7 átomos de carbono, con uno o más doble enlace o dobles enlaces.

[0030] El término “arilo” se refiere a cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático sencillo.

[0031] El término “heteroaromático” se refiere a un compuesto que tiene las características de un compuesto aromático mientras que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo.

[0032] Por grupo alquilarilo se entiende un grupo alquilo lineal o ramificado que se sustituye por un grupo arilo.

[0033] Las definiciones anteriormente mencionadas se aplican a la memoria descriptiva entera.

[0034] Un grupo básico tal como el resto nitrógeno o el pirrol o un grupo amino presentes en la molécula pueden estar en una forma salina, siendo la sal cualquier sal farmacéuticamente aceptable obtenida mediante la reacción de un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un halogenoalquilo, en un grupo amino para dar un amonio cuaternario.

[0035] Los ejemplos de ácidos inorgánicos que permiten obtener sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin estar limitados a ellos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido monohidrogenocarbónico, ácido fosfórico, ácido monohidrogenofosfórico, ácido dihidrogenofosfórico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido monohidrogenosulfúrico.

[0036] Los ejemplos de ácidos orgánicos que permiten obtener sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin estar limitados a ellos, ácido acético, ácido láctico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido palmítico, ácido málico, ácido glutámico, ácido hidroximálico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido glucólico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-tolilsulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido hidroxinaftoico.

[0037] Ya que la molécula también puede llevar un grupo ácido, y ya que al menos un sustituyente del resto pirrol o de los grupos arilo o heteroaromáticos puede ser un fenol, también pueden estar en una forma salina farmacéuticamente aceptable.

[0038] La sal puede obtenerse con bases orgánicas o minerales, para dar por ejemplo metales alcalinos tales como sales de litio, de sodio, de potasio.

[0039] Como un ejemplo, véase S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse, “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19.

[0040] Cuando R es diferente de H, la molécula presenta un elemento estereogénico y de esta manera los compuestos de la invención pueden ser el enantiómero *R* o el *S*, una mezcla racémica de ambos enantiómeros o una mezcla que comprende el 0,01 %-99,99 % del enantiómero *R* y el 99,99 %-0,01 % del enantiómero *S.*

[0041] De forma interesante, los presentes inventores han descubierto que algunos compuestos que llevan dos restos pirrol presentan una actividad antibiótica contra cepas de *Staphylococcus aureus* susceptibles o bien resistentes a los antibióticos actualmente disponibles (incluyendo las cepas MRSA y GISA). Su espectro de actividad es casi restringido a esta especie. En particular, no son activos contra las especies de *Staphylococcus* que pertenecen a la flora cutánea comensal tales como *Staphylococcus epidermidis.* Además, tampoco son activos o lo son débilmente contra otras especies de *Staphylococcus* negativas a la coagulasa, tales como *Staphylococcus arlettae, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus lungnunehsis, Staphylococcus massiliensis, Staphylococcus pettenkoferi, Staphylococcus saprophyticus* o *Staphylococcus simulans.*

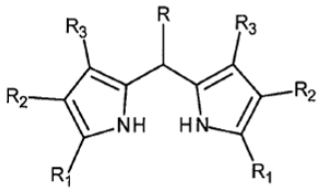
[0042] Debido a que estos compuestos bis-pirrólicos tienen estructuras muy originales en comparación con todos los antibióticos existentes y que su actividad se restringe a las cepas de *Staphylococcus aureus,* los presentes inventores pueden asumir que su uso clínico no dará lugar a un rápido desarrollo de resistencias en las cepas de *Staphylococcus aureus* ni en otras especies bacterianas.

[0043] Por cepas susceptibles se entiende cepas cuyo crecimiento se inhibe por concentraciones antibióticas que se pueden lograr normalmente en el suero humano y en el sitio de infección cuando se usa la dosificación recomendada.

[0044] Por cepa resistente se entienden cepas cuyo crecimiento no se inhibe por concentraciones antibióticas que se pueden lograr en el suero humano y en el sitio de infección cuando se usa la dosificación recomendada.

[0045] En la práctica, la susceptibilidad y la resistencia de una cepa bacteriana a un antibiótico dado se definen determinando la CMI de este antibiótico para esa cepa y analizando los resultados de acuerdo con los puntos de corte mayor e inferior y las normas interpretativas del Clinical and Laboratory Standards Institute en los EE.UU. (Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-519, CLSI, PA, EE.UU.) o normas equivalentes en otros países. Una CMI inferior al punto de corte inferior indica susceptibilidad. Una CMI superior al punto de corte mayor indica resistencia. Una CMI entre los dos puntos de corte indica susceptibilidad intermedia.

[0046] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus*, de la siguiente fórmula I-1:



I-1

en la que R_1, R_2, R_3 y R son como se ha definido anteriormente, representando R_2 preferentemente CO-CH_3.

[0047] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* en la que al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es diferente respectivamente de R_4, R_5 y R_6.

[0048] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* en la que al menos uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representa:

- un alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- CF_3,
- NO_2
- CN.

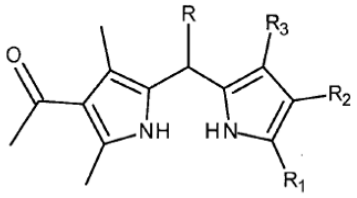
[0049] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* en la que R_2 y/o R_5 se selecciona/seleccionan del grupo que

comprende:

- un alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- CF_3,
- NO_2
- CN.

[0050] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* en la que R_2 y/o R_5 representa/representan CO-CH_3.

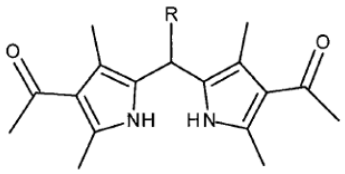
[0051] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-1 bis:



I-1bis

en la que R_1, R_2, R_3 y R son como se ha definido anteriormente.

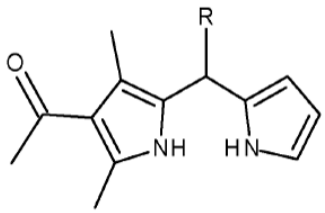
[0052] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-2:



I-2

en la que R es como se define anteriormente.

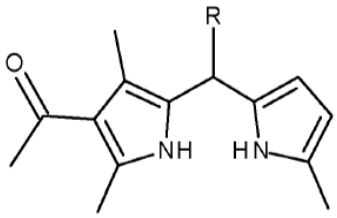
[0053] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-2 bis:



I-2bis

en la que R es como se define anteriormente.

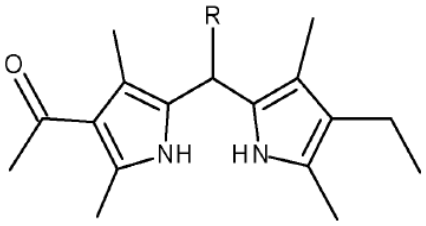
[0054] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-2ter:



I-2ter

en la que R es como se define anteriormente.

[0055] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-2cuater:



I-2cuater

en la que R es como se define anteriormente.

[0056] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* en la que R representa:

- un alquilo (C_1-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,

representando R preferentemente un arilo,
estando dichos alquilo (C_1-C_7) y arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

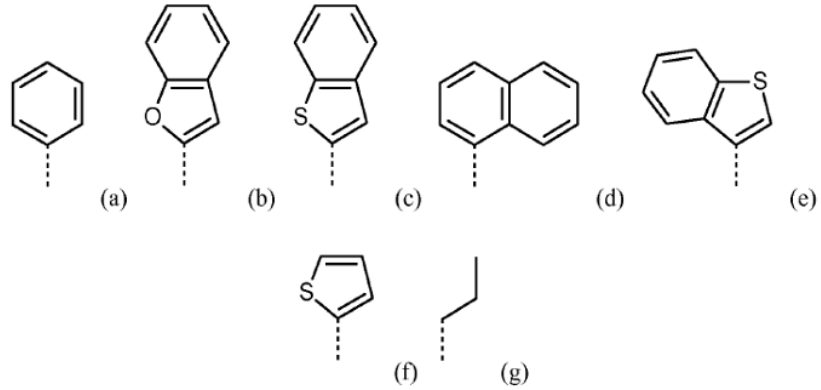
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

[0057] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* en la que R se selecciona del grupo que comprende:



estando dicho R sustituido o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

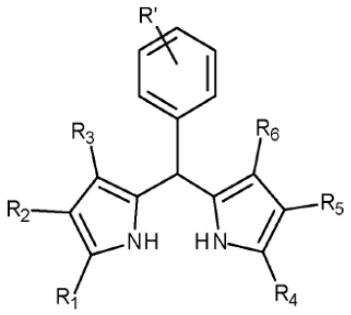
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

[0058] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-3:



I-3

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente $CO\text{-}CH_3$ y en la que R' representa H, uno o más sustituyentes, preferentemente un sustituyente, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),

- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,

- OR_a, en el que R_a representa:

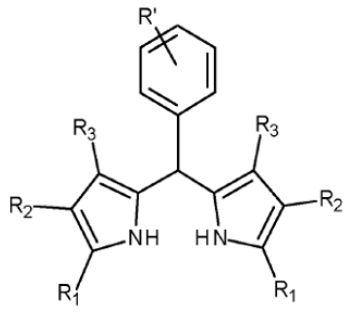
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

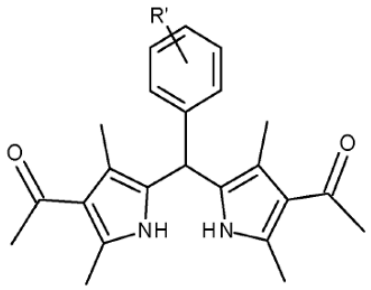
[0059] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-4:



I-4

en la que R_1, R_2, R_3 y R son como se ha definido anteriormente.

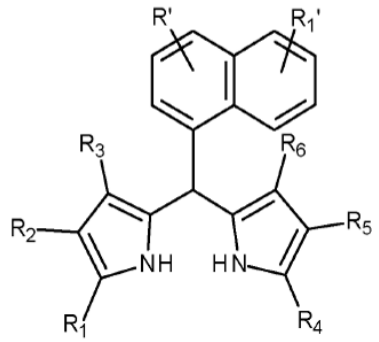
[0060] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-5:



I-5

en la que R es como se define anteriormente.

[0061] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-6:



I-6

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente $CO\text{-}CH_3$ y en la que R' y R_1' representan, independientemente el uno del otro, H o uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

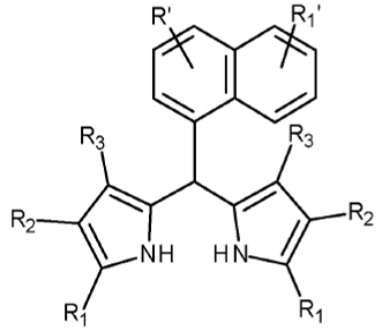
- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

preferentemente, R' representa H y R_1' representa un sustituyente o R' representa un sustituyente y R_1' representa H.

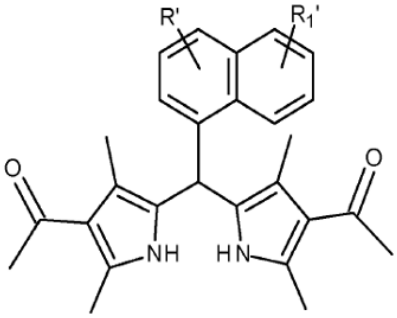
[0062] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-7:



I-7

en la que R_1, R_2, R_3, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

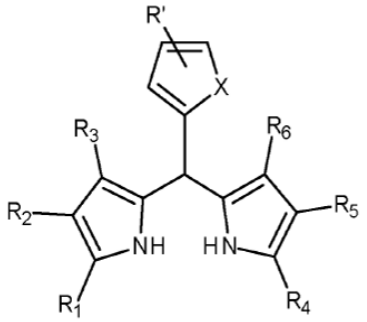
[0063] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-8:



I-8

en la que R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

[0064] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-9:



I-9

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente $CO\text{-}CH_3$ y

en la que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', siendo X preferentemente S, en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3 y

en la que R' representa H o uno o más sustituyentes, preferentemente un sustituyente, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

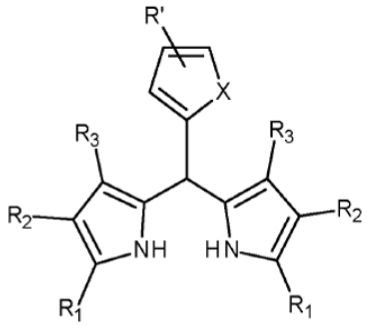
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

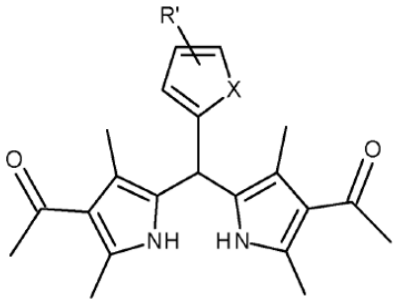
[0065] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-10:



I-10

en la que R_1, R_2, R_3, y X son como se ha definido anteriormente.

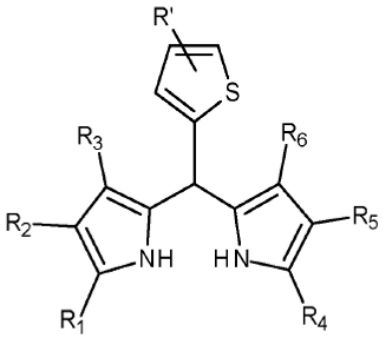
[0066] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-11:



I-11

en la que R y X son como se ha definido anteriormente.

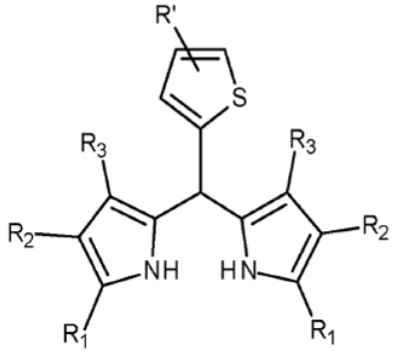
[0067] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-9bis:



I-9bis

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R' son como se ha definido anteriormente.

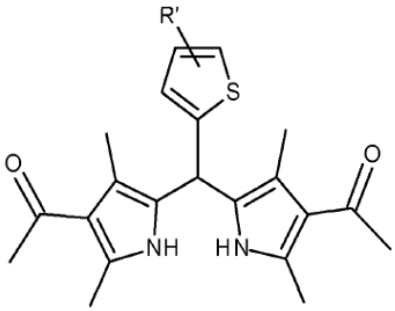
[0068] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-10bis:



I-10bis

en la que R_1, R_2, R_3 y R' son como se ha definido anteriormente.

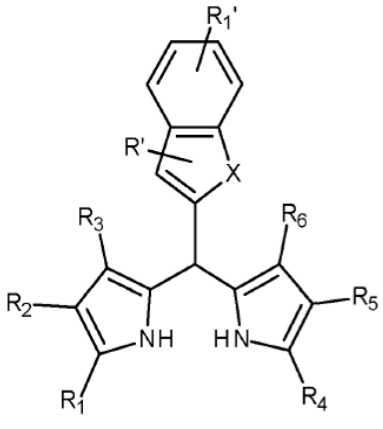
[0069] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-11bis:



I-11bis

en la que R es como se define anteriormente.

[0070] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-12:



I-12

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente $CO\text{-}CH_3$ y

en la que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', siendo X preferentemente S u O, en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3 y

en la que R' y R_1' representan, independientemente el uno del otro, H o uno o más sustituyentes, preferentemente un sustituyente, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

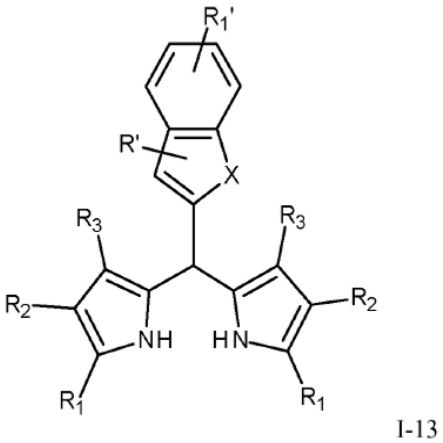
- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

preferentemente, R' representa H y R_1' representa un sustituyente o R' representa un sustituyente y R_1' representa H.

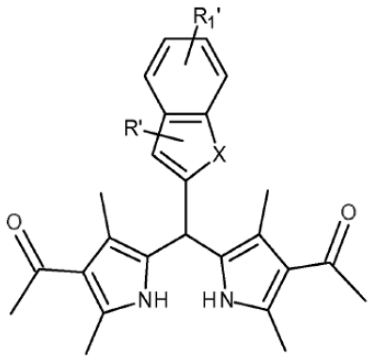
[0071] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-13:



I-13

en la que R_1, R_2, R_3, R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente.

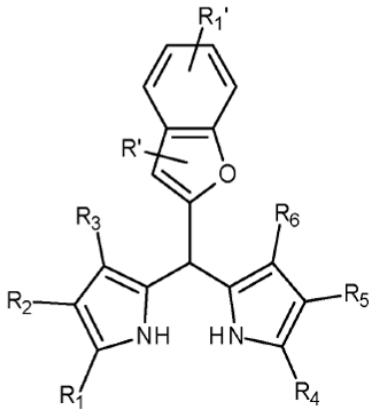
[0072] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-14:



I-14

en la que R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente.

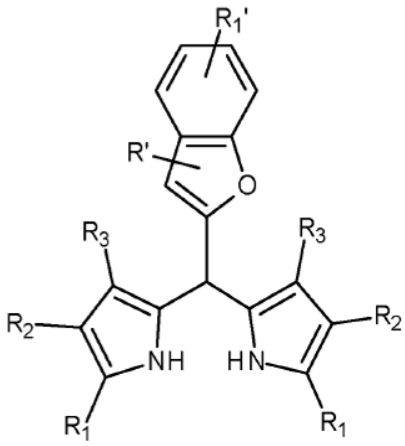
[0073] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-12bis:



I-12bis

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

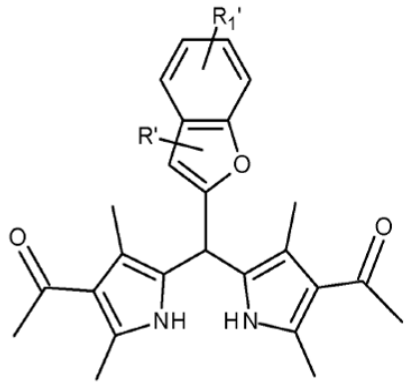
[0074] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-13bis:



I-13bis

en la que R_1, R_2, R_3, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

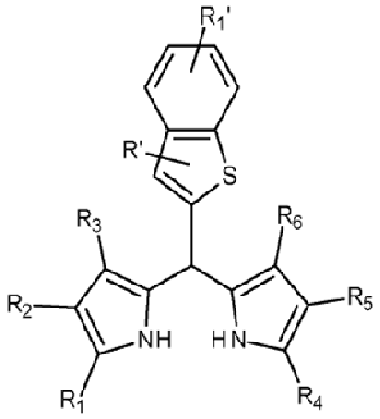
[0075] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-14bis:



I-14bis

en la que R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

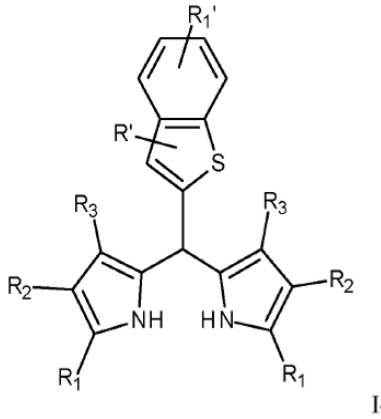
[0076] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-12ter:



I-12ter

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

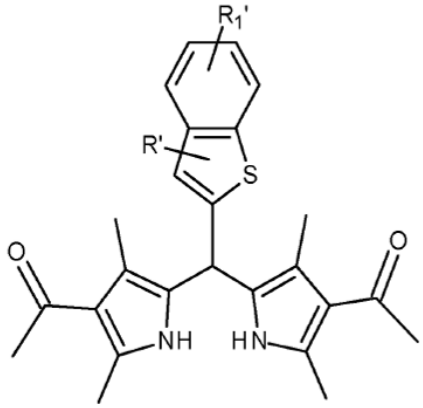
[0077] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-13ter:



I-13ter

en la que R_1, R_2, R_3, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

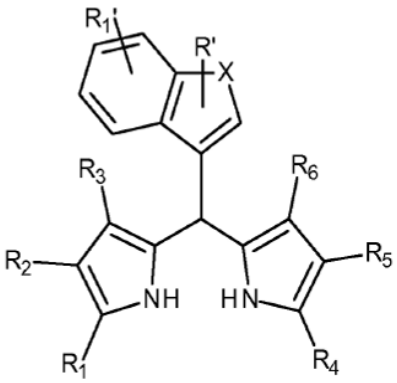
[0078] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-14ter:



I-14ter

en la que R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

[0079] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-15:



I-15

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente $CO\text{-}CH_3$ y

en la que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', siendo X preferentemente S, en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3 y

en la que R' y R_1' representan, independientemente el uno del otro, H o uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

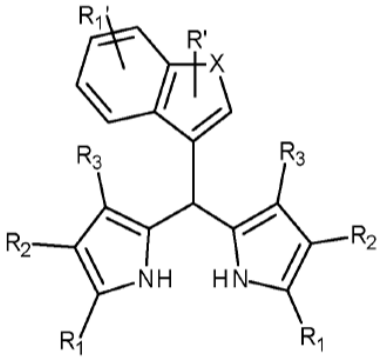
- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

preferentemente, R' representa H y R_1' representa un sustituyente o R' representa un sustituyente y R_1' representa H.

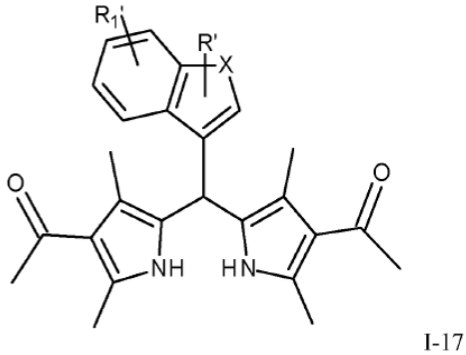
[0080] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-16:



I-16

en la que R_1, R_2, R_3, R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente.

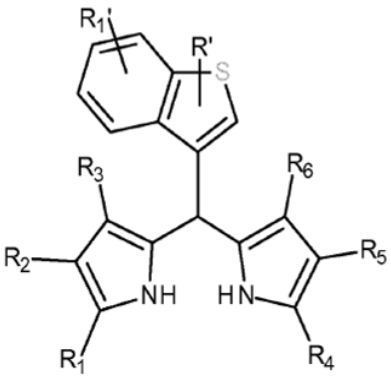
[0081] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-17:



I-17

en la que R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente.

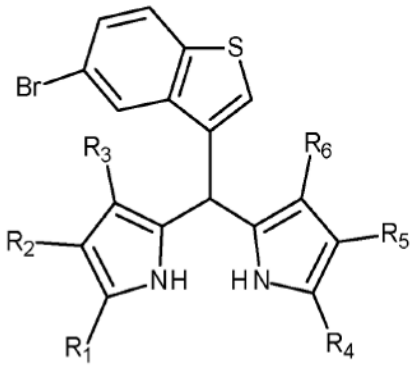
[0082] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-15bis:



I-15bis

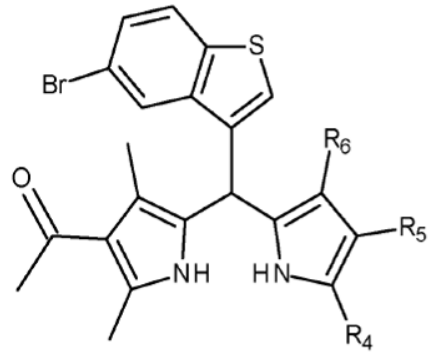
en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

[0083] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



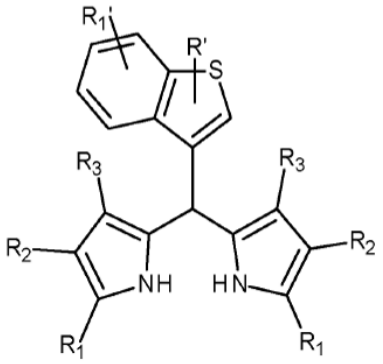
en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente.

[0084] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



en la que R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_4, R_5 y R_6 en particular, independientemente los unos de los otros, H o un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado.

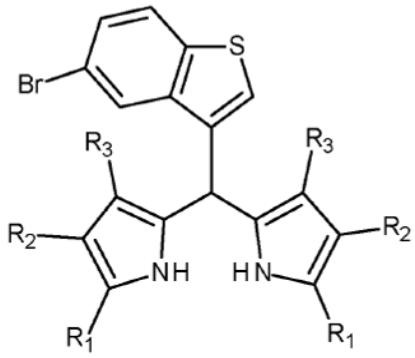
[0085] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-16bis:



I-16bis

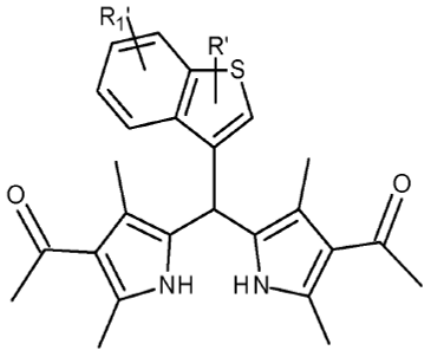
en la que R_1, R_2, R_3, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

[0086] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



en la que R_1, R_2 y R_3 son como se ha definido anteriormente.

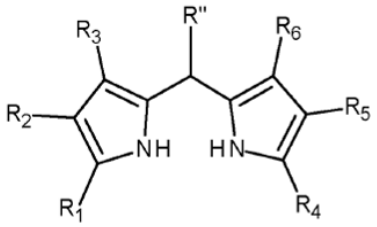
[0087] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-17bis:



I-17bis

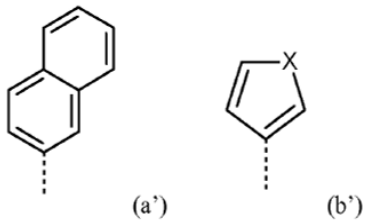
en la que R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

[0088] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-18:



I-18

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente $CO\text{-}CH_3$ y en la que R'' se selecciona de los arilos de las siguientes fórmulas (a') a (b'):



(a') (b')

en las que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3, estando dicho grupo R'' sustituido o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

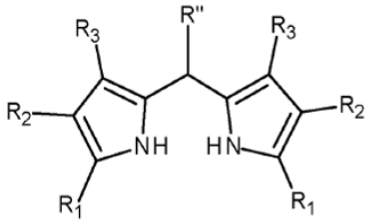
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

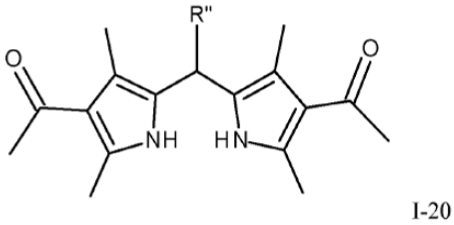
[0089] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-19:



I-19

en la que R_1, R_2, R_3 y R'' son como se ha definido anteriormente.

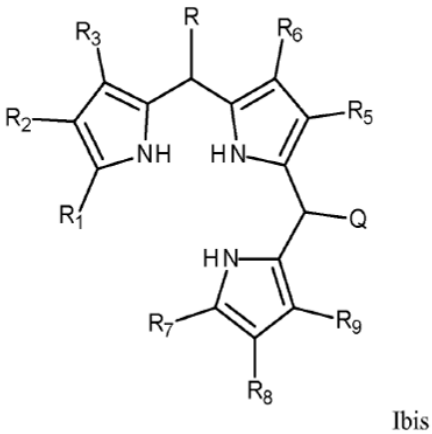
[0090] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula I-20:



I-20

en la que R'' es como se define anteriormente.

[0091] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula Ibis:



Ibis

en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6 y R son como se ha definido anteriormente y en la que R_7, R_8 y R_9 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

Q representa

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

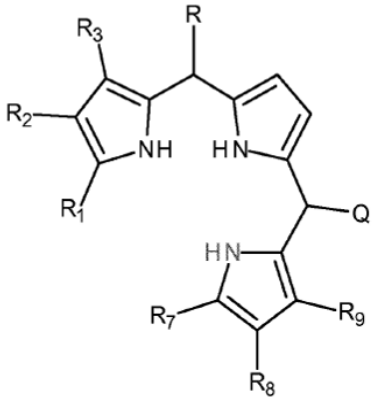
H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

[0092] Cuando R es diferente de H y Q representa H o cuando Q es diferente de H y R representa H, la molécula presenta un elemento estereogénico y de esta manera los compuestos de la invención pueden ser el enantiómero *R* o el *S*, una mezcla racémica de ambos enantiómeros o una mezcla que comprende el 0,01 %-99,99 % del enantiómero *R* y el 99,99 %-0,01 % del enantiómero *S.*

[0093] Cuando R y Q son diferentes de H, la molécula presenta dos elementos estereogénicos y de esta manera los compuestos de la invención pueden ser el estereoisómero *RR, SS, RS* o *SR*, una mezcla racémica de ambos estereoisómeros *RR* y *SS* o *RS* y *SR*, una mezcla que comprende el 0,01 %-99,99 % del enantiómero *RR* y el 99,99 %-0,01 % del enantiómero *SS,* una mezcla que comprende el 0,01 %-99,99 % del enantiómero *RS* y el 99,99 %-0,01 % del enantiómero *SR*, una mezcla que comprende el 50 % de la mezcla racémica de los estereoisómeros *RR* y *SS* y el 50 % de la mezcla racémica de los estereoisómeros *RS* y *SR*, una mezcla que comprende el 0,01 %-99,99 % de la mezcla racémica de los estereoisómeros *RR* y *SS* y el 99,99 %-0,01 % de la mezcla racémica de los estereoisómeros *RS* y *SR* o una mezcla de los estereoisómeros *RR* y *SS* o *RS* y *SR*.

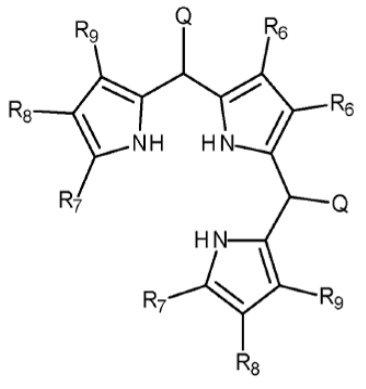
[0094] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula Ibis-1:



Ibis-1

en la que R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R y Q son como se ha definido anteriormente.

[0095] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula Ibis-2:

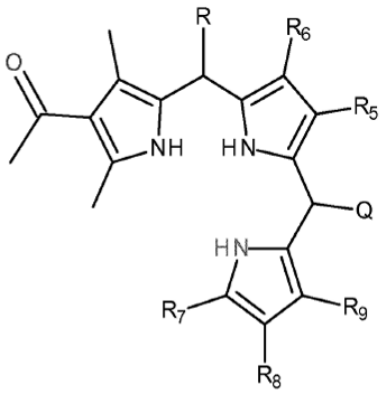


Ibis-2

en la que R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando R_6 preferentemente H.

[0096] Cuando Q es diferente de H, la molécula presenta dos elementos estereogénicos y de esta manera los compuestos de la invención pueden ser el estereoisómero *RR* o *SS,* el meso isómero, una mezcla racémica de ambos estereoisómeros *RR* y *SS*, una mezcla que comprende el 0,01 %-99,99 % del estereoisómero *RR* y el 99,99 %-0,01 % del estereoisómero *SS,* una mezcla que comprende el 50 % de la mezcla racémica de los estereoisómeros *RR* y *SS* y el 50 % del meso isómero, una mezcla que comprende el 0,01 %-99,99 % de la mezcla racémica de los estereoisómeros *RR* y *SS* y el 99,99 %-0,01 % del meso isómero o una mezcla de los estereoisómeros *RR* y *SS* y el meso isómero.

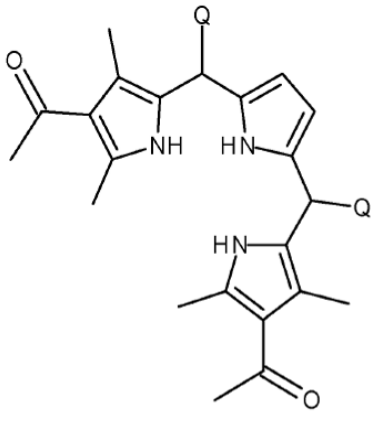
[0097] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula Ibis-3:



Ibis-3

en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R y Q son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y/o R_6 preferentemente H.

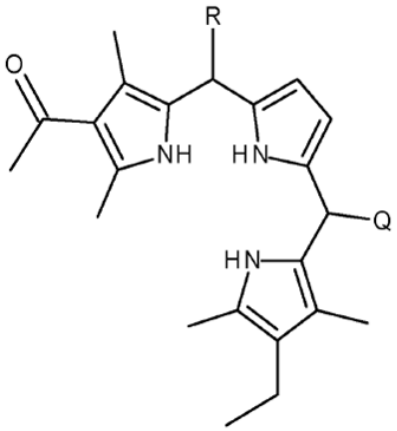
[0098] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula Ibis-4:



Ibis-4

en la que Q es como se define anteriormente.

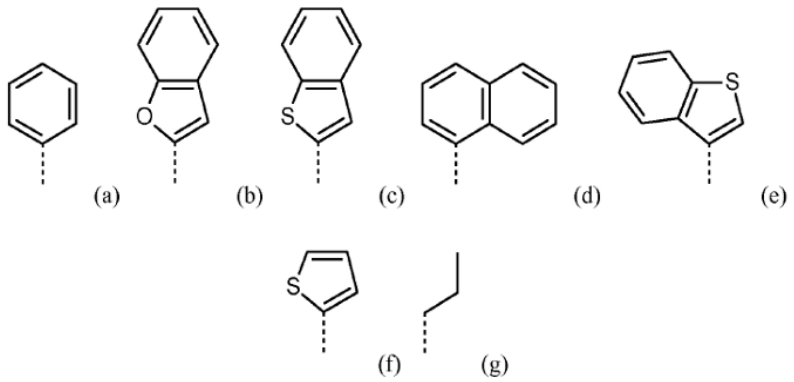
[0099] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula Ibis-5:



Ibis-5

en la que Q y R son como se ha definido anteriormente.

[0100] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula Ibis definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* en la que R y Q se seleccionan, independientemente el uno del otro, del grupo que comprende:



en el que los arilos (a), (b), (c), (d), (e) y (f) se sustituyen o no por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

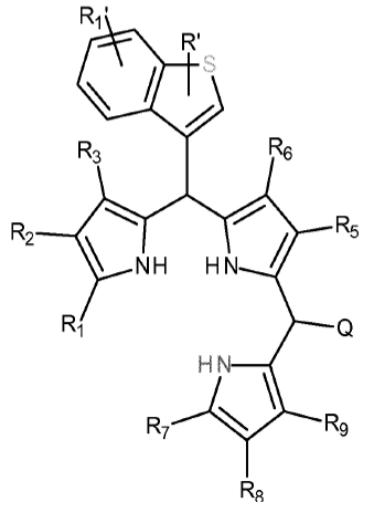
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

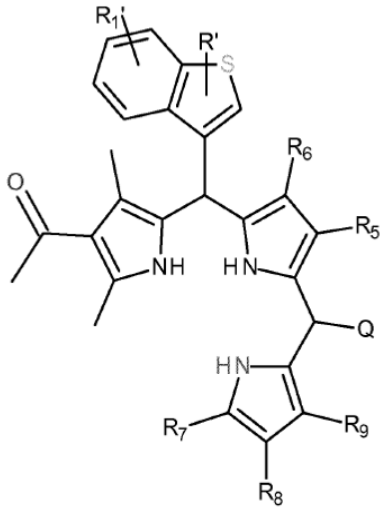
- NO_2
- CN.

[0101] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



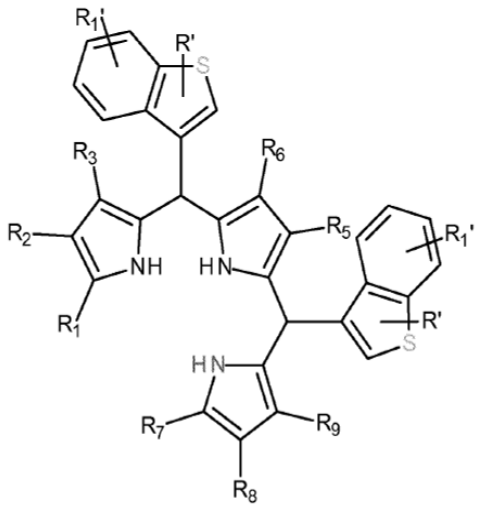
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R', R_1' y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0102] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



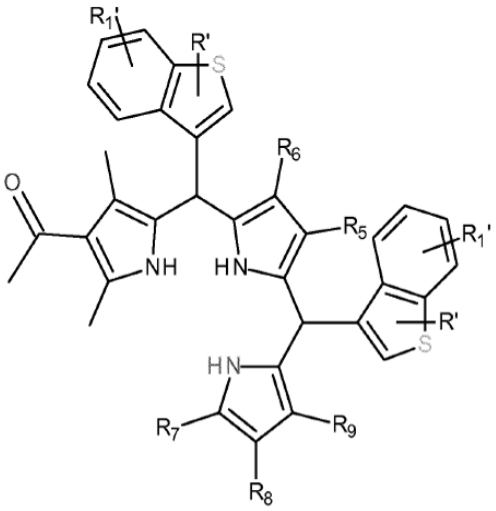
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R', R_1' y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0103] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



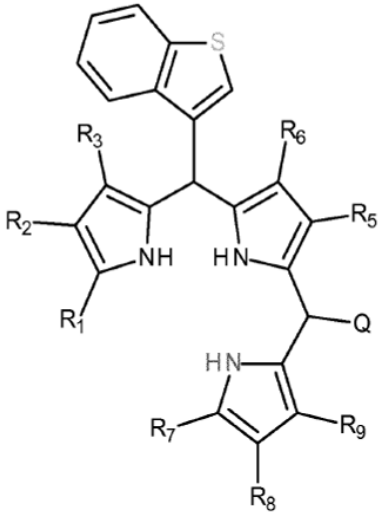
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0104] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



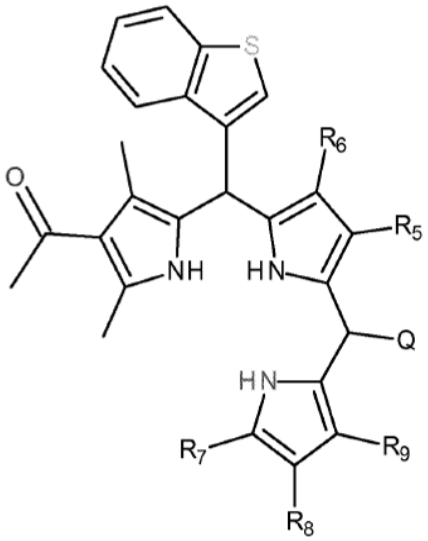
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0105] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



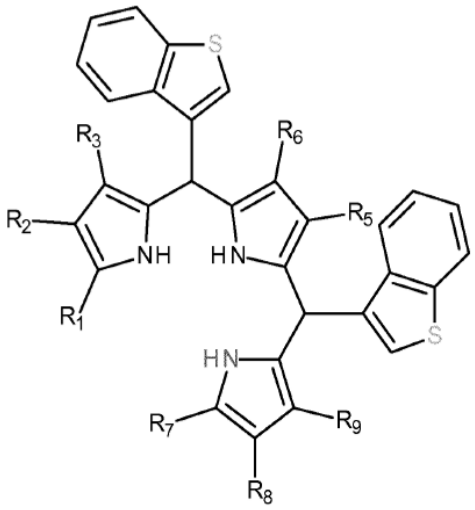
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0106] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



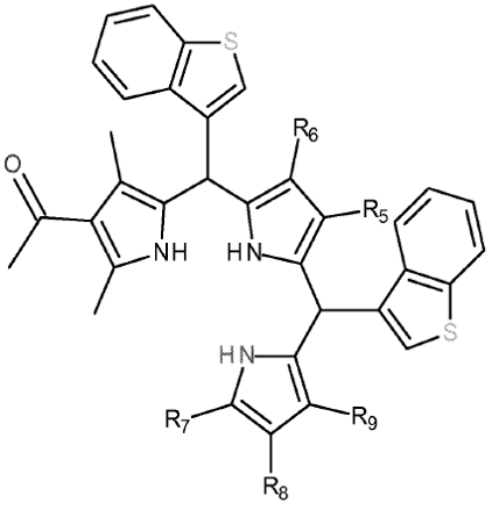
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0107] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



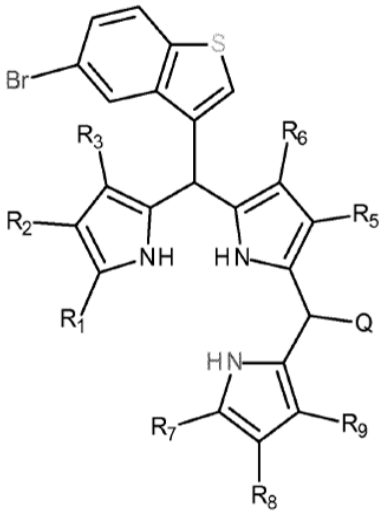
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0108] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



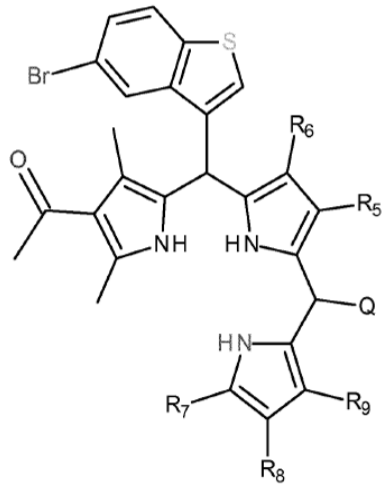
en la que R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0109] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



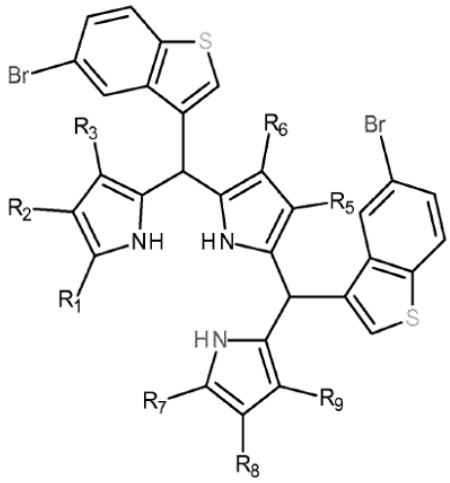
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0110] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



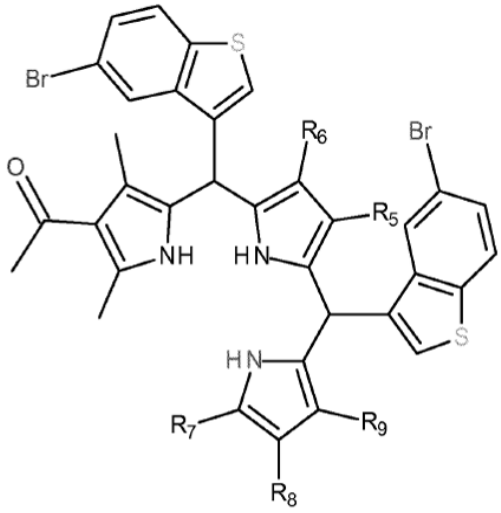
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0111] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:



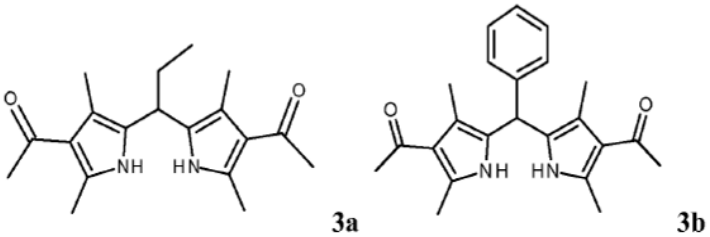
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0112] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* de la siguiente fórmula:

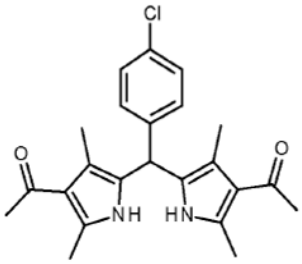


en la que R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

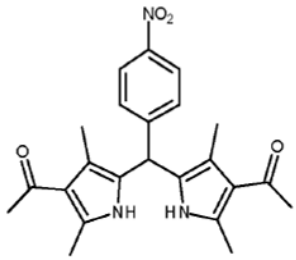
[0113] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* seleccionados del grupo que comprende:



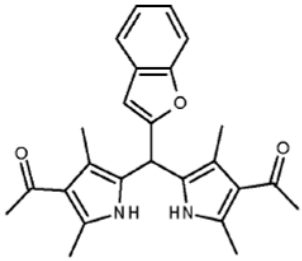
3a **3b**



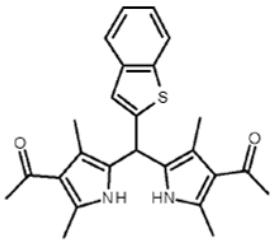
3c



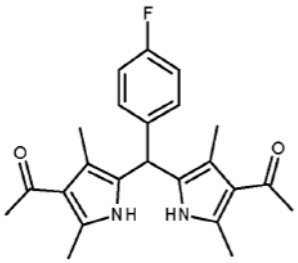
3d



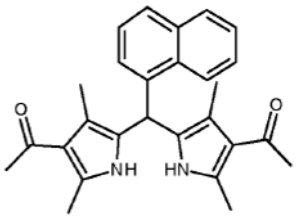
3e



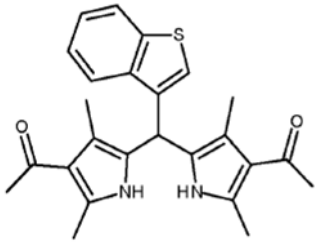
3f



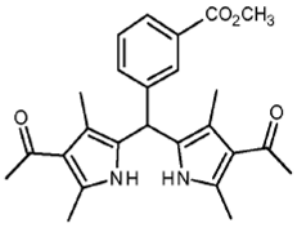
3g



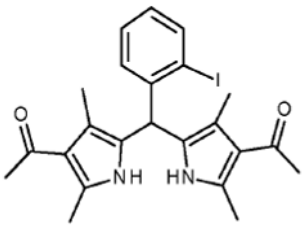
3h



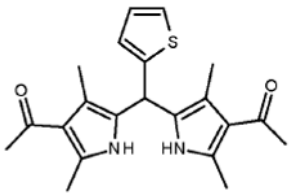
3i



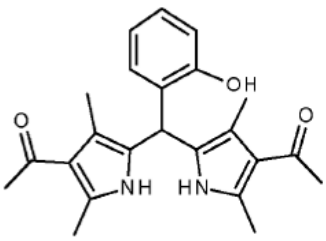
3j



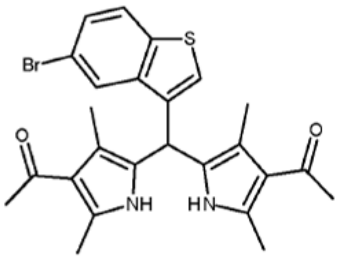
3k



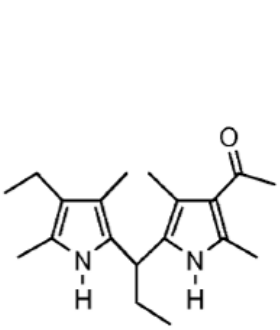
3l



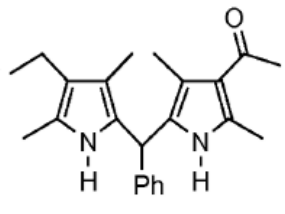
3m



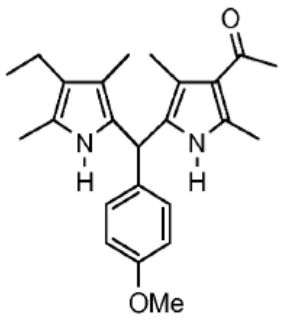
3n



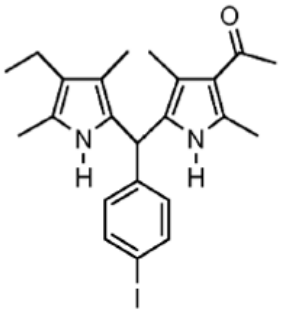
7a



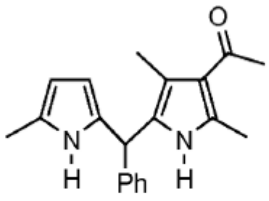
7b



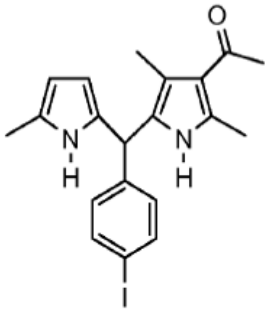
7c



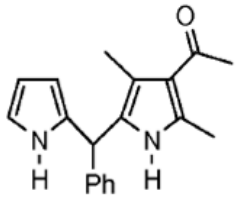
7d



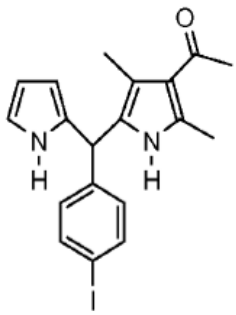
7e



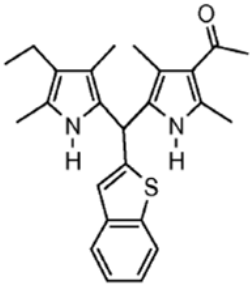
7f

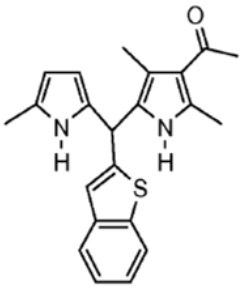


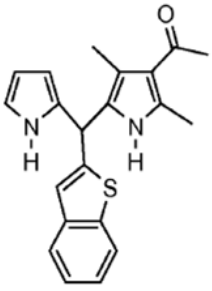
7g

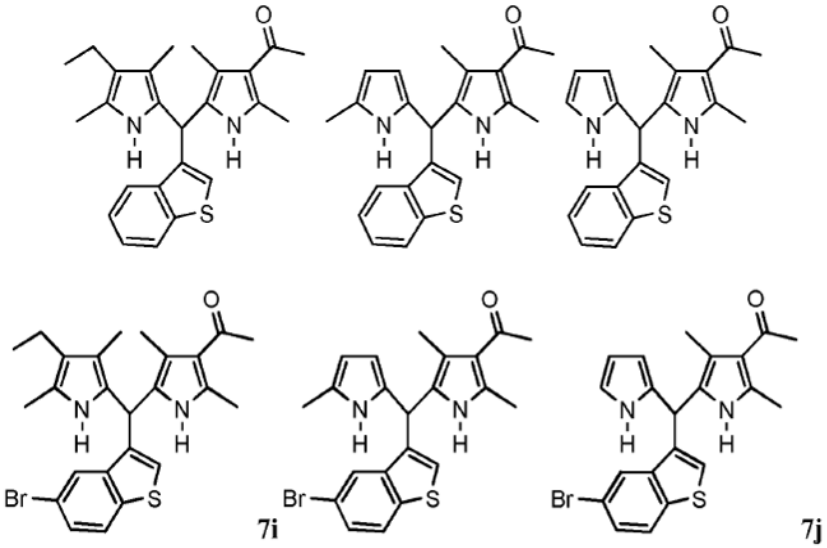


7h

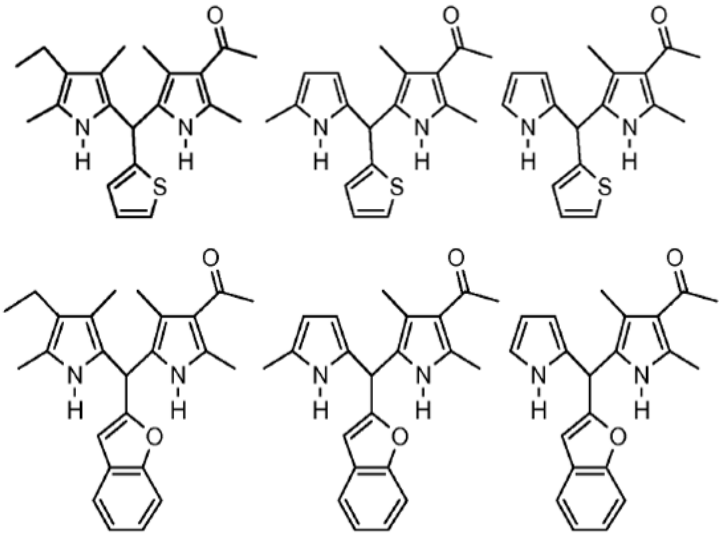


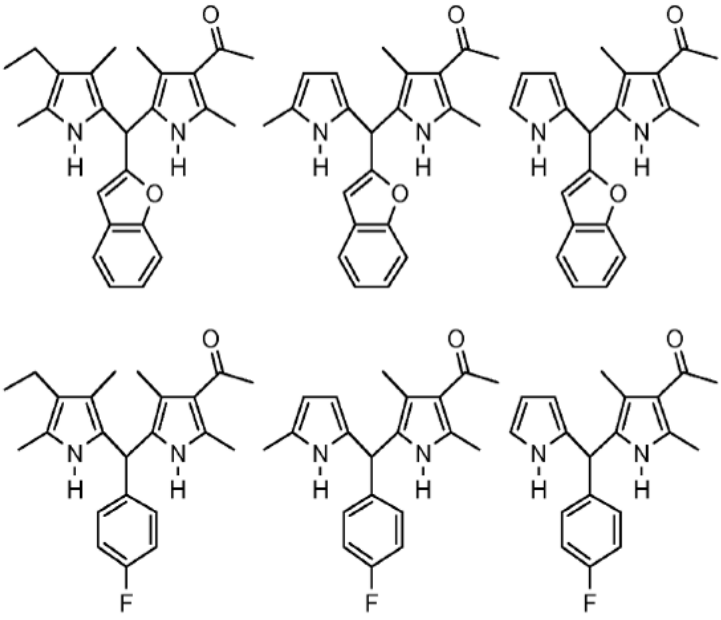


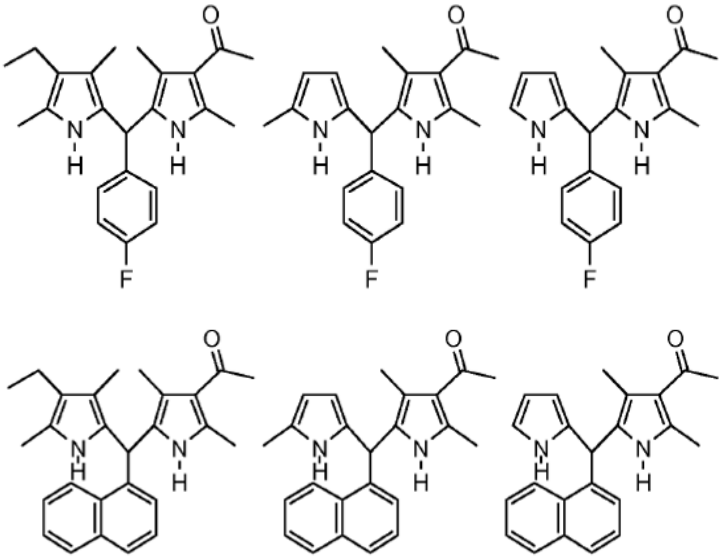


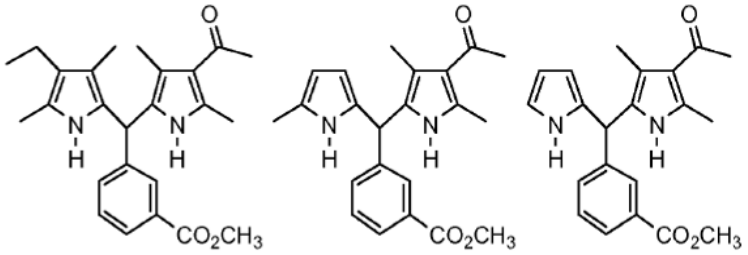


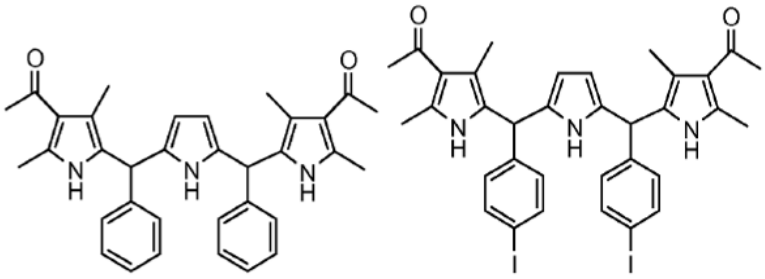
7i 7j



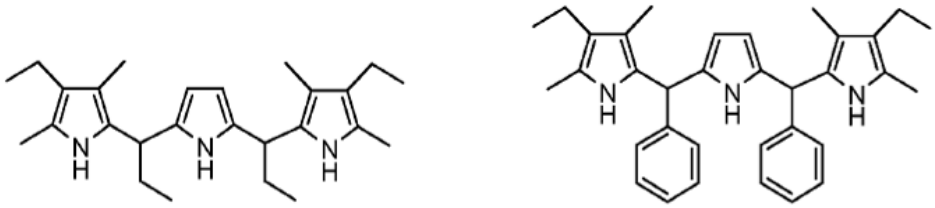




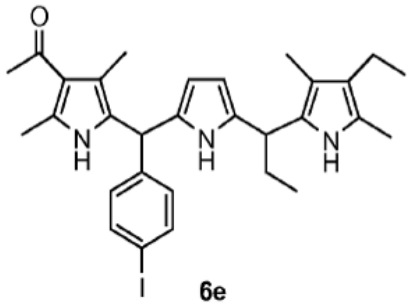




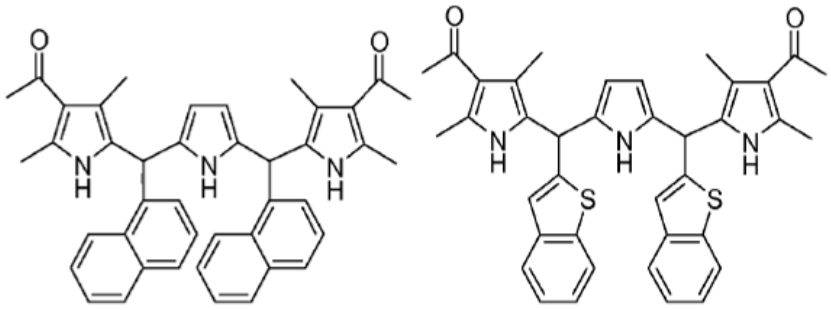
6a 6b

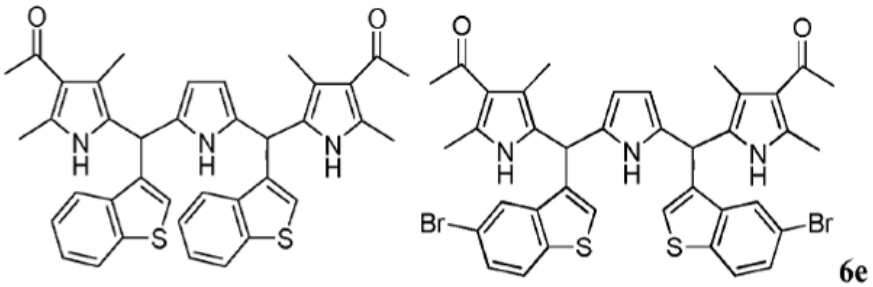


6c 6d

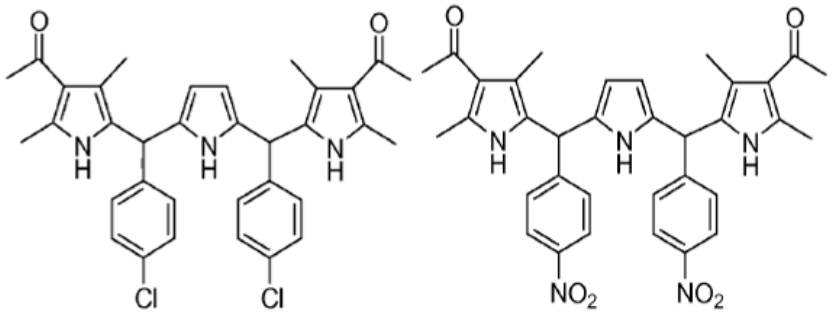


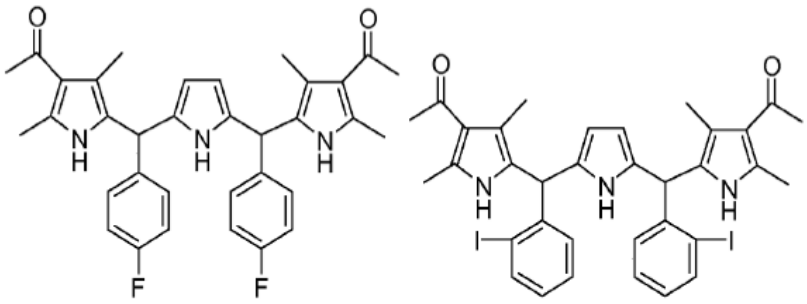
6e

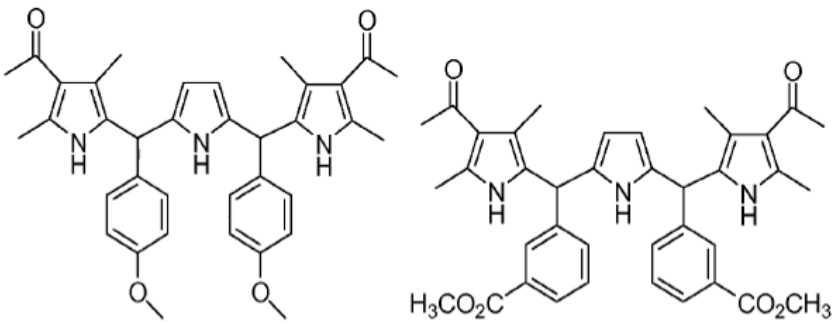


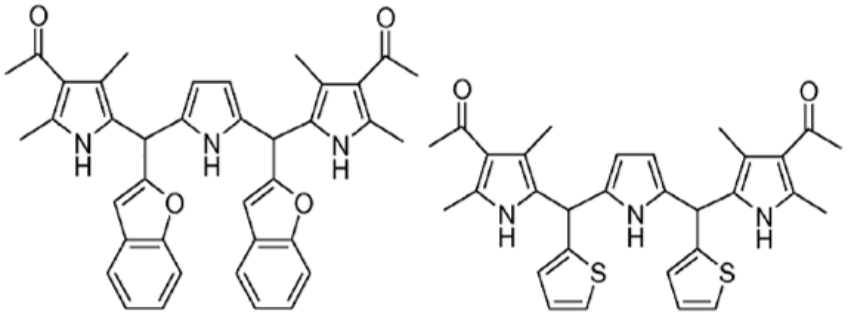


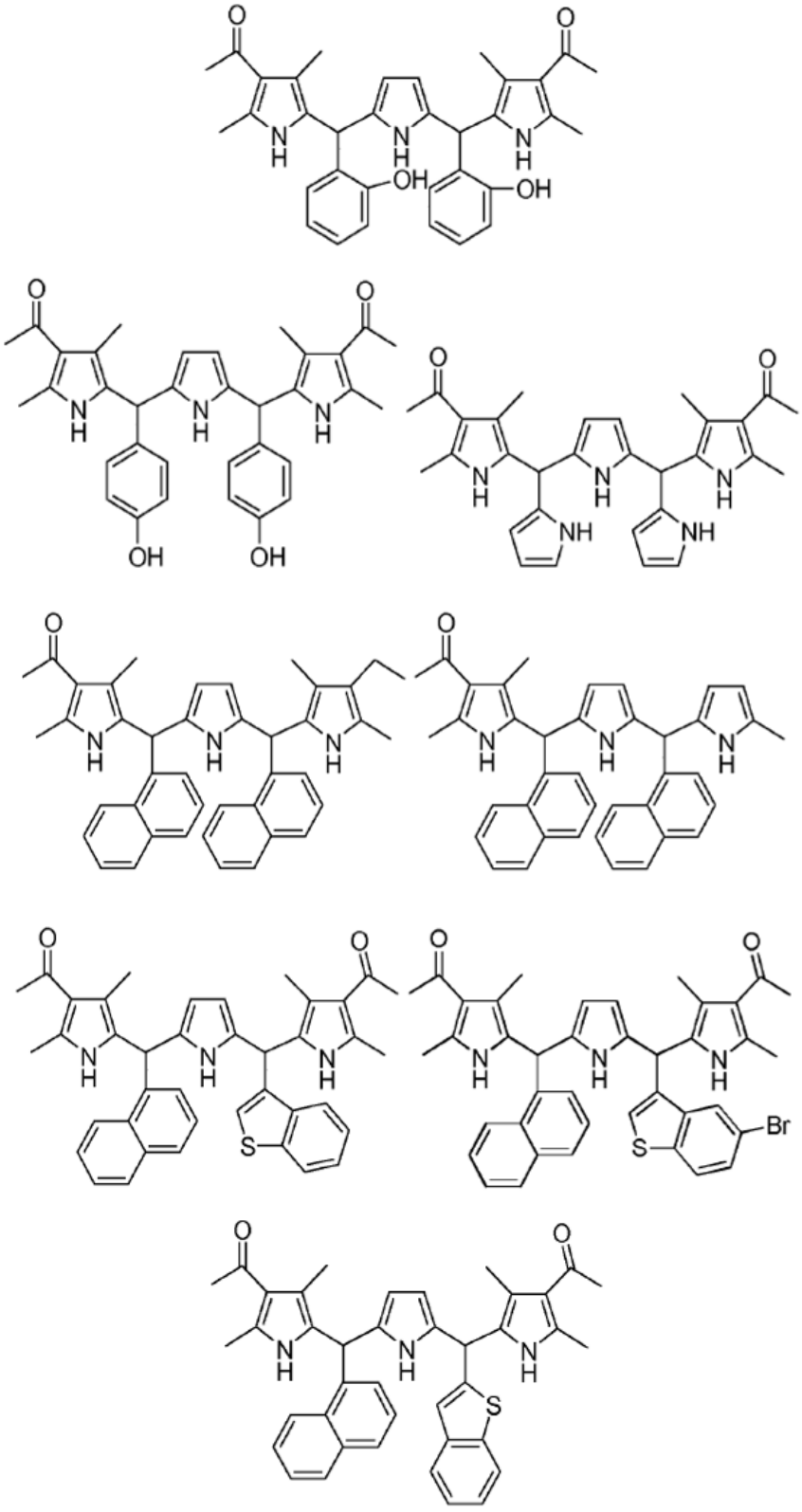
6e

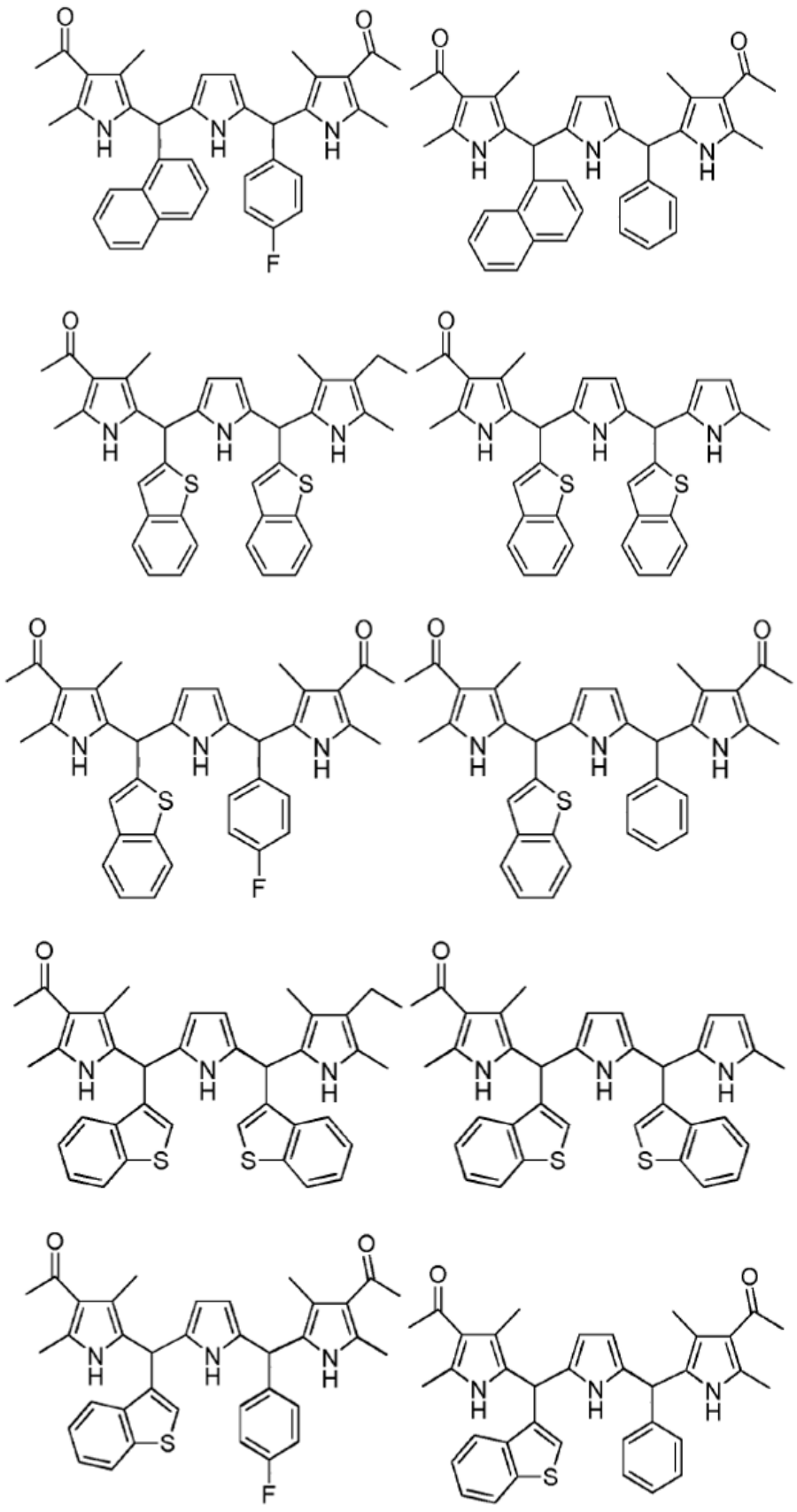


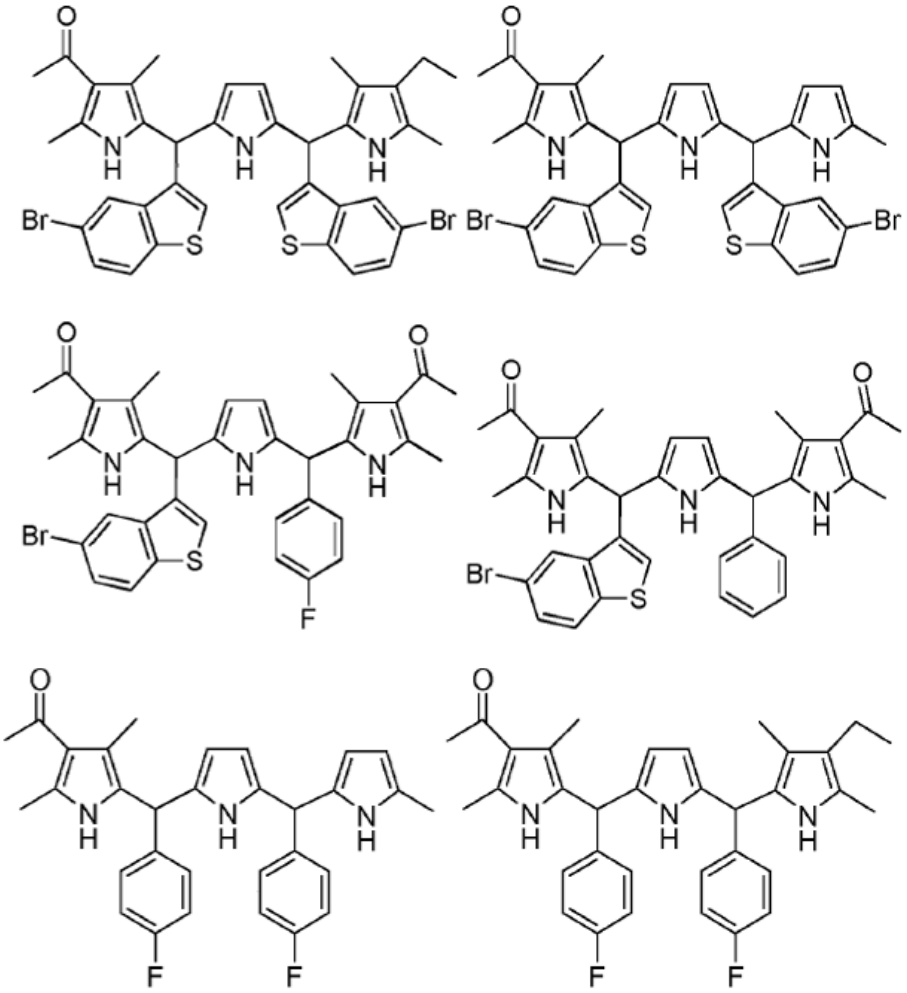












[0114] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* en la que dichas bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* son cepas susceptibles o resistentes a los β-lactamos (incluyendo las cepas resistentes a meticilina también denominadas MRSA) y/o son susceptibles o resistentes a los glucopéptidos (incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* intermedias a vancomicina o intermedias a glucopéptidos también denominadas VISA o GISA) o cepas de *Staphylococcus aureus* multi-resistentes a fármacos.

[0115] Los compuestos de la invención presentan la ventaja de ser activos contra las cepas de *Staphylococcus aureus* que son multi-resistentes, es decir, resistentes a varias clases de antibióticos incluyendo aquellos citados anteriormente.

[0116] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* en la que dichas bacterias del género *Staphylococcus aureus* pertenecen al grupo que comprende:

- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923,
- *Staphylococcus aureus* ATCC 29213,
- *Staphylococcus aureus* ATCC 9144,
- *Staphylococcus aureus* ATCC 6538,
- *Staphylococcus aureus* CIP 65.6,
- *Staphylococcus aureus* CIP 103428,
- *Staphylococcus aureus* CIP 65.25, cepa MRSA,
- *Staphylococcus aureus* ATCC 33592, cepa MRSA resistente a aminoglucósidos incluyendo gentamicina,

- *Staphylococcus aureus* ST 398, cepa MRSA,
- *Staphylococcus aureus* USA 300, cepa MRSA,
- *Staphylococcus aureus* ATCC 106414, cepa VISA/GISA,
- *Staphylococcus aureus* SA-1199B, cepa resistente a fluoroquinolonas debido a la sobreproducción de la bomba de expulsión NorA,
- *Staphylococcus aureus* MSSA 476 y
- *Staphylococcus aureus* MRSA 252.

[0117] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* en la que dicha infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* en particular la especie *Staphylococcus aureus,* pertenecen al grupo que comprende:

- espinillas,
- impétigo,
- forúnculos,
- celulitis
- foliculitis,
- carbúnculos,
- síndrome de piel escaldada,
- abscesos,
- supuraciones,
- neumonía, pleuro-neumonía,
- infecciones del tracto urinario, pielonefritis,
- peritonitis,
- prostatitis,
- meningitis,
- meningo-encefalitis,
- endoftalmitis,
- osteomielitis,
- endocarditis, miocarditis, pericarditis,
- síndrome de choque tóxico (TSS),
- bacteriemia y
- sepsis.

[0118] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por la especie *Staphylococcus aureus,* en la que dichos compuestos no son activos contra bacterias de la especie *Staphylococcus epidermidis.*

[0119] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por la especie *Staphylococcus aureus,* en la que dichas bacterias de la especie *Staphylococcus epidermidis* pertenecen al grupo que comprende

- *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228,
- *Staphylococcus epidermidis* CIP 81.55,
- *Staphylococcus epidermidis* CIP 103627,
- *Staphylococcus epidermidis* ATCC 49461.

[0120] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I definidos anteriormente, en particular a los compuestos de fórmula I-5, I-8, I-11, I-11bis, I-14, I-14ter, I-17, I-17bis o I-20 para usar como un fármaco antibacteriano contra la infección o infecciones causadas por la especie *Staphylococcus aureus,* en la que dichos compuestos no son activos o lo son débilmente contra bacterias de especies de *Staphylococcus* negativas a la coagulasa, tales como *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus arlettae, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus lungnunensis, Staphylococcus massiliensis, Staphylococcus pettenkoferi, Staphylococcus saprophyticus* o *Staphylococcus simulans.*

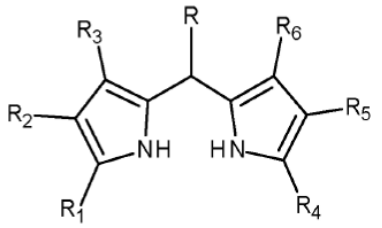
[0121] Por “débilmente activo” se entiende CMI de un compuesto dado > o = 8 mg/l.

[0122] Por “no activo” se entiende CMI de un compuesto dado > o = 32 mg/l.

[0123] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula I definido anteriormente y un antibiótico seleccionado del grupo que comprende beta-lactamos, aminoglucósidos, tetraciclinas, glicilciclinas, macrólidos, azalidas, cetólidos, sinergistinas, lincosanidas,

fluoroquinolonas, fenicoles, rifamicinas, sulfamidas, trimetoprim, glucopéptidos, oxazolidinonas y lipopéptidos, para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de dicha infección o infecciones causadas por bacterias de la especie *Staphylococcus aureus.*

[0124] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la siguiente fórmula I:



I

en la que:

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

R representa:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,

- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CO_2-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),

estando dichos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,

- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

asociado a un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0125] La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" denota en particular celulosa, almidón, alcohol bencílico, polietilenglicol, gelatina, lactosa, polisorbato, estearato magnésico o cálcico, goma xantana, guar, alginato, sílice coloidal.

[0126] Las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse por vía oral, parenteral, tópica o rectal o en aerosoles.

[0127] Como composiciones sólidas para la administración oral, pueden usarse comprimidos, píldoras, cápsulas de gelatina, polvos o gránulos. En estas composiciones, el ingrediente activo de acuerdo con la invención se mezcla con uno o más diluyentes inertes o adyuvantes, tales como sacarosa, lactosa o almidón. Estas composiciones pueden comprender sustancias distintas a los diluyentes, por ejemplo un lubricante tal como estearato magnésico o un recubrimiento destinado a la liberación controlada.

[0128] Como composiciones líquidas para la administración oral, pueden usarse soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes tales como agua o aceite de parafina. Estas composiciones también pueden comprender sustancias distintas a los diluyentes, por ejemplo, agentes humectantes, edulcorantes o saborizantes.

[0129] Las composiciones para la administración parenteral pueden ser soluciones o emulsiones estériles. Como disolvente o vehículo, pueden usarse agua, propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, agentes isotonizantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes.

[0130] La esterilización puede llevarse a cabo de varias formas, por ejemplo usando un filtro bacteriológico, por irradiación o por calentamiento. También pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en el momento del uso en agua esterilizada o cualquier otro medio estéril inyectable.

[0131] Las composiciones para la administración tópica pueden ser por ejemplo cremas, ungüentos, lociones o aerosoles.

[0132] Las composiciones para la administración rectal son supositorios o cápsulas rectales, las cuales, además del ingrediente activo, contienen excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semi-sintéticos o polietilenglicoles.

[0133] Las composiciones también pueden ser aerosoles.

[0134] Para usar en forma de aerosoles líquidos, las composiciones pueden ser soluciones estériles o composiciones sólidas disueltas en el momento del uso en agua estéril libre de pirógenos, en suero o en cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Para usar en forma de aerosoles secos destinados a inhalarse directamente, el ingrediente activo se divide finamente y se combina con un diluyente o un vehículo sólido hidrosoluble, por ejemplo dextrano, manitol o lactosa.

[0135] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, administrable por vía oral a una dosis comprendida entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg.

[0136] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, en una forma susceptible de ser administrable por ruta oral a una dosis unitaria comprendida entre 100 mg y 1.500 mg, en particular de 100 mg a 1.000 mg, en particular de 100 a 500 mg.

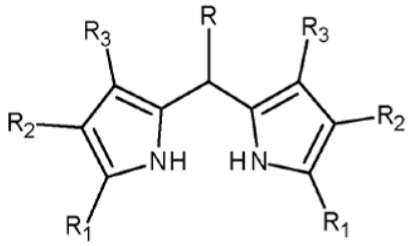
[0137] Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse 1 a 4 veces al día, preferentemente 2 o 3 veces al día.

[0138] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, administrable por vía intravenosa a una dosis comprendida entre aproximadamente 5 g/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

[0139] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, en una forma susceptible de ser administrable por vía intravenosa a una dosis unitaria comprendida entre 0,1 mg y 1000 mg, en particular de 10 mg a 1.000 mg, en particular de 10 a 500 mg, en particular de 10 a 100 mg.

[0140] Dicha composición farmacéutica puede administrarse 1 a 4 veces al día, preferentemente 2 o 3 veces al día.

[0141] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-1:



I-1

en la que R_1, R_2, R_3 y R son como se ha definido anteriormente, representando R_2 preferentemente CO-CH_3.

[0142] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, en la que al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es diferente respectivamente de R_4, R_5 y R_6.

[0143] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, en la que al menos uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representa:

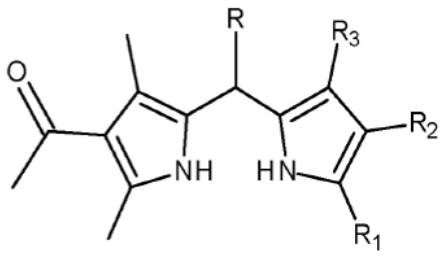
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- CF_3,
- NO_2
- CN.

[0144] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, en la que R_2 y/o R_5 se selecciona/seleccionan del grupo que comprende:

- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- CF_3,
- NO_2
- CN.

[0145] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, en la que R_2 y/o R_5 representa o representan CO-CH_3.

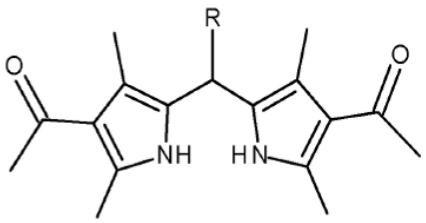
[0146] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-1bis:



I-1bis

en la que R_1, R_2, R_3 y R son como se ha definido anteriormente.

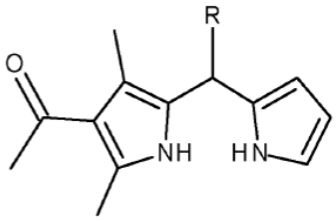
[0147] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-2:



I-2

en la que R es como se define anteriormente.

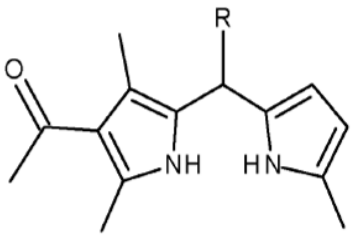
[0148] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-2bis:



I-2bis

en la que R es como se define anteriormente.

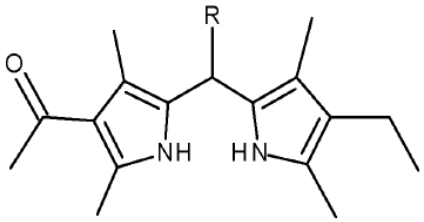
[0149] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-2ter:



I-2ter

en la que R es como se define anteriormente.

[0150] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-2cuater:



I-2cuater

en la que R es como se define anteriormente.

[0151] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I,, en la que R representa:

- un alquilo (C_1-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,

representando R preferentemente un arilo,
estando dichos alquilo (C_1-C_7) y arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

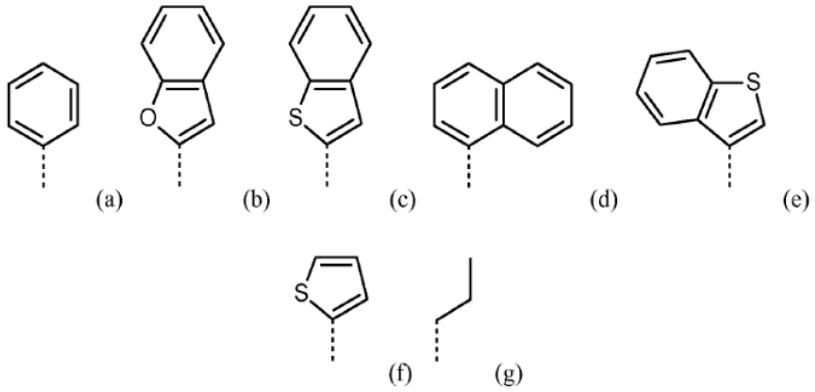
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

[0152] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, en la que R se selecciona del grupo que comprende:



estando dicho R sustituido o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

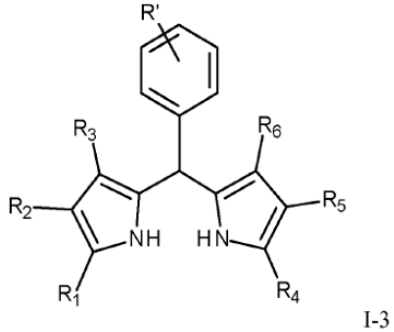
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

[0153] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-3:



I-3

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente $CO\text{-}CH_3$ y en la que R' representa H, uno o más sustituyentes, preferentemente un sustituyente, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

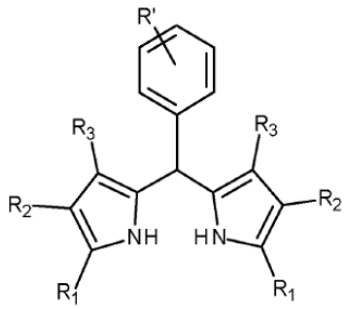
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

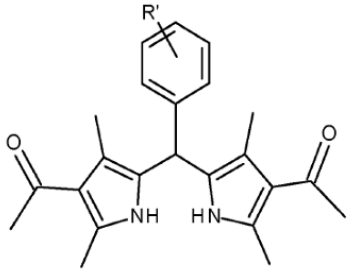
[0154] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-4:



I-4

en la que R_1, R_2, R_3 y R son como se ha definido anteriormente.

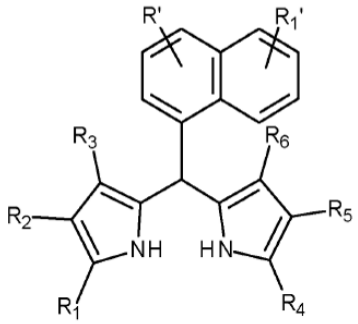
[0155] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-5:



I-5

en la que R es como se define anteriormente.

[0156] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-6:



I-6

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente $CO\text{-}CH_3$ y
en la que R' y R_1' representan, independientemente el uno del otro, H o uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

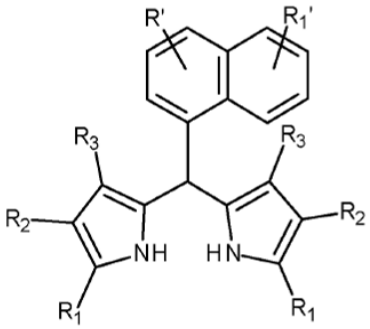
- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

preferentemente, R' representa H y R_1' representa un sustituyente o R' representa un sustituyente y R_1' representa H.

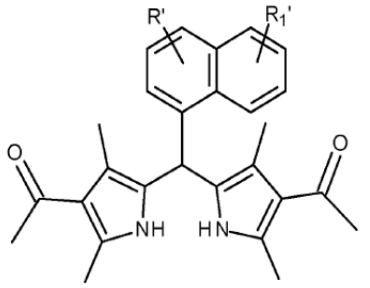
[0157] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-7:



I-7

en la que R_1, R_2, R_3, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

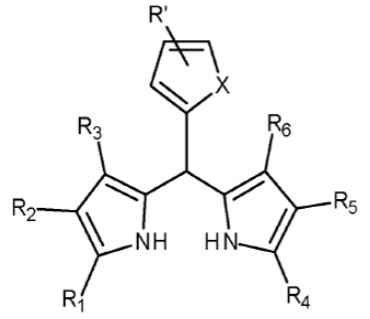
[0158] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-8:



I-8

en la que R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

[0159] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-9:



I-9

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente CO-CH_3 y

en la que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', siendo X preferentemente S, en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3 y

en la que R' representa H o uno o más sustituyentes, preferentemente un sustituyente, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),

- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

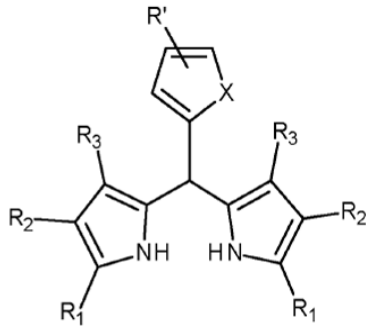
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

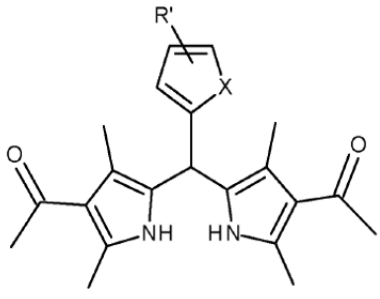
[0160] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-10:



I-10

en la que R_1, R_2, R_3, y X son como se ha definido anteriormente.

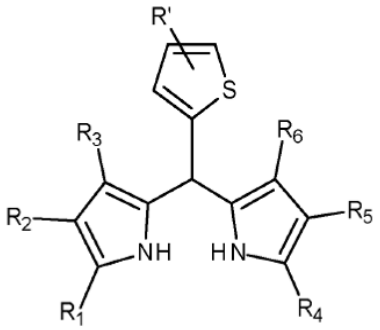
[0161] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-11:



I-11

en la que R y X son como se ha definido anteriormente.

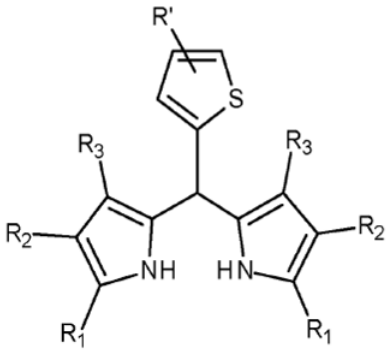
[0162] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-9bis:



I-9bis

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R' son como se ha definido anteriormente.

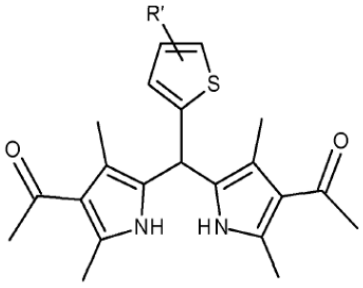
[0163] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-10bis:



I-10bis

en la que R_1, R_2, R_3 y R' son como se ha definido anteriormente.

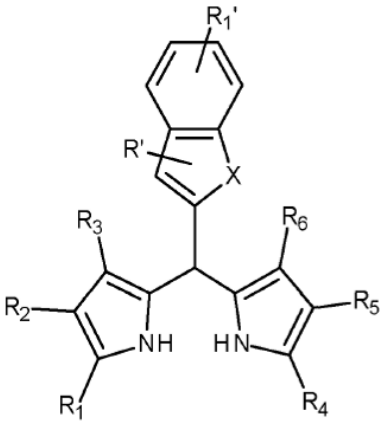
[0164] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-11bis:



I-11bis

en la que R' es como se define anteriormente.

[0165] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-12:



I-12

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente $CO\text{-}CH_3$ y

en la que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', siendo X preferentemente S u O, en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3 y

en la que R' y R_1' representan, independientemente el uno del otro, H o uno o más sustituyentes, preferentemente un sustituyente, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

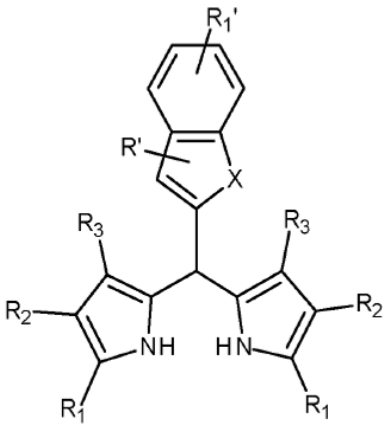
- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

preferentemente, R' representa H y R_1' representa un sustituyente o R' representa un sustituyente y R_1' representa H.

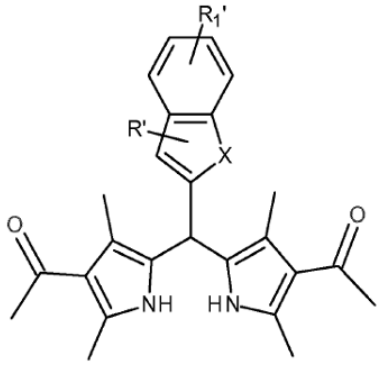
[0166] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-13:



I-13

en la que R_1, R_2, R_3, R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente.

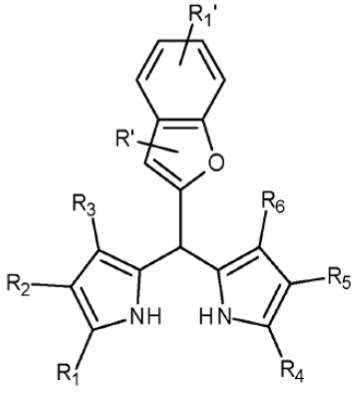
[0167] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-14:



I-14

en la que R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente.

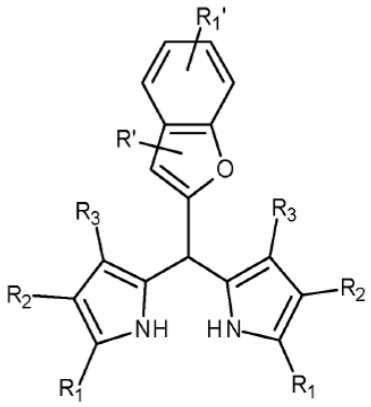
[0168] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-12bis:



I-12bis

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

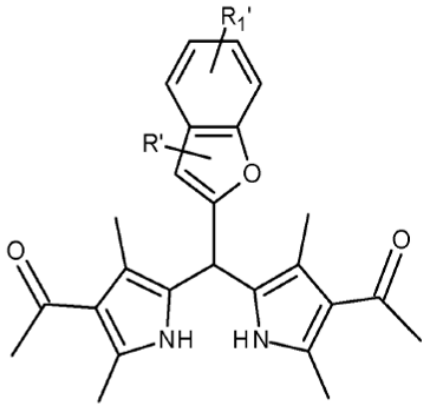
[0169] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-13bis:



I-13bis

en la que R_1, R_2, R_3, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

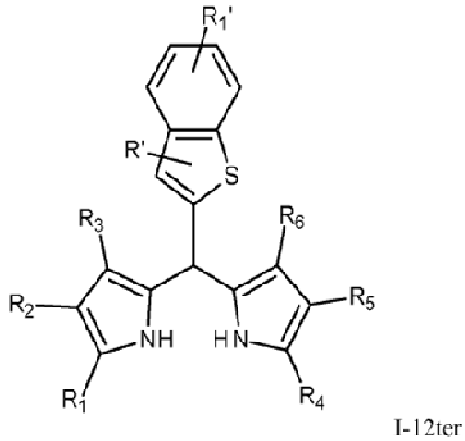
[0170] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-14bis:



I-14bis

en la que R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

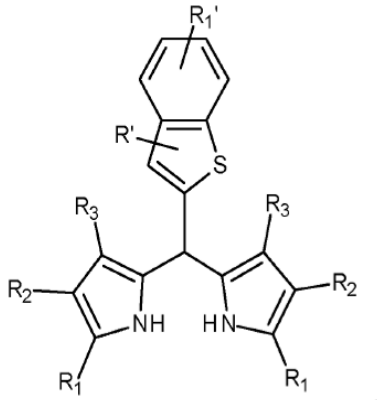
[0171] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-12ter:



I-12ter

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

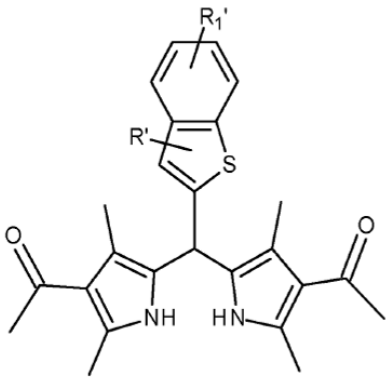
[0172] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-13ter:



I-13ter

en la que R_1, R_2, R_3, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

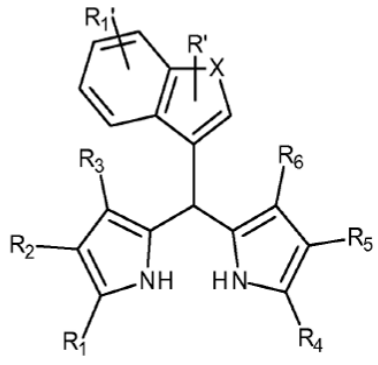
[0173] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-14ter:



I-14ter

en la que R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

[0174] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-15:



I-15

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente CO-CH_3 y

en la que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', siendo X preferentemente S, en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3 y

en la que R' y R_1' representan, independientemente el uno del otro, H o uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

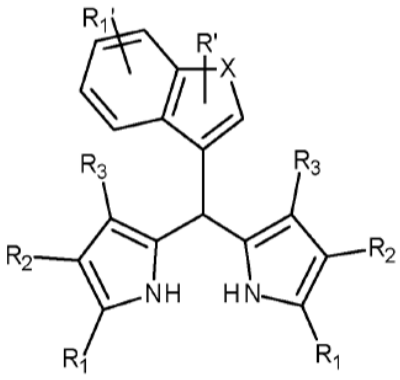
- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

preferentemente, R' representa H y R_1' representa un sustituyente o R' representa un sustituyente y R_1' representa H.

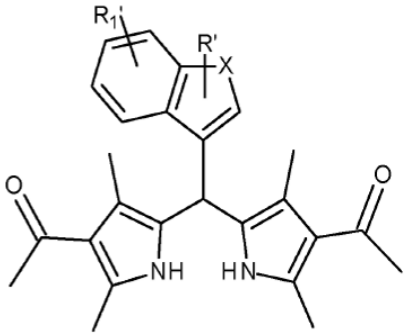
[0175] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-16:



I-16

en la que R_1, R_2, R_3, R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente.

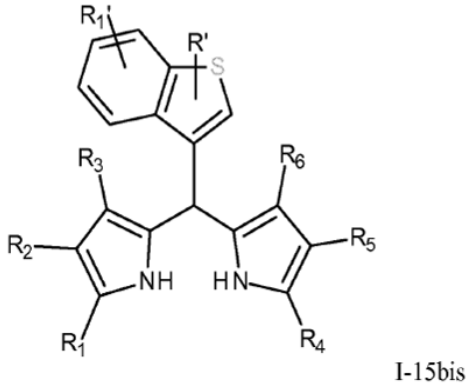
[0176] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-17:



I-17

en la que R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente.

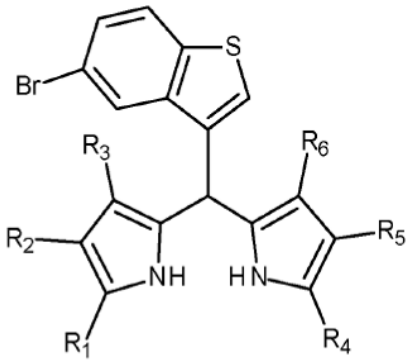
[0177] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-15bis:



I-15bis

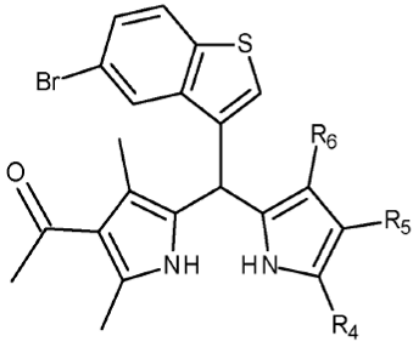
en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

[0178] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



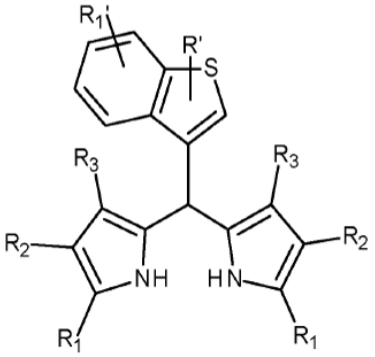
en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente.

[0179] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



en la que R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_4, R_5 y R_6 en particular, independientemente los unos de los otros, H o un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado.

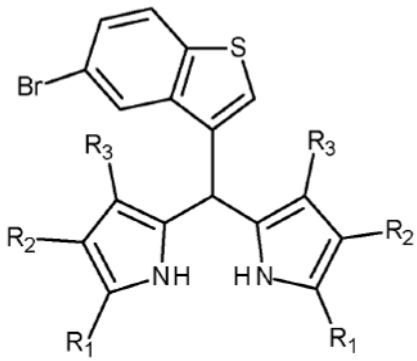
[0180] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-16bis:



I-16bis

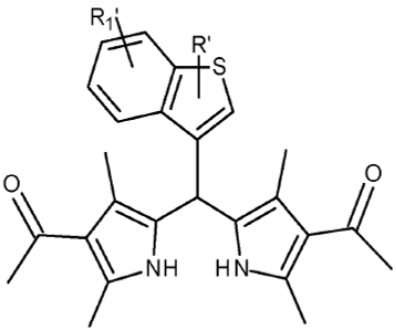
en la que R_1, R_2, R_3, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

[0181] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



en la que R_1, R_2 y R_3 son como se ha definido anteriormente.

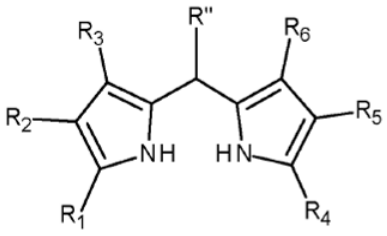
[0182] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-17bis:



I-17bis

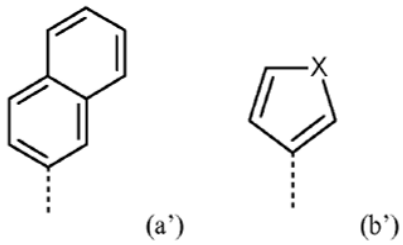
en la que R' y R_1' son como se ha definido anteriormente.

[0183] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-18:



I-18

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_2 y R_5 preferentemente $CO\text{-}CH_3$ y en la que R'' se selecciona de los arilos de las siguientes fórmulas (a') a (b'):



(a') (b')

en las que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3,
estando dicho grupo R'' sustituido o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),

- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

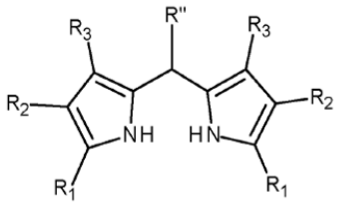
H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

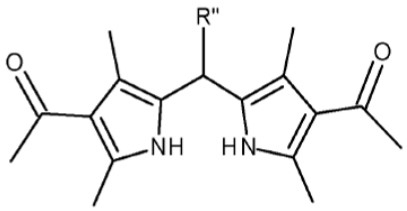
[0184] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-19:



I-19

en la que R_1, R_2, R_3 y R'' son como se ha definido anteriormente.

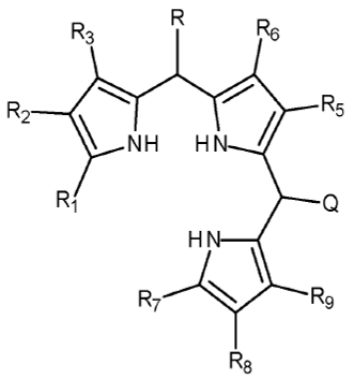
[0185] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula I-20:



I-20

en la que R'' es como se define anteriormente.

[0186] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula Ibis:



Ibis

en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6 y R son como se ha definido anteriormente y en la que R_7, R_8 y R_9 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

Q representa

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),

- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

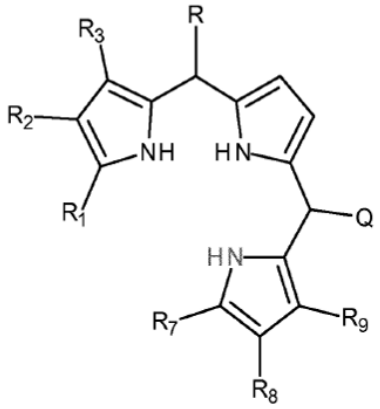
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

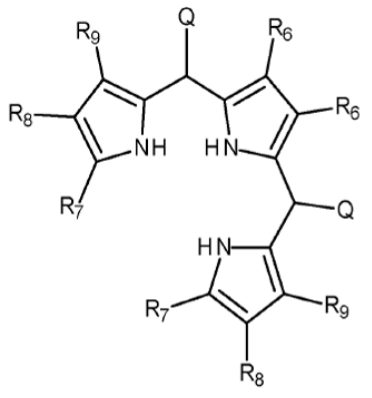
[0187] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula Ibis-1:



Ibis-1

en la que R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R y Q son como se ha definido anteriormente.

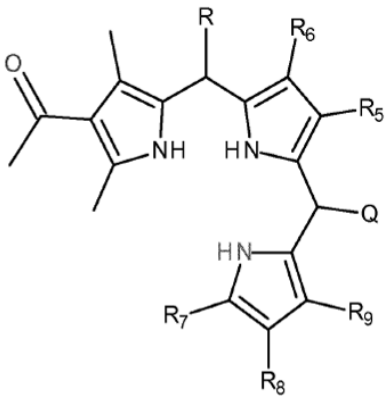
[0188] E En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula Ibis-2:



Ibis-2

en la que R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando R_6 preferentemente H.

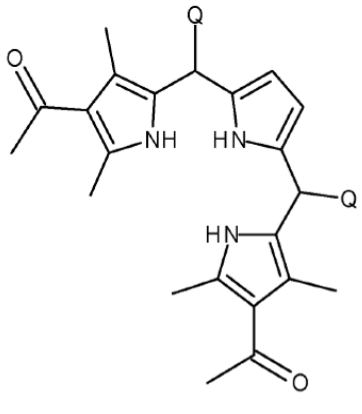
[0189] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula Ibis-3:



Ibis-3

en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R y Q son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y/o R_6 preferentemente H.

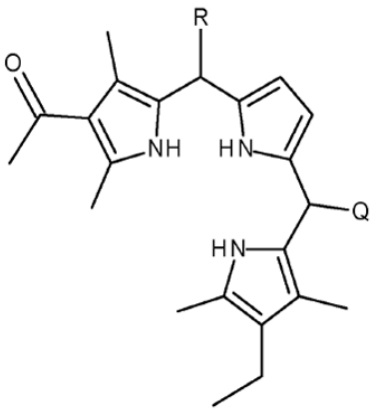
[0190] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula Ibis-4:



Ibis-4

en la que Q es como se define anteriormente.

[0191] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula Ibis-5:

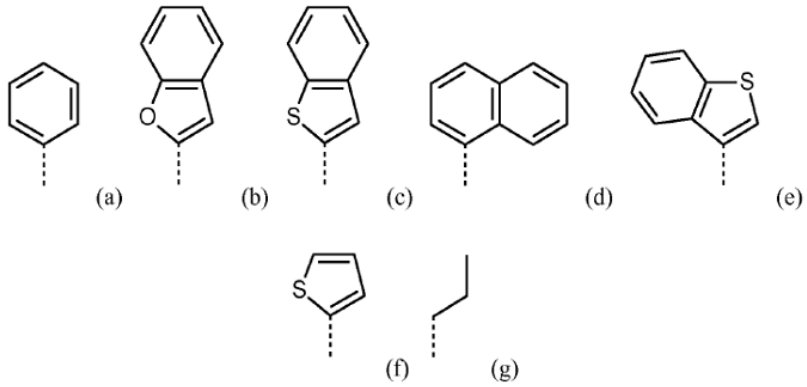


Ibis-5

en la que Q y R son como se ha definido anteriormente.

[0192] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula Ibis, en la que R y Q se seleccionan, independientemente

el uno del otro, del grupo que comprende:



en el que los arilos (a), (b), (c), (d), (e) y (f) se sustituyen o no por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

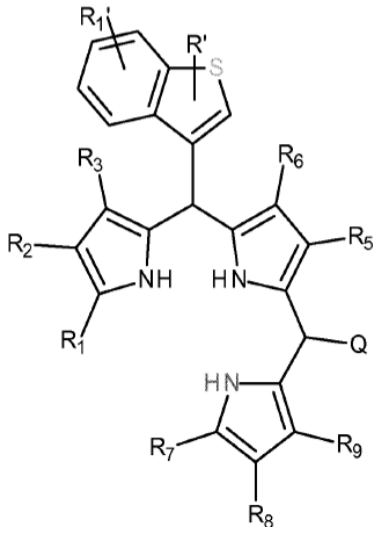
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

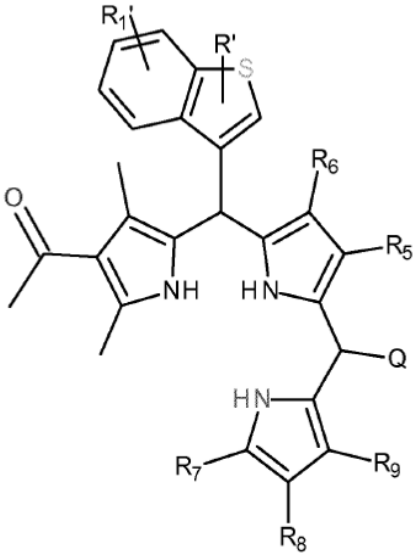
- NO_2
- CN.

[0193] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



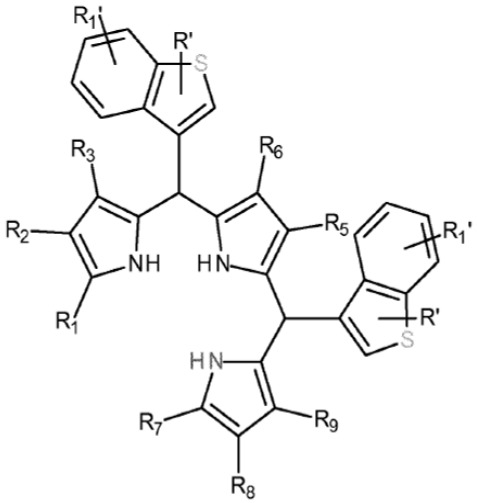
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R', R_1' y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0194] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



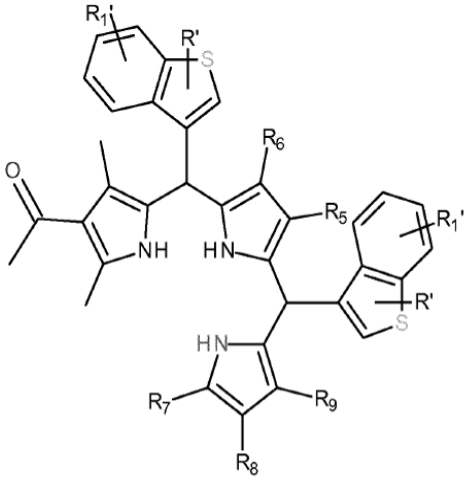
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R', R_1' y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0195] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



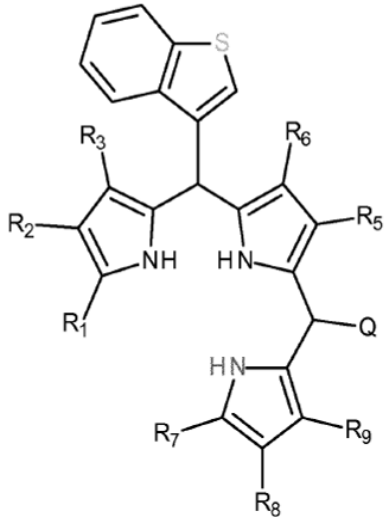
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0196] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



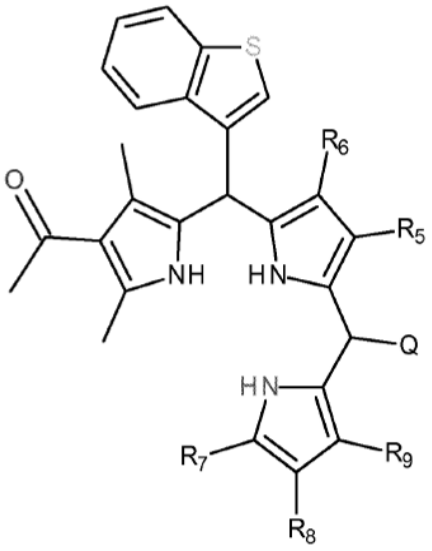
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R' y R_1' son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0197] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



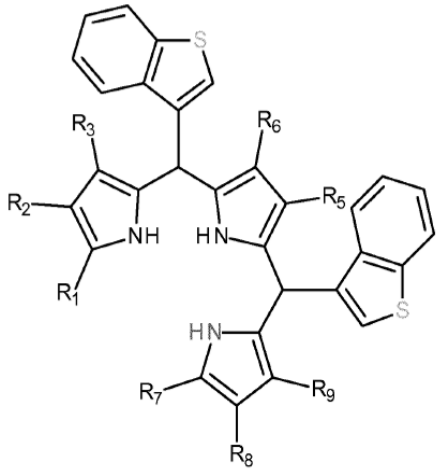
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0198] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



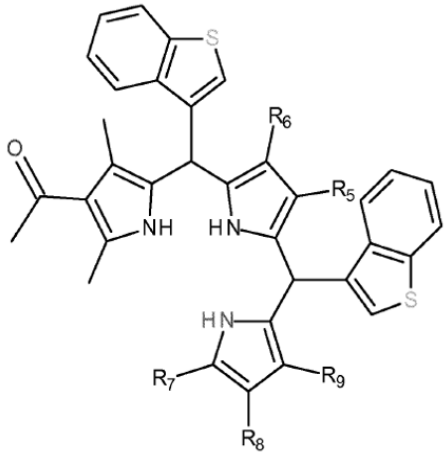
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0199] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



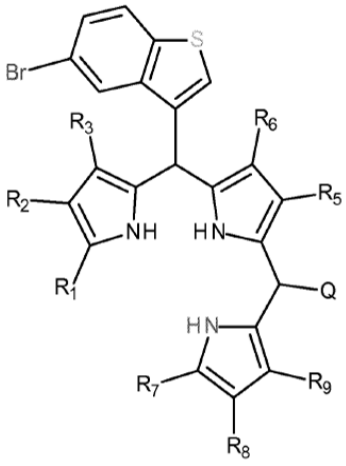
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0200] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



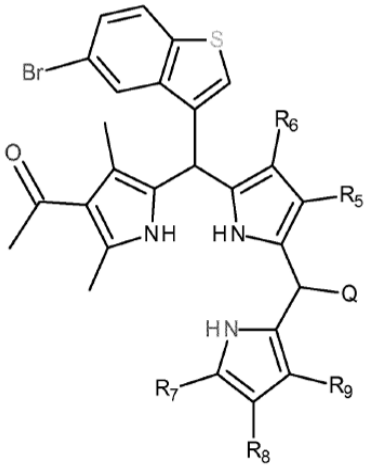
en la que R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0201] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



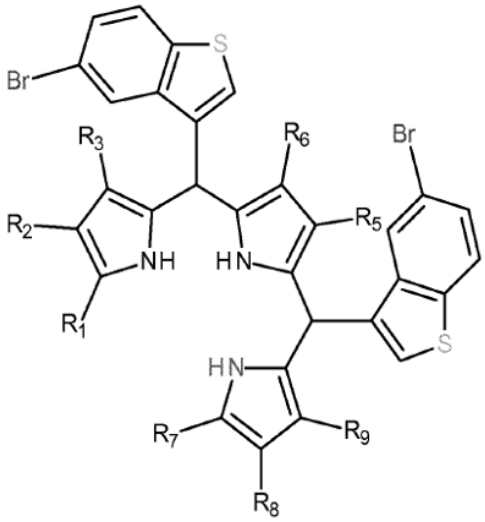
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0202] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



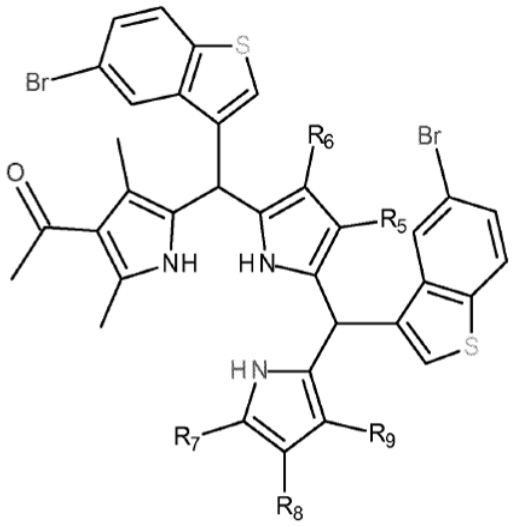
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0203] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



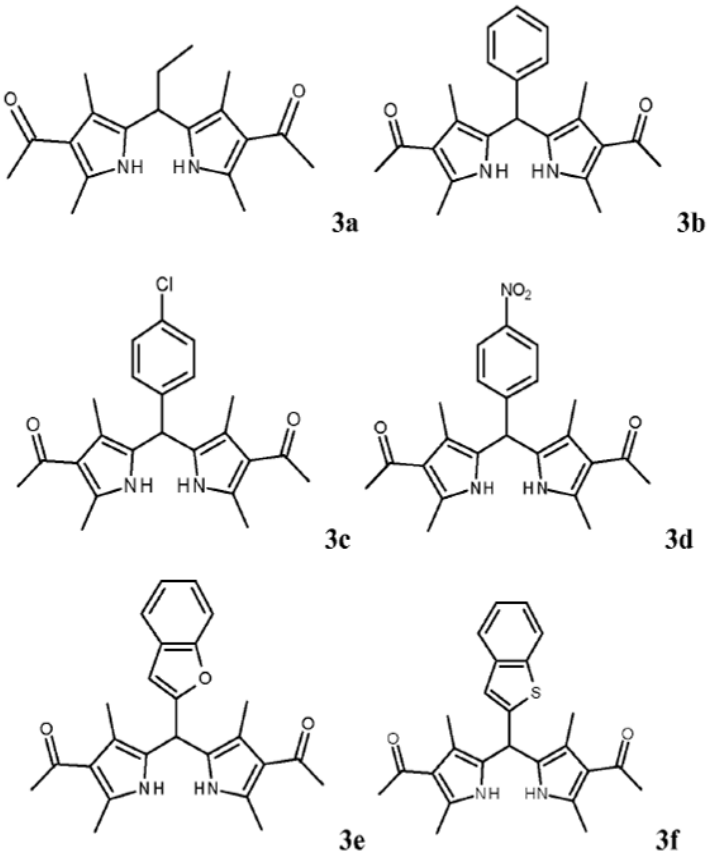
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

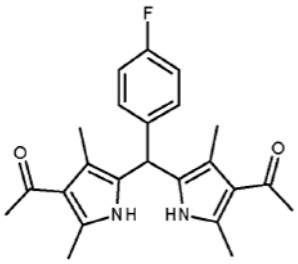
[0204] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, de la siguiente fórmula:



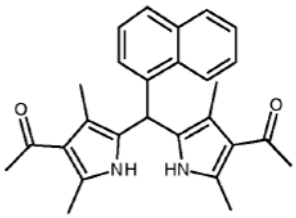
en la que R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando en particular R_5 y R_6 H.

[0205] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende:

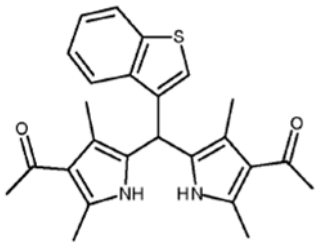




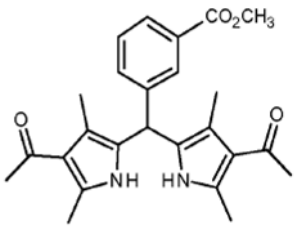
3g



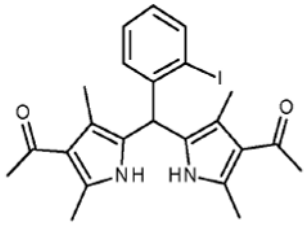
3h



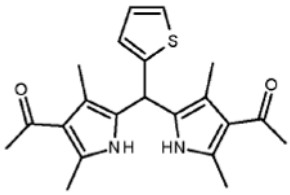
3i



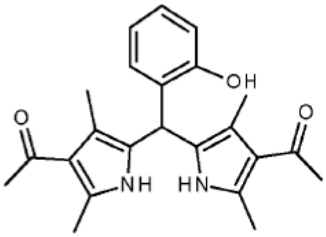
3j



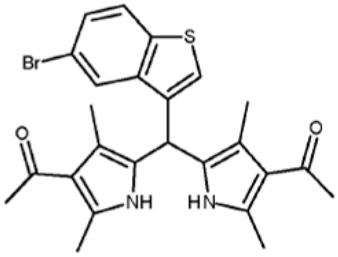
3k



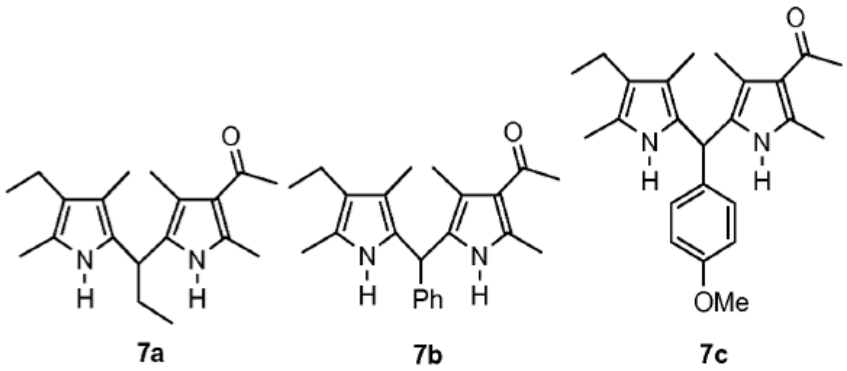
3l



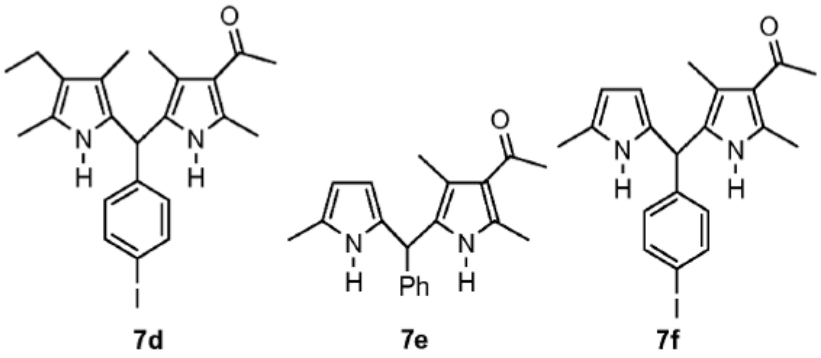
3m



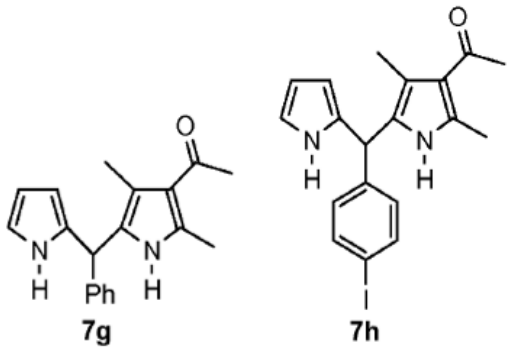
3n



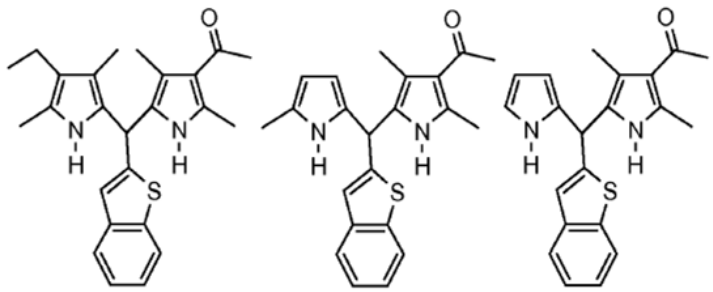
7a 7b 7c

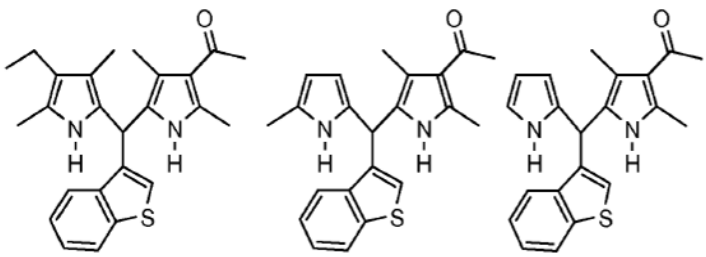


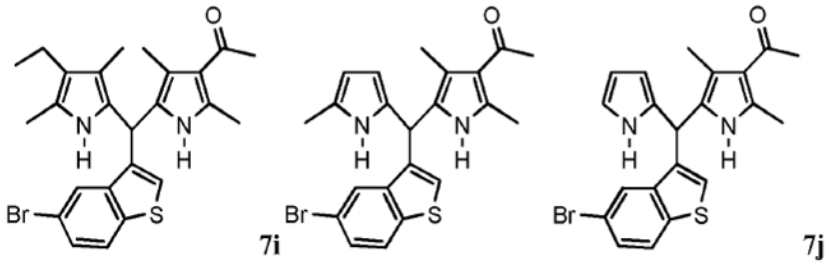
7d 7e 7f

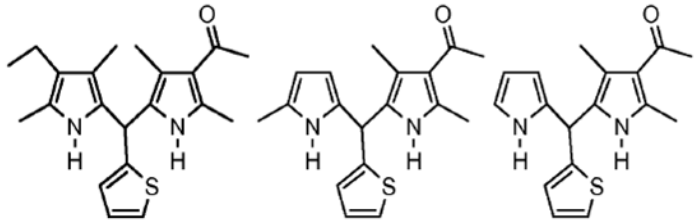


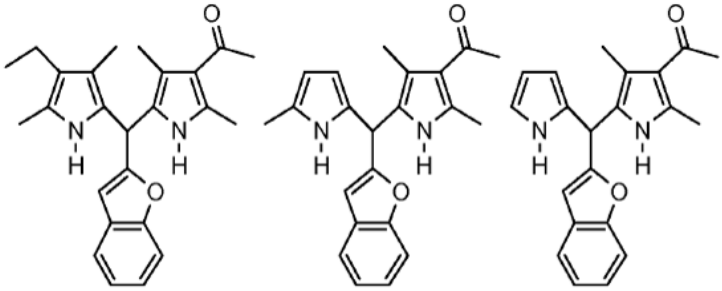
7g 7h

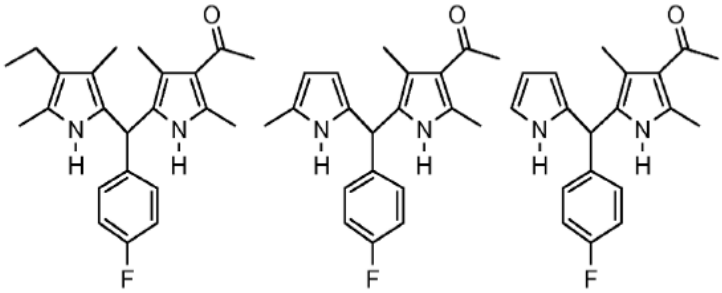


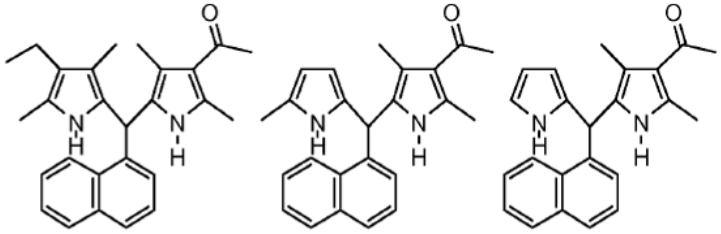


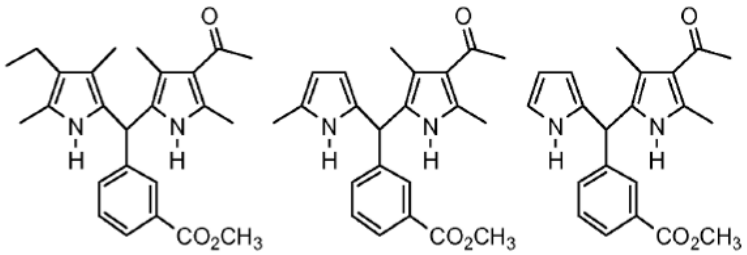

Br
S
7i
Br
S
Br
S
7j

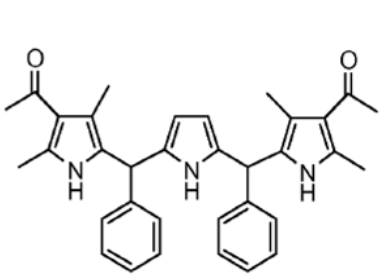

S
S
S


O
O
O

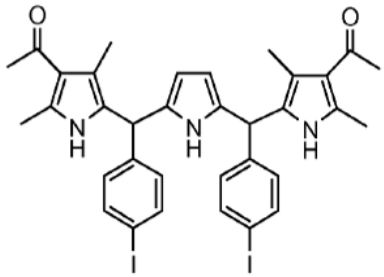

F
F
F



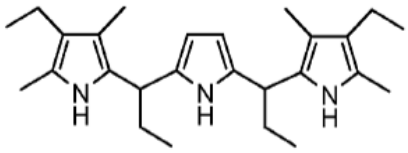

CO2CH3
CO2CH3
CO2CH3



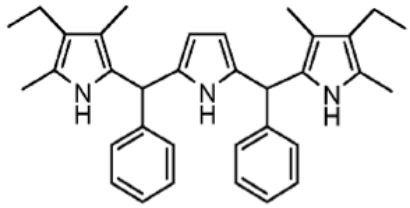
6a



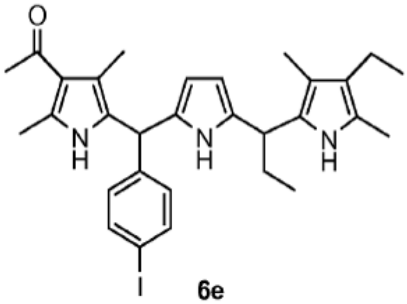
6b



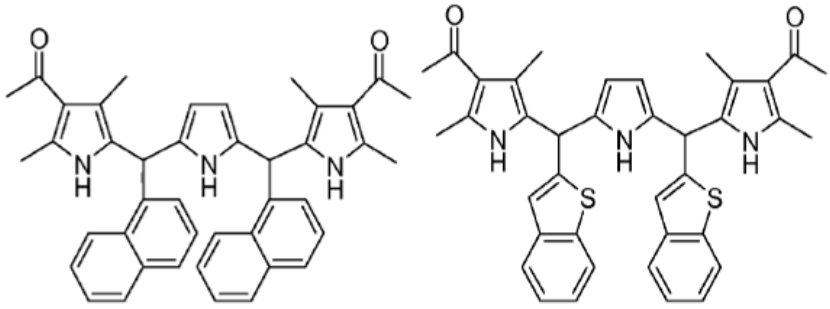
6c

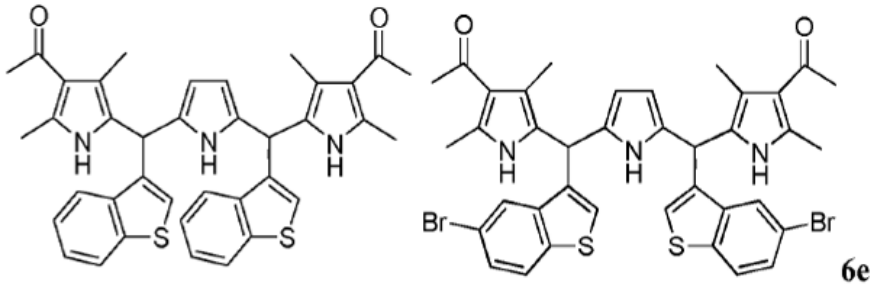


6d

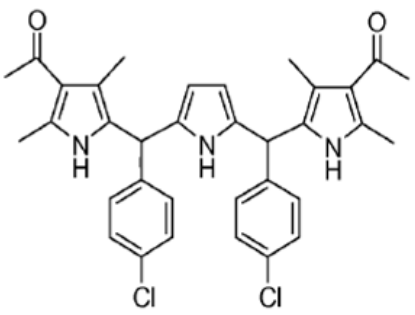


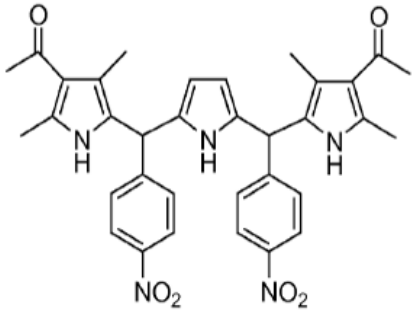
6e

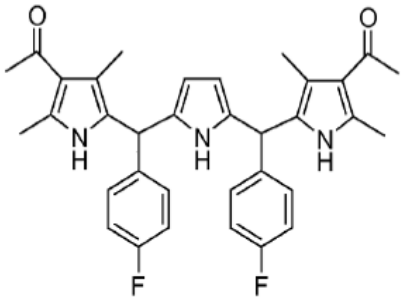


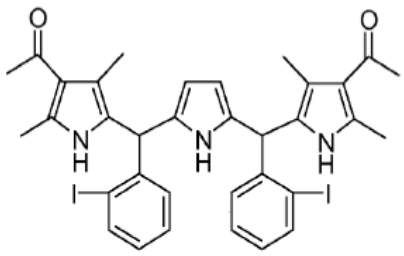


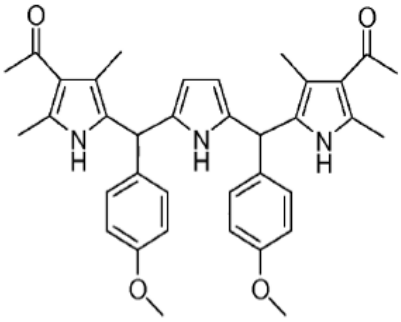
6e

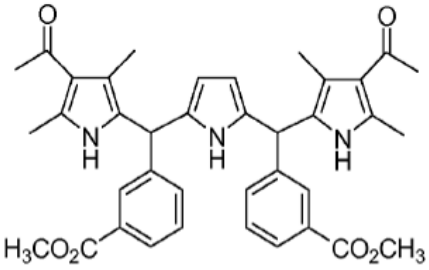


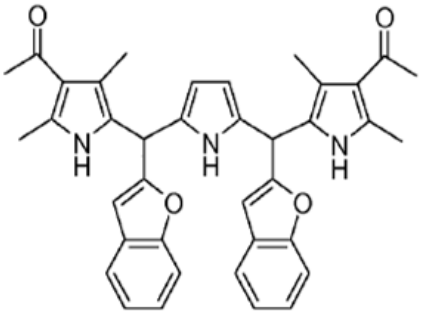


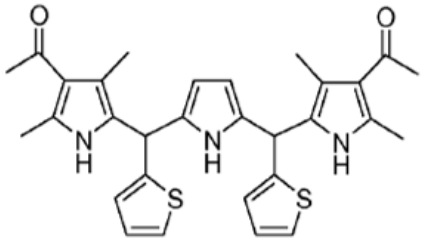


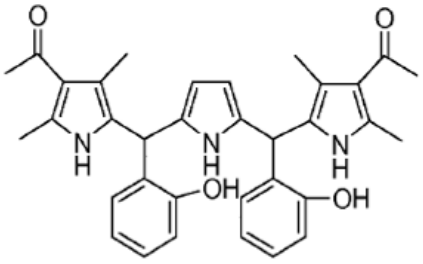


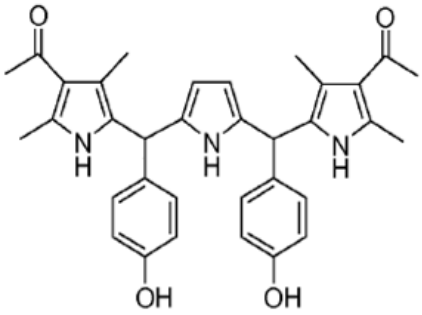


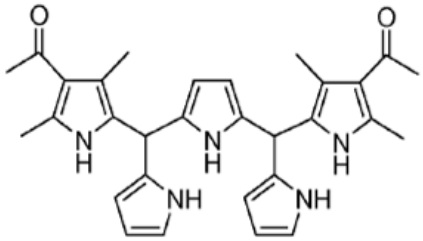


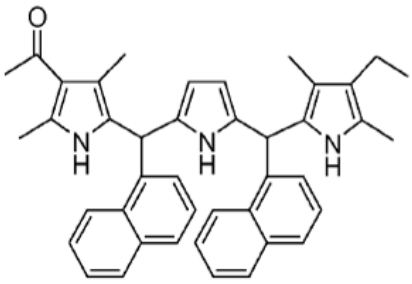


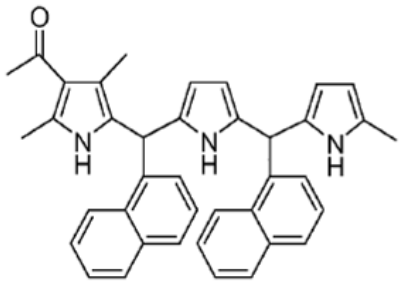


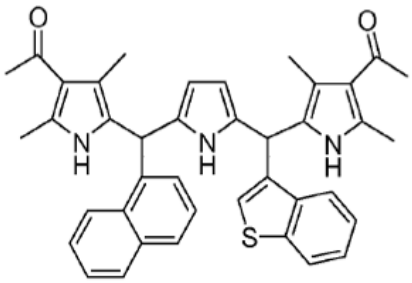


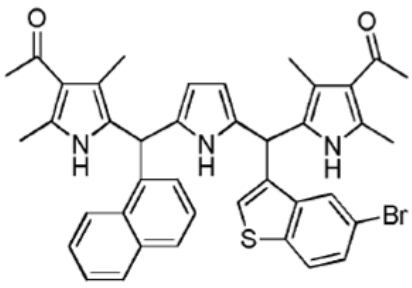


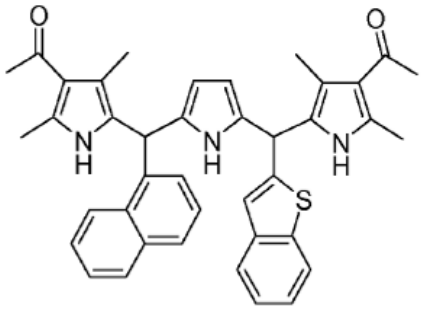


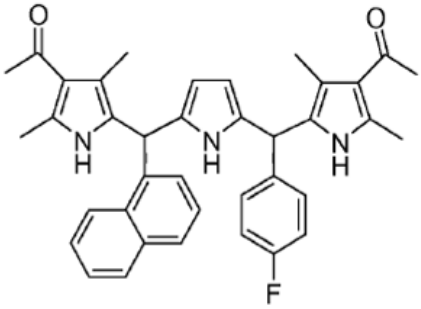


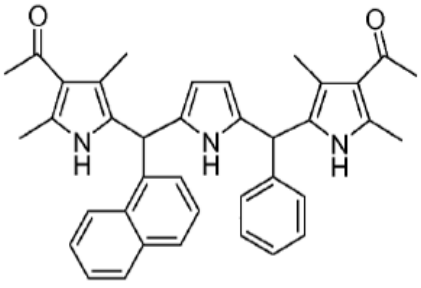


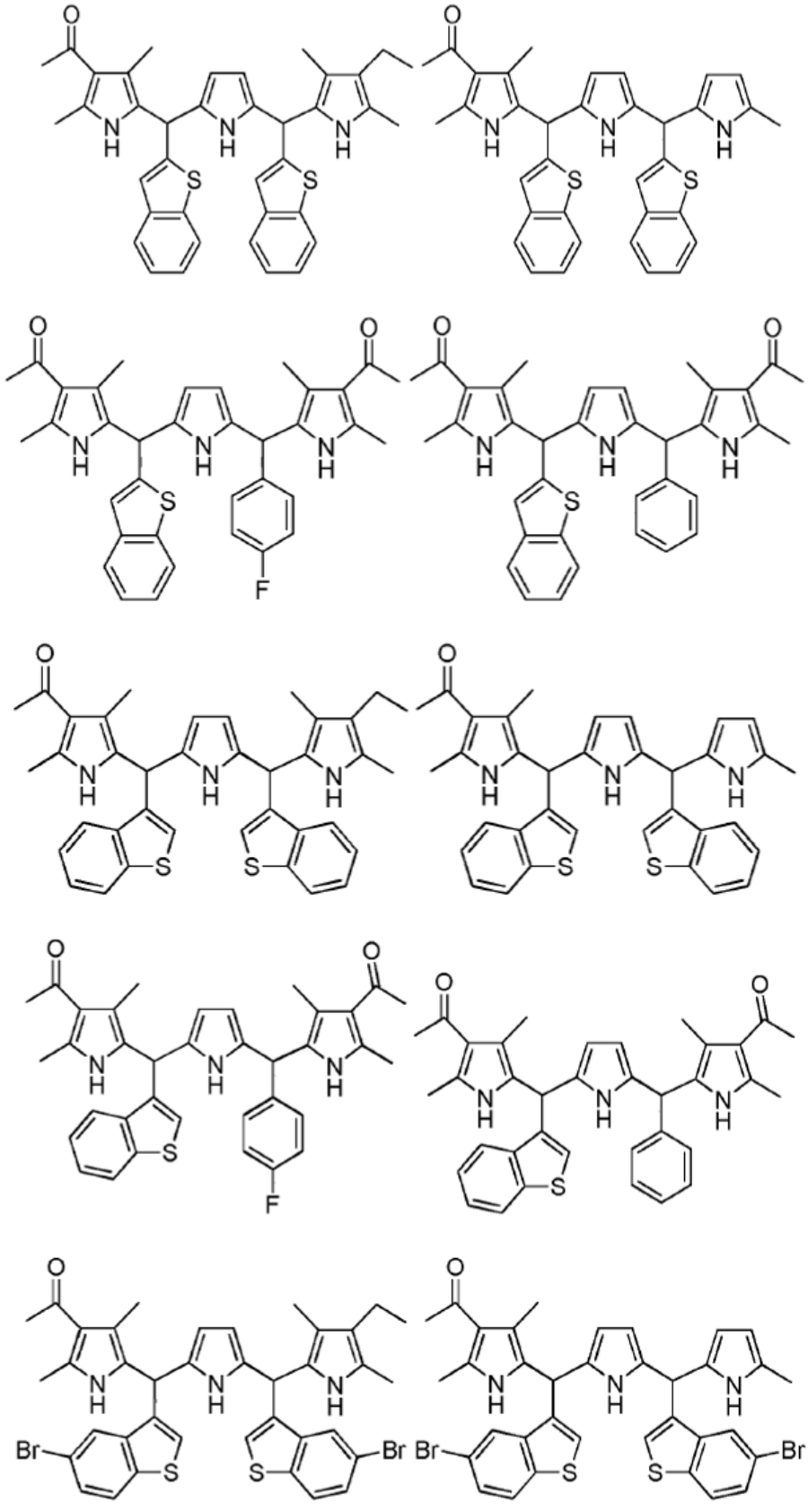


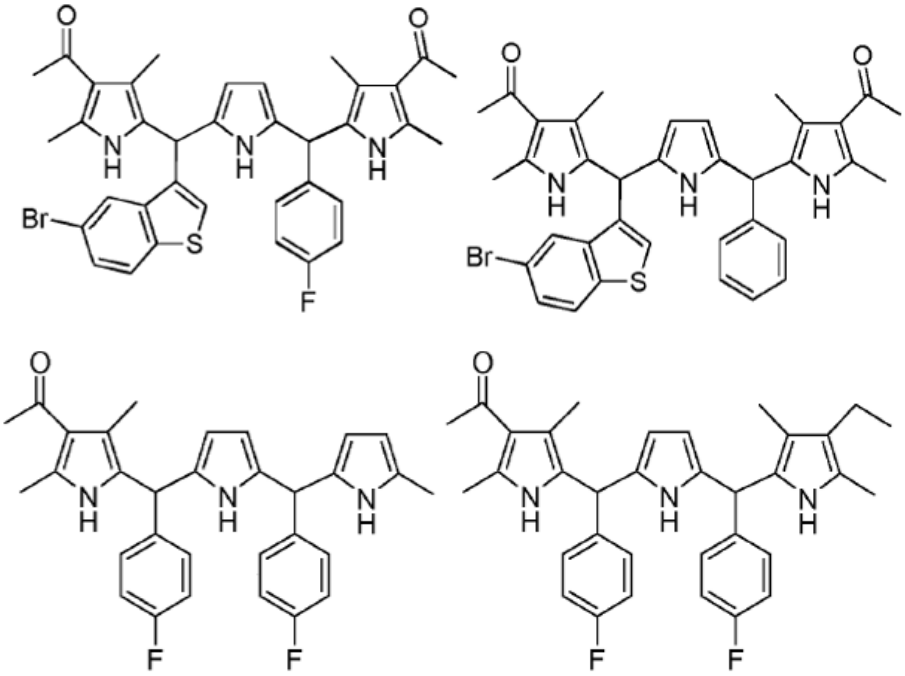

Br











[0206] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable:

- al menos un compuesto de fórmula I como se define anteriormente y
- al menos un antibiótico seleccionado del grupo que comprende beta-lactamos, aminoglucósidos, tetraciclinas, glicilciclinas, macrólidos, azalidas, cetólidos, sinergistinas, lincosanidas, fluoroquinolonas, fenicoles, rifamicinas, sulfamidas, trimetoprim, glucopéptidos, oxazolidinonas y lipopéptidos,

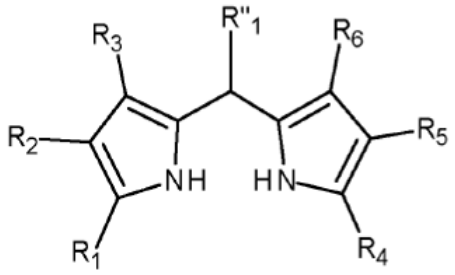
usándose dicha composición farmacéutica para el uso simultáneo o separado o el uso extendido en el tiempo destinado al tratamiento de patologías asociadas a infecciones bacterianas que presentan una resistencia a un compuesto antibacteriano.

[0207] Dicho compuesto antibiótico debe ser de una familia diferente de la una del compuesto de la invención.

[0208] La administración de un compuesto de la invención con otro antibiótico permite tener un espectro mayor o una actividad aumentada.

[0209] La composición farmacéutica de la invención como se define anteriormente comprende de aproximadamente 100 a aproximadamente 6000 mg, preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 1500 mg, del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención en 1 a 4 administraciones al día, preferentemente en 2 o 3 administraciones al día y de aproximadamente 100 a aproximadamente 6000 mg, preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 1500 mg, del compuesto antibiótico, en 1 a 4 administraciones al día, preferentemente en 2 o 3 administraciones al día.

[0210] En otro aspecto, la presente invención se refiere a los productos de la siguiente fórmula I-21:



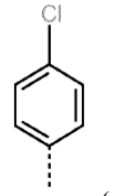
I-21

en la que:

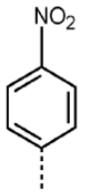
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

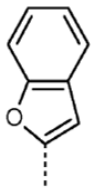
representando al menos uno de R_1, R_2 o R_3 un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, R''$_1$ se selecciona de los arilos de las siguientes fórmulas (a'') a (p''):



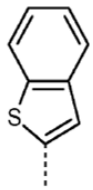
(a'')



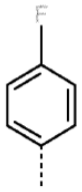
(b'')



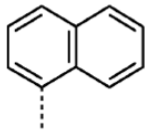
(c'')



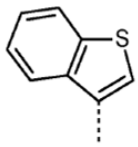
(d'')



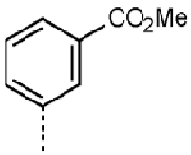
(e'')



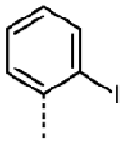
(f'')



(g'')

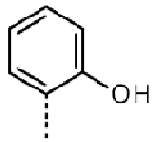


(h'')

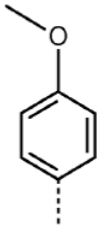


(i'')

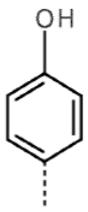
(j'')



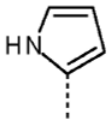
(k'')



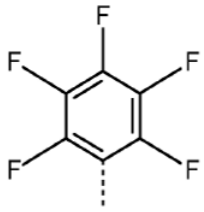
(l'')



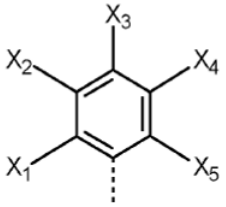
(m'')



(n'')



(o'')



(p''),

en las que X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 representan independientemente los unos de los otros:

- F, Cl, Br o I o
- H, F, Cl, Br o I, con la condición de que al menos uno de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5, en particular al menos dos, en particular al menos tres, en particular cuatro de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 no representen H,

estando dichos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R''_1 sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

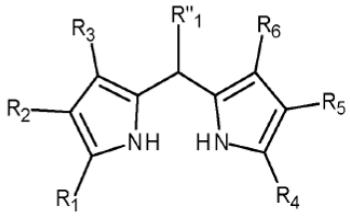
- NO_2
- CN,

con la condición de que:

- ninguno de R_1, R_2 y R_3 forme un ciclo con R_4, R_5 o R_6,
- R_1 y R_4 no formen ningún ciclo respectivamente con R_2 o R_3 y R_5 o R_6,
- R_2 y R_5 no formen ningún ciclo respectivamente con R_3 y R_6,
- R_1 y/o R_4 representa o representan un alquilarilo cuando R''_1 se selecciona de los grupos (l''), (m'') y (n'').

[0211] Los productos de fórmula I-21 son nuevos.

[0212] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de la siguiente fórmula I-21:



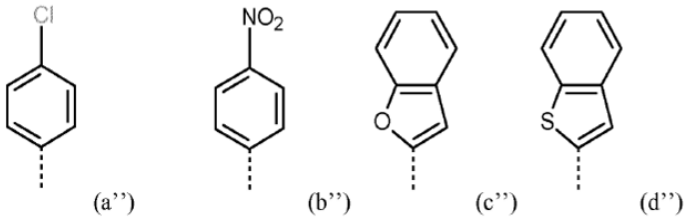
I-21

en la que:

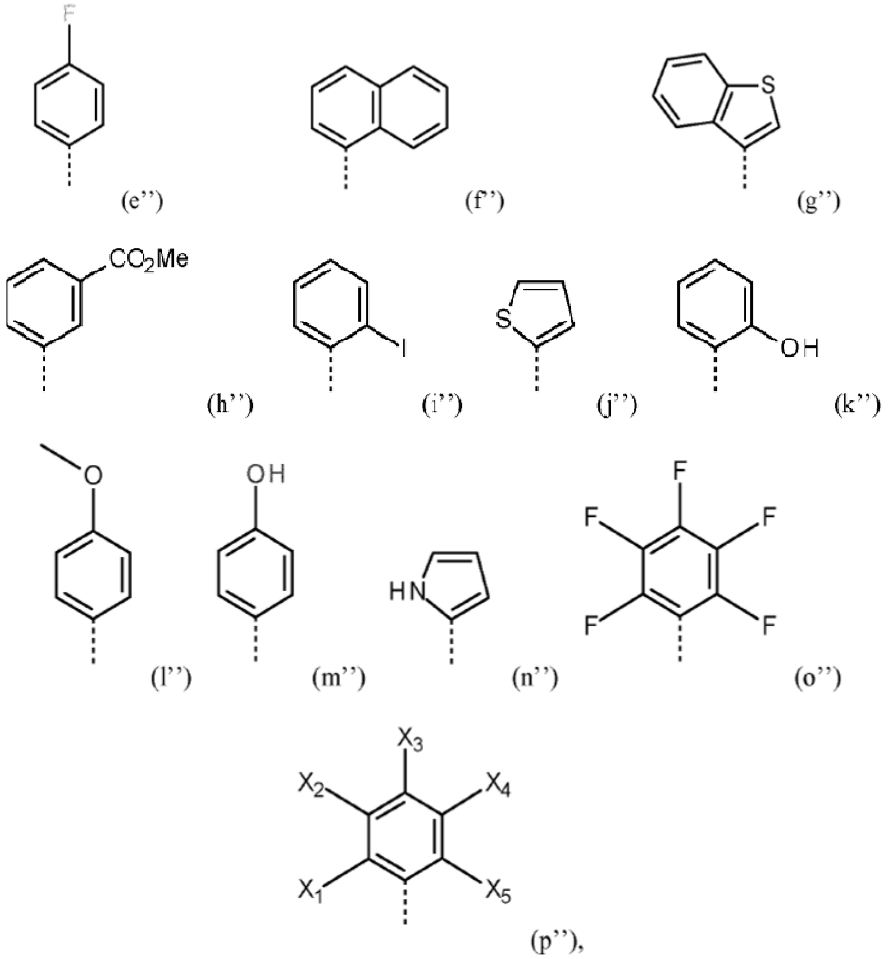
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

representando al menos uno de R_1, R_2 o R_3 un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, representando R_2 y/o R_5 preferentemente un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, R''_1 se selecciona de los arilos de las siguientes fórmulas (a'') a (p''):



(a'') (b'') (c'') (d'')



(e'') (f'') (g'') (h'') (i'') (j'') (k'') (l'') (m'') (n'') (o'') (p''),

en las que X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 representan independientemente los unos de los otros:

- F, Cl, Br o I o
- H, F, Cl, Br o I, con la condición de que al menos uno de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5, en particular al menos dos, en particular al menos tres, en particular cuatro de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 no representen H,

estando dichos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R''_1 sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

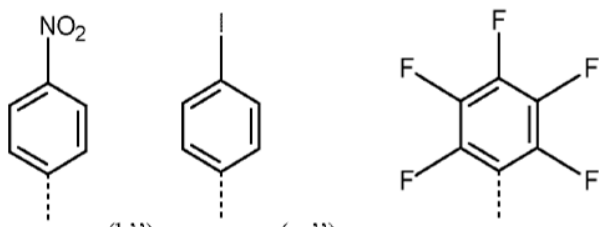
- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

con la condición de que:

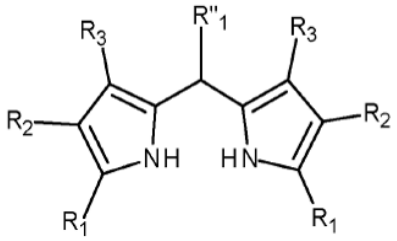
- ninguno de R_1, R_2 y R_3 forme un ciclo con R_4, R_5 o R_6,
- R_1 y R_4 no formen ningún ciclo respectivamente con R_2 o R_3 y R_5 o R_6,
- R_2 y R_5 no formen ningún ciclo respectivamente con R_3 y R_6,
- R_1 y/o R_4 representa o representan un alquilarilo cuando R''_1 se selecciona de los grupos (l''), (m'') y (n''),
- R_1 y/o R_4 no representa o representan un CHO o un CO(arilo) cuando R''_1 se selecciona de los siguientes grupos:



(b'') (p_1'') (o'').

[0213] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, en la que al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es diferente respectivamente de R_4, R_5 y R_6.

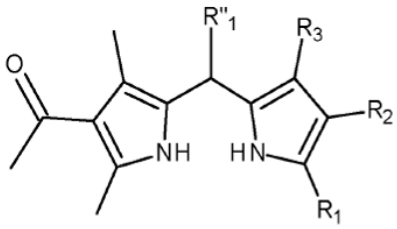
[0214] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-22:



I-22

en la que R_1, R_2, R_3 y R''_1 son como se ha definido anteriormente,
representando al menos uno de R_1, R_2 o R_3 un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, representando R_2 preferentemente CO-CH_3.

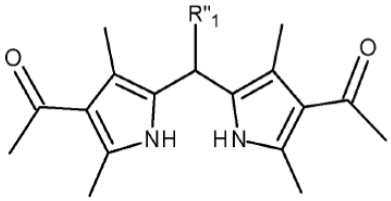
[0215] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-23:



I-23

en la que R''_1, R_1, R_2 y R_3 son como se ha definido anteriormente.

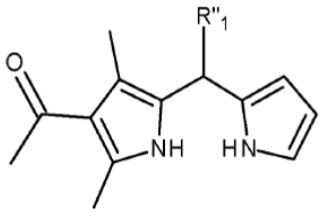
[0216] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-24:



I-24

en la que R''_1 es como se define anteriormente.

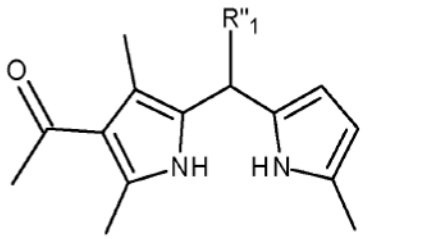
[0217] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-25:



I-25

en la que R''_1 es como se define anteriormente.

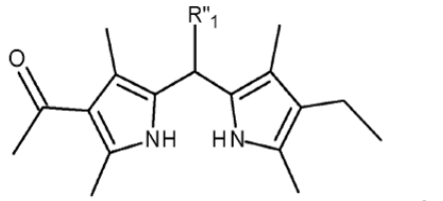
[0218] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-26:



I-26

en la que R''$_1$ es como se define anteriormente.

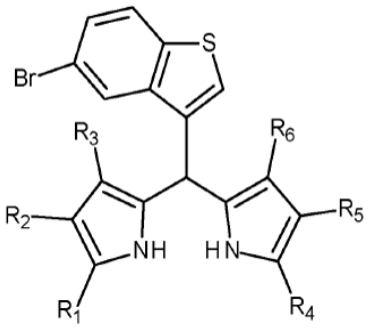
[0219] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-27:



I-27

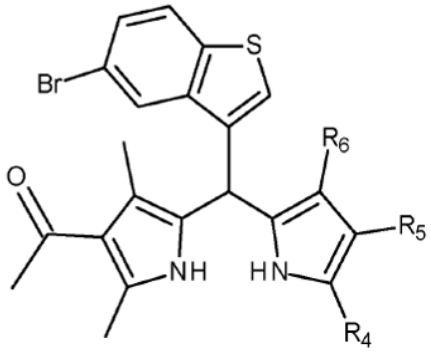
en la que R''$_1$ es como se define anteriormente.

[0220] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



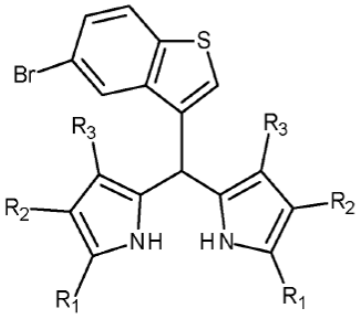
en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente.

[0221] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



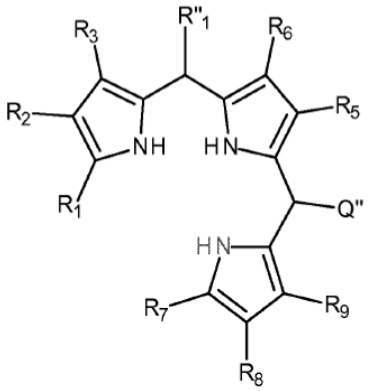
en la que R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente, representando R_4, R_5 y R_6 en particular, independientemente los unos de los otros, H o un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado.

[0222] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



en la que R_1, R_2 y R_3 son como se ha definido anteriormente.

[0223] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-21bis:



I-21bis

en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6 y R''_1 son como se ha definido anteriormente y en la que R_7, R_8 y R_9 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

Q'' representa

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

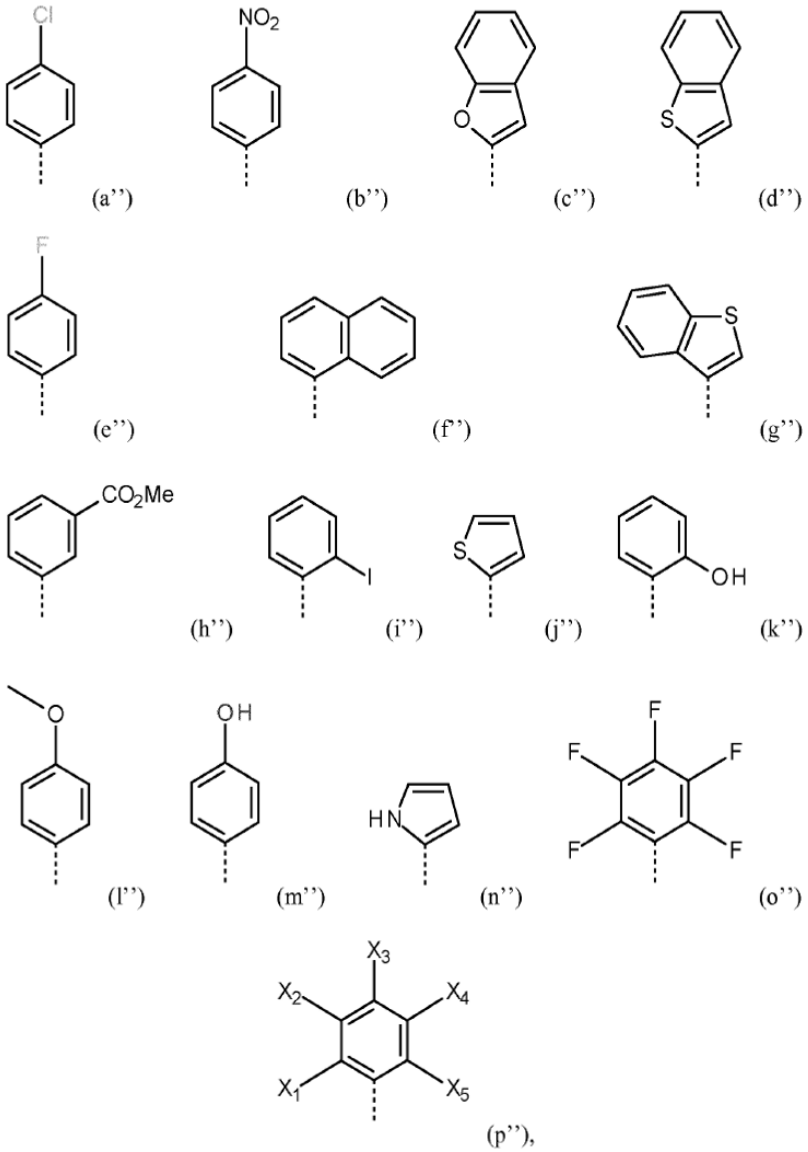
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

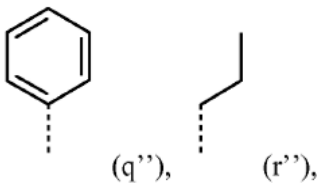
- NO_2
- CN,

representando Q'' preferentemente un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado o un arilo, más preferentemente un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado o un arilo seleccionado de los arilos de las siguientes fórmulas (a'') a (r''):



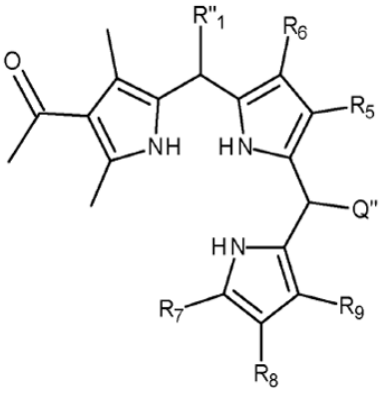
en las que X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 representan independientemente los unos de los otros:

- F, Cl, Br o I o
- H, F, Cl, Br o I, con la condición de que al menos uno de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5, en particular al menos dos, en particular al menos tres, en particular cuatro de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 no representen H,



representando R_5 y R_6 preferentemente H.

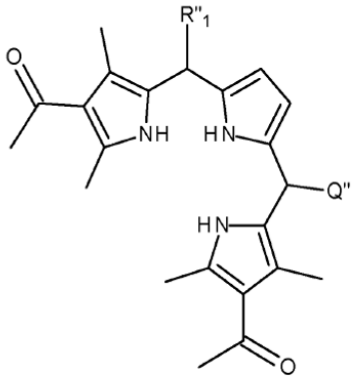
[0224] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-28:



I-28

en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R''_1 y Q'' son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y/o R_6 preferentemente H.

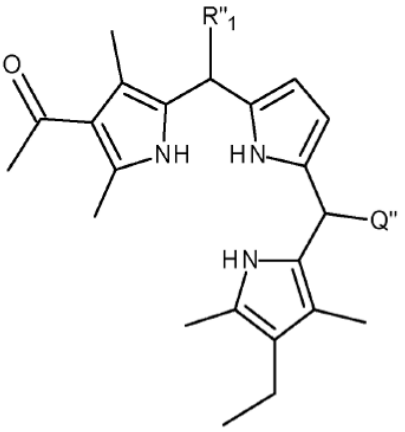
[0225] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-29:



I-29

en la que R''_1 y Q'' son como se ha definido anteriormente.

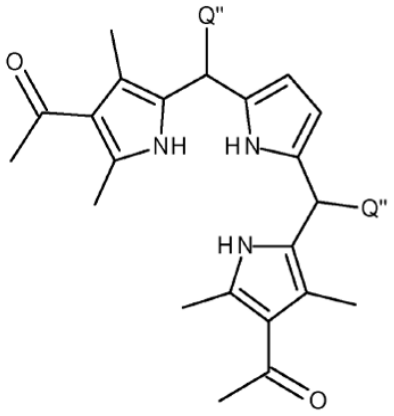
[0226] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-30:



I-30

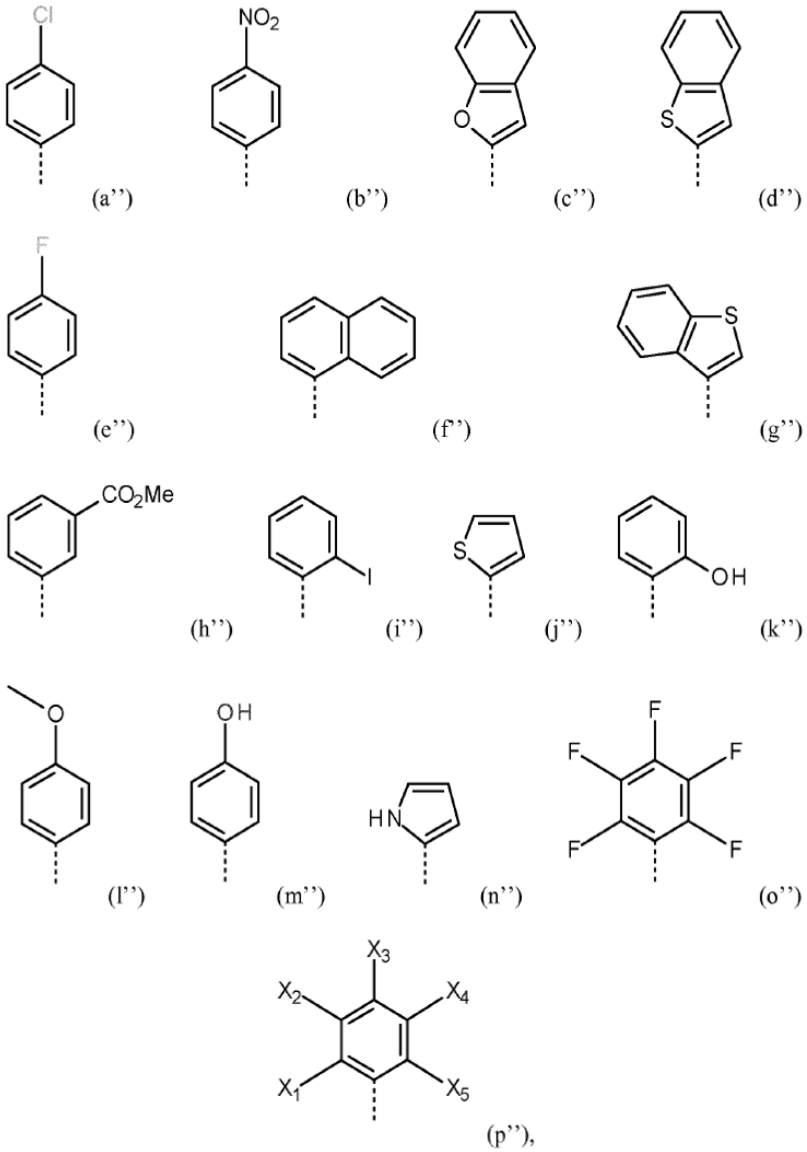
en la que R''_1 y Q'' son como se ha definido anteriormente.

[0227] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula I-31:



I-31

en la que Q'' se selecciona de los arilos de las siguientes fórmulas (a'') a (p''):



(a'') (b'') (c'') (d'')

(e'') (f'') (g'')

(h'') (i'') (j'') (k'')

(l'') (m'') (n'') (o'')

(p''),

en las que X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 representan independientemente los unos de los otros:

- F, Cl, Br o I o
- H, F, Cl, Br o I, con la condición de que al menos uno de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5, en particular al menos dos, en particular al menos tres, en particular cuatro de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 no representen H,

estando dicho Q'' sustituido o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

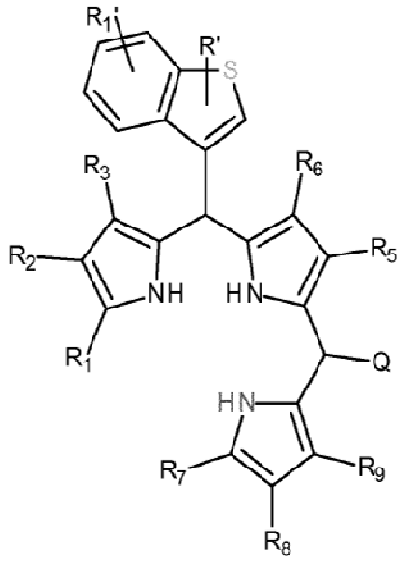
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

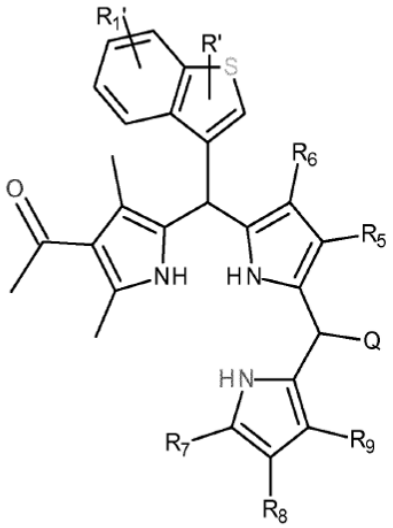
- NO_2
- CN.

[0228] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



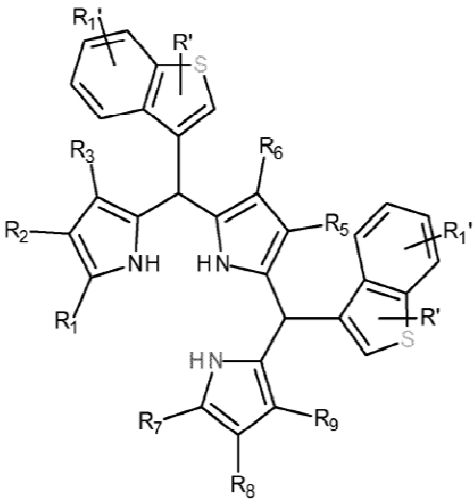
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R', R'_1 y Q'' son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0229] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



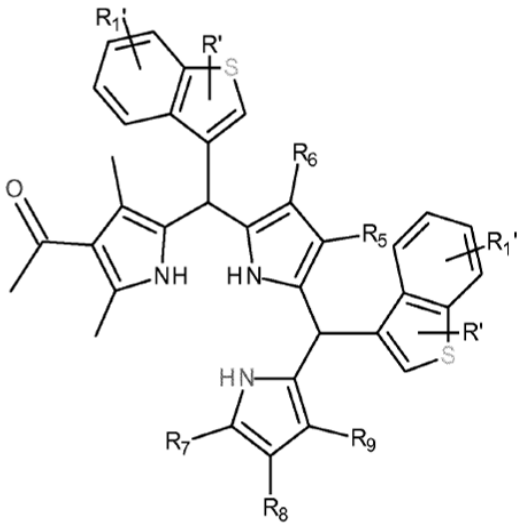
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R', R'_1 y Q'' son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0230] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



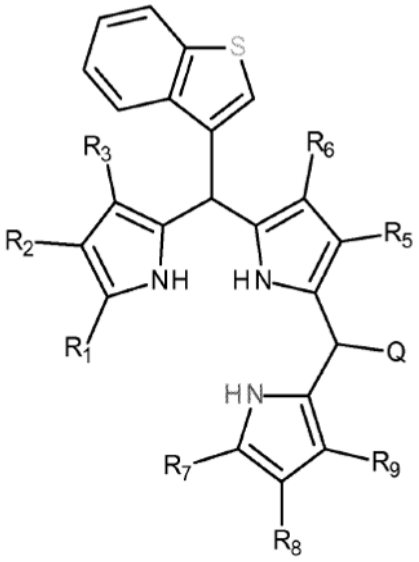
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R' y R'_1 son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0231] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



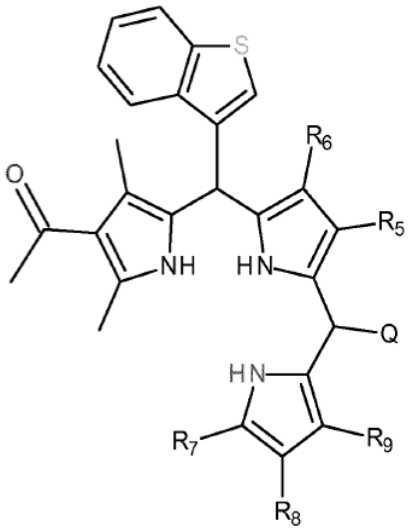
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R' y R'$_1$ son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0232] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



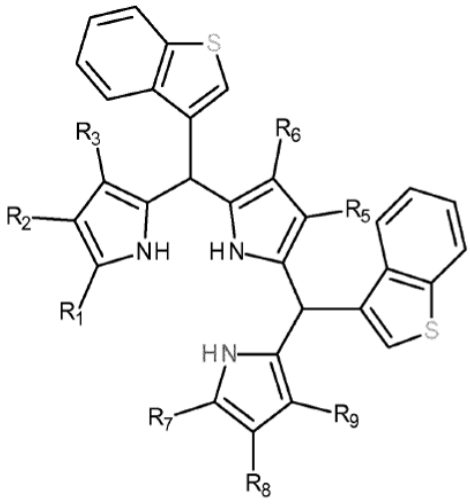
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0233] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



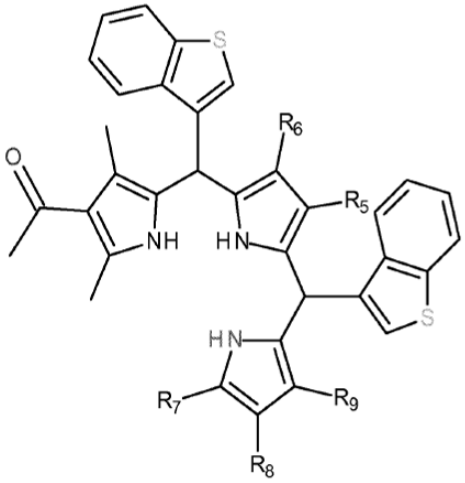
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0234] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



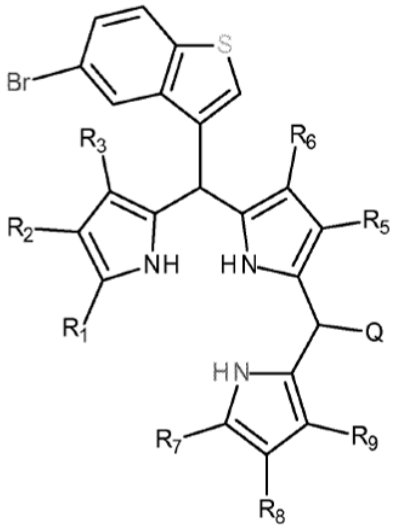
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0235] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



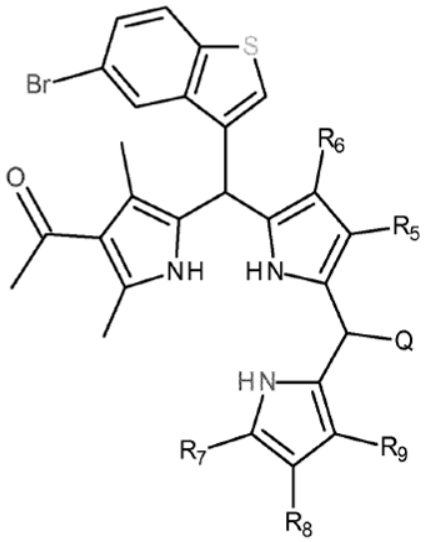
en la que R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0236] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



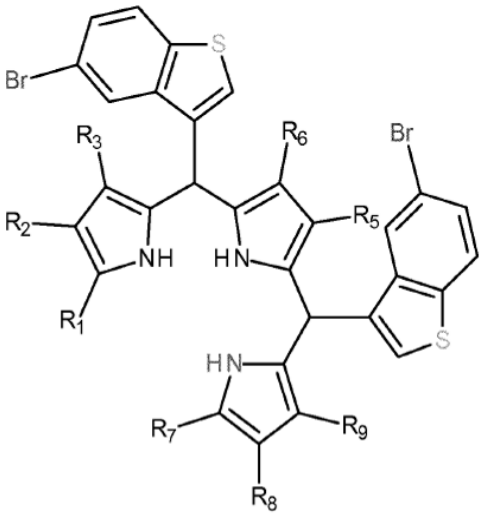
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0237] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



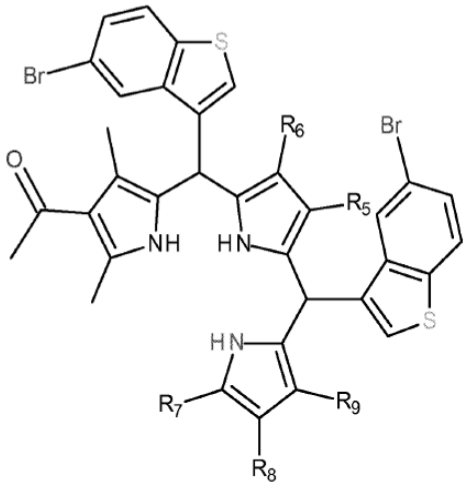
en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0238] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



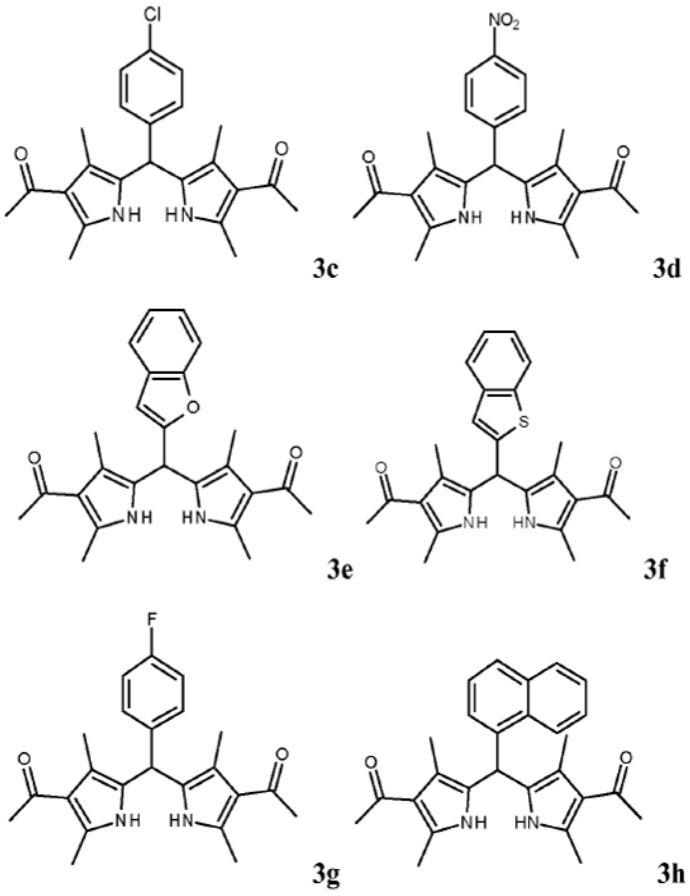
en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

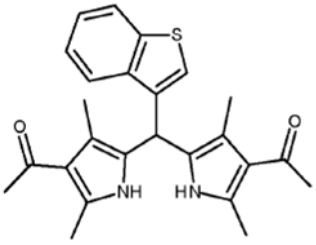
[0239] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, de la siguiente fórmula:



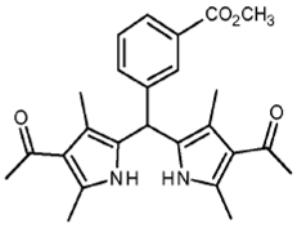
en la que R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, representando R_5 y R_6 en particular H.

[0240] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a los productos de fórmula I-21, seleccionados del grupo que comprende:

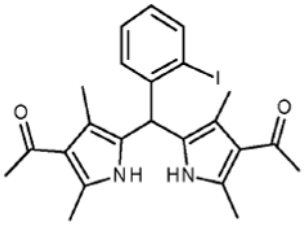




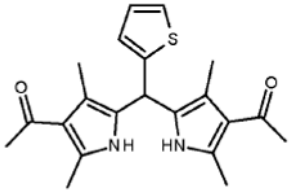
3i



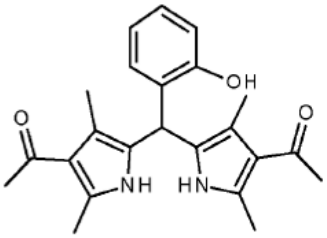
3j



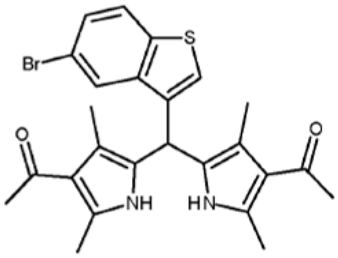
3k



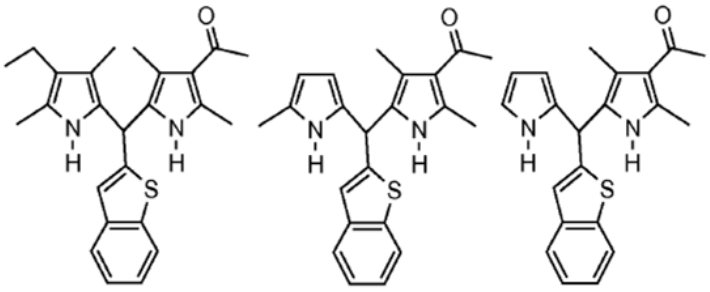
3l

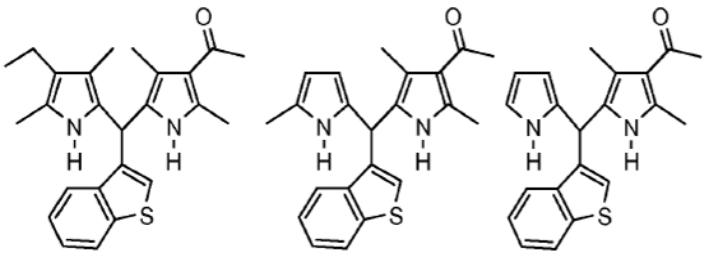


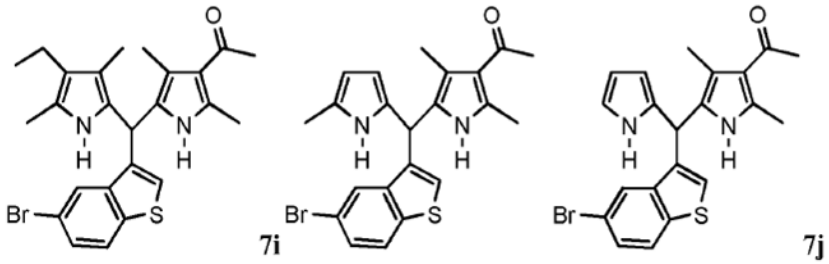
3m



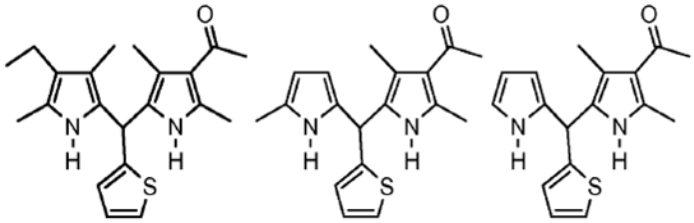
3n

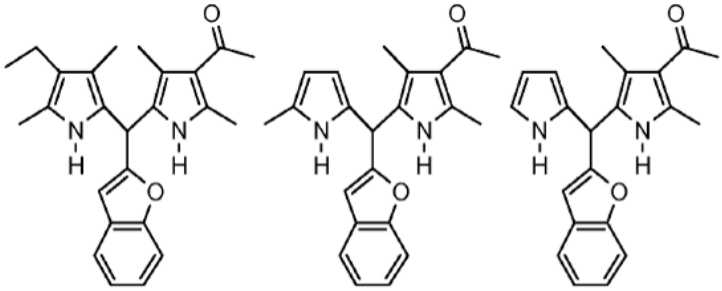


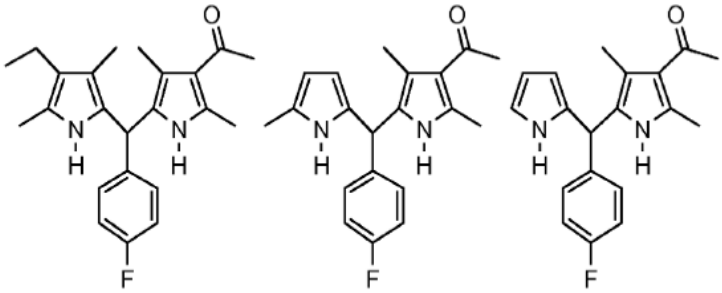


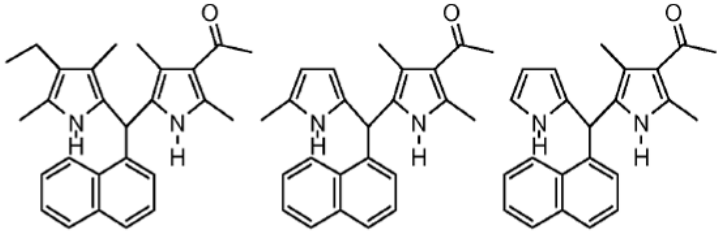


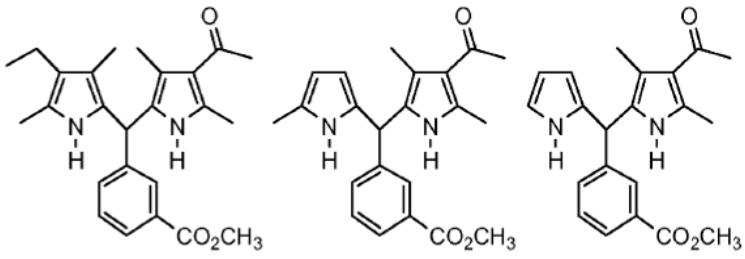
7i 7j

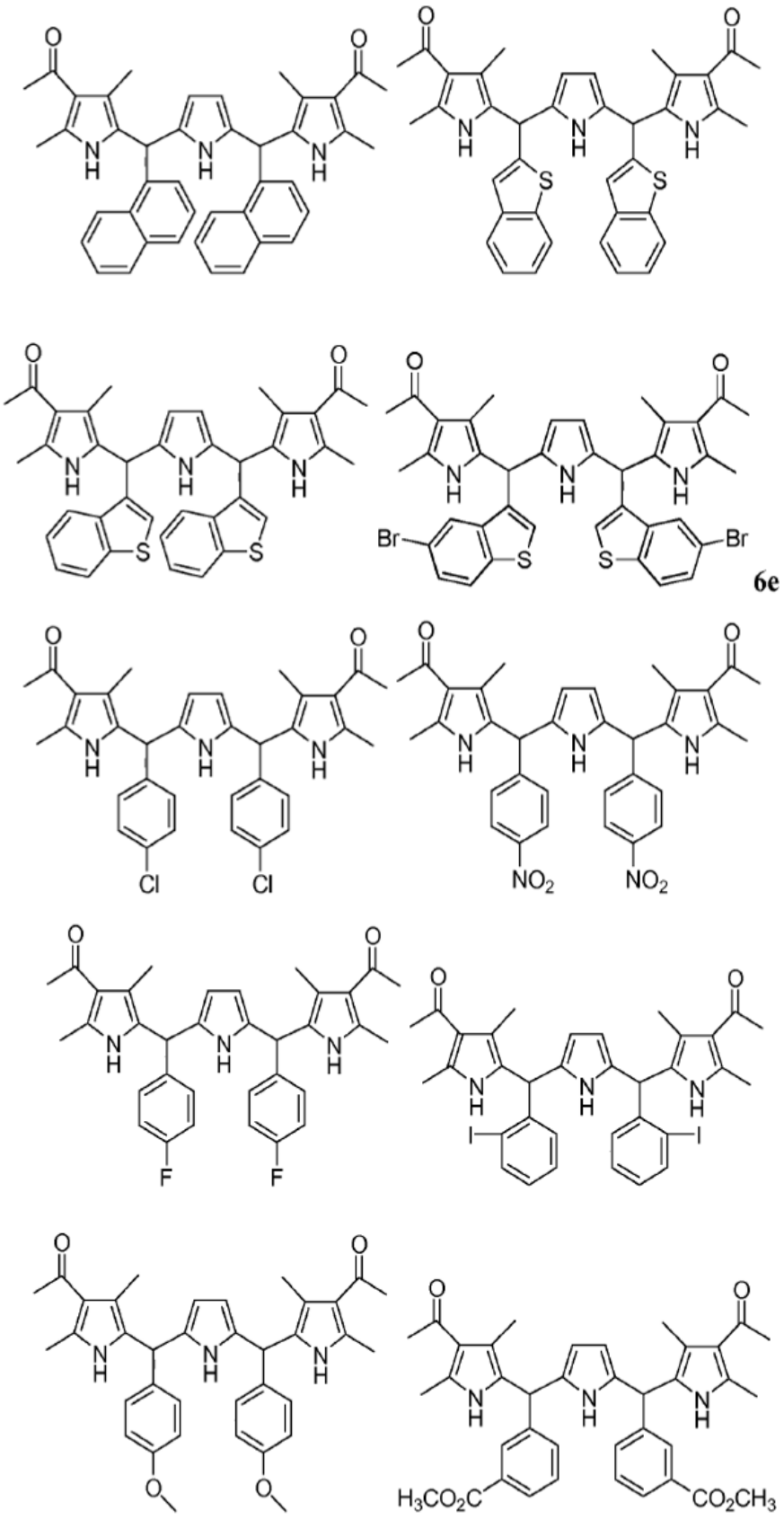


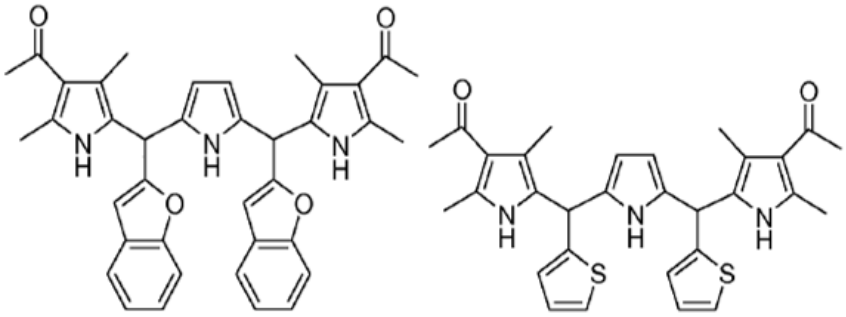


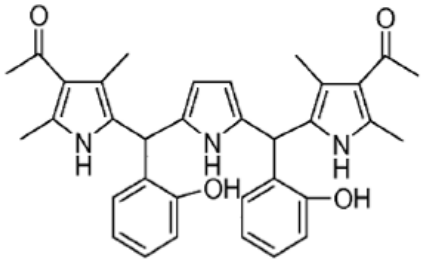


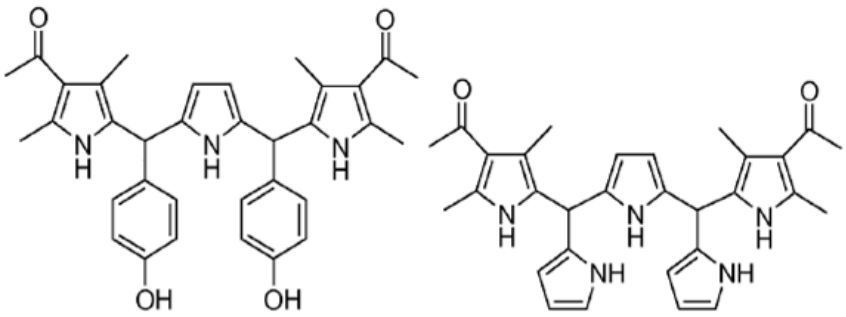


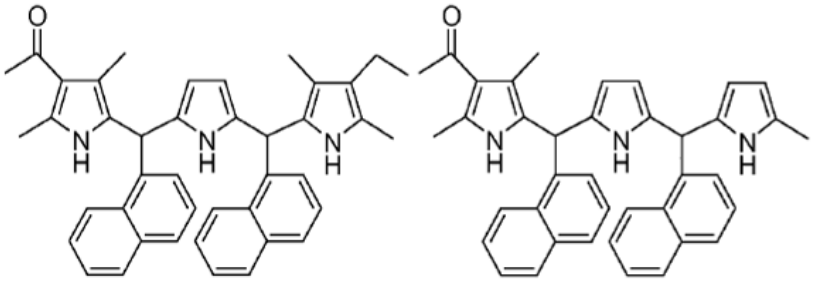


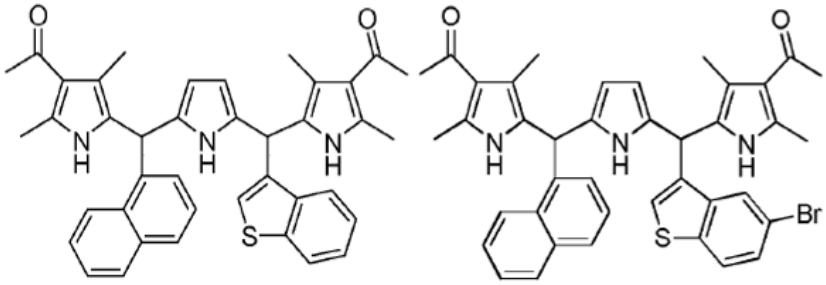

6e
Br
Br
Cl
Cl
NO2
NO2
F
F
I
I
O
O
H3CO2C
CO2CH3

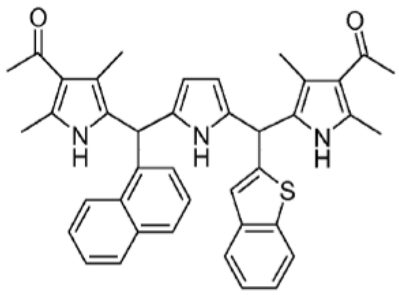


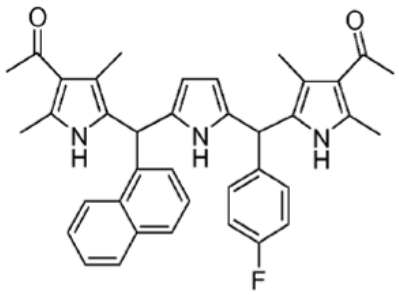


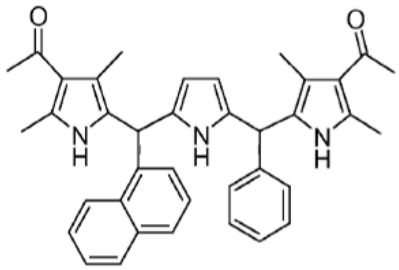


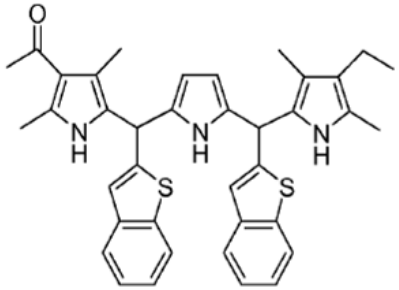


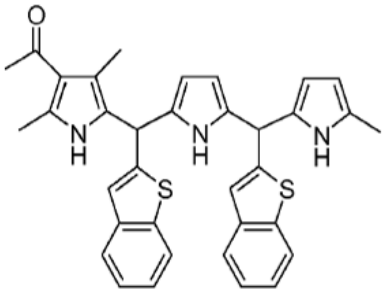


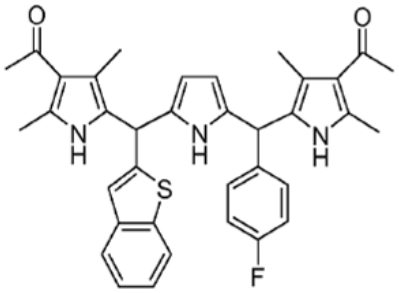


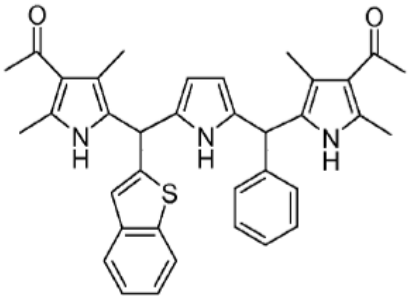


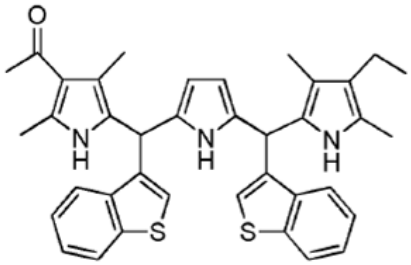


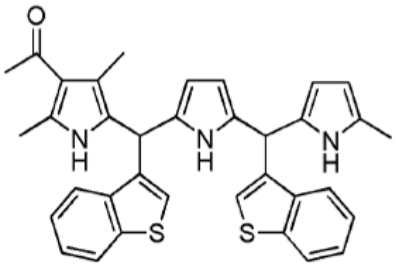


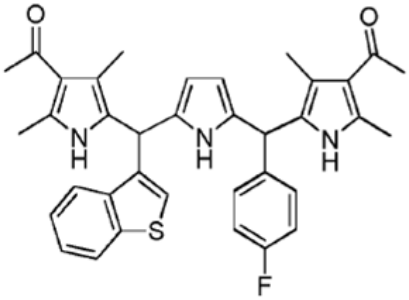


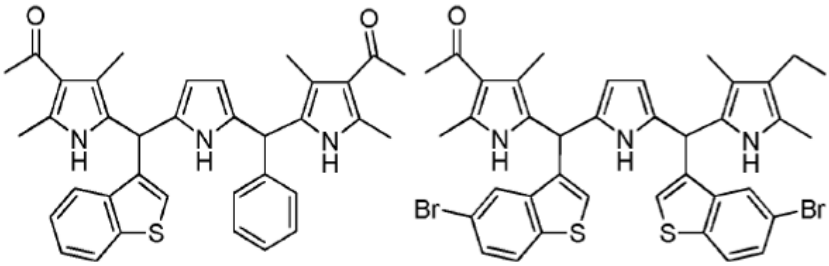


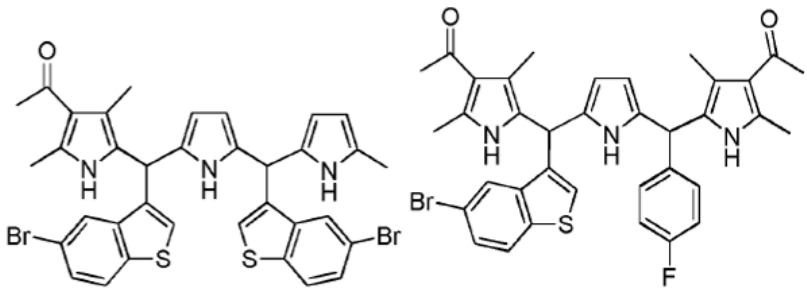


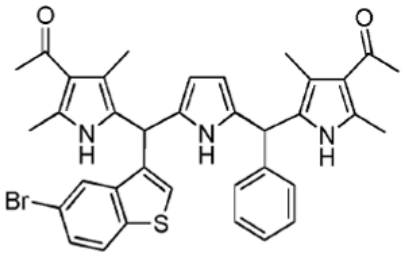


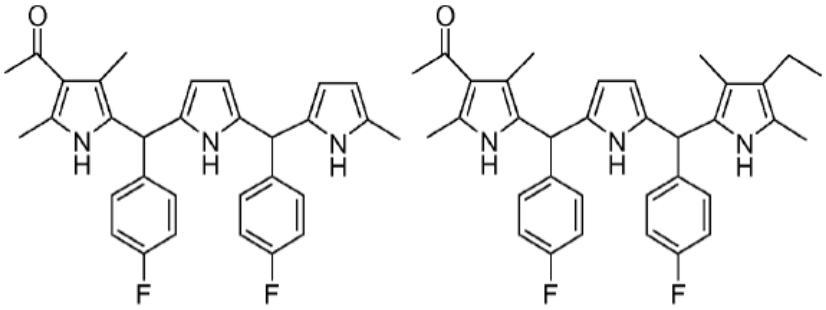






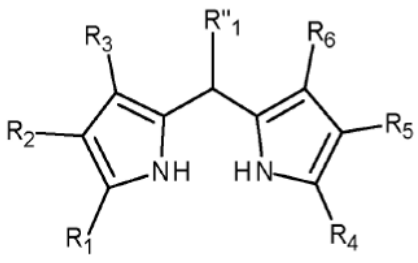






Todos los productos descritos anteriormente son nuevos

[0241] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de los compuestos de la siguiente fórmula I-21:

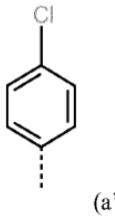


I-21

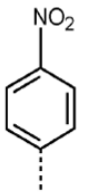
en la que: R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

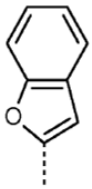
representando al menos uno de R_1, R_2 o R_3 un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, R''$_1$ se selecciona de los arilos de las siguientes fórmulas (a'') a (p''):



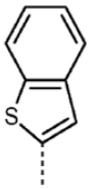
(a'')



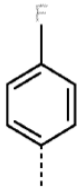
(b'')



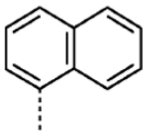
(c'')

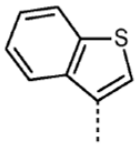


(d'')

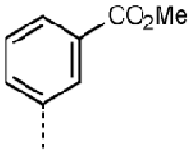


(e'')

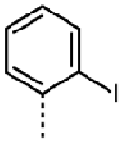

(f'')



(g'')

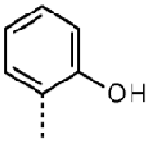


(h'')

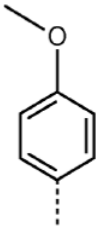


(i'')

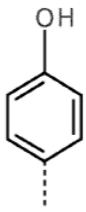
(j'')



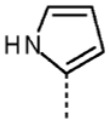
(k'')



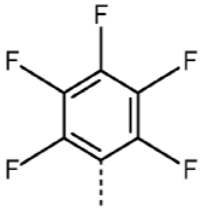
(l'')



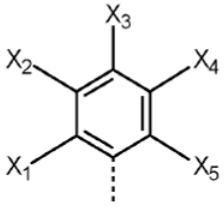
(m'')



(n'')



(o'')



(p''),

en las que X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 representan independientemente los unos de los otros:

- F, Cl, Br o I o

- H, F, Cl, Br o I, con la condición de que al menos uno de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5, en particular al menos dos, en particular al menos tres, en particular cuatro de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 no representen H,

estando dichos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R''_1 sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que

el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

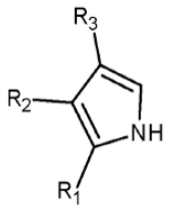
- NO_2
- CN,

con la condición de que:

- ninguno de R_1, R_2 y R_3 forme un ciclo con R_4, R_5 o R_6,
- R_1 y R_4 no formen ningún ciclo respectivamente con R_2 o R_3 y R_5 o R_6,
- R_2 y R_5 no formen ningún ciclo respectivamente con R_3 y R_6,
- R_1 y/o R_4 representa o representan un alquilarilo cuando R''_1 se selecciona de los grupos (l''), (m'') y (n'').

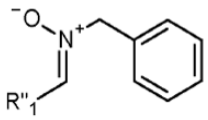
comprendiendo dicho proceso de preparación:

(a) una reacción entre un compuesto de la siguiente fórmula II:



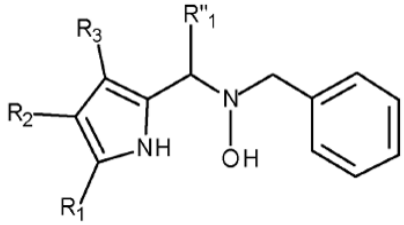
II

en la que R_1, R_2 y R_3 tienen el significado indicado anteriormente,
y un compuesto de la siguiente fórmula III:



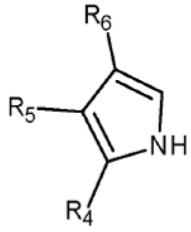
III

en la que R''_1 tiene el significado indicado anteriormente,
en presencia de cloruro de hidrógeno,
para formar el intermedio de la siguiente fórmula IV:



IV

en la que R_1, R_2, R_3 y R''_1 tienen el significado indicado anteriormente,
haciéndose reaccionar dicho intermedio después con un compuesto de fórmula V:

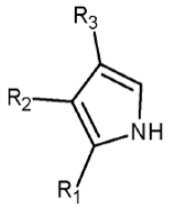


V

en la que R_4, R_5 y R_6 tienen el significado indicado anteriormente,
en presencia de cloruro de trimetilsililo o cloruro de hidrógeno, para formar un compuesto de fórmula I-21,

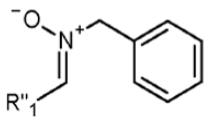
o, con la condición de que R_1, R_2 y R_3 sean respectivamente idénticos a R_4, R_5 y R_6, una reacción seleccionada de:

(b) una reacción entre un compuesto de la siguiente fórmula II:



II

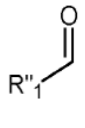
en la que R_1, R_2 y R_3 tienen el significado indicado anteriormente, y un compuesto de la siguiente fórmula III:



III

en la que R''_1 tiene el significado indicado anteriormente,
en presencia de cloruro de trimetilsililo o cloruro de hidrógeno,

c) una reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de la siguiente fórmula IV:



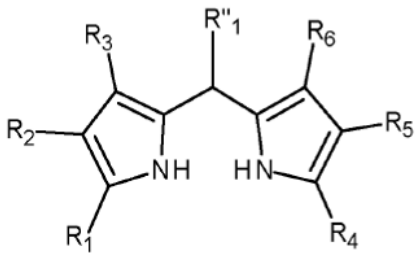
VI

en la que R''_1 tiene el significado indicado anteriormente,
en presencia de yodo en radiación microondas (MW),

d) una reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula VI en presencia de ácido trifluoroacético,

para obtener un compuesto de fórmula I-21, en la que R_1, R_2 y R_3 son respectivamente idénticos a R_4, R_5 y R_6.

[0242] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de los compuestos de la siguiente fórmula I-21:



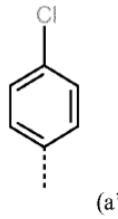
I-21

en la que: R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan independientemente los unos de los otros:

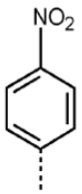
- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,

- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

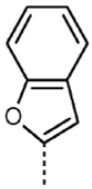
representando al menos uno de R_1, R_2 o R_3 un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, representando R_2 y/o R_5 preferentemente un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, R''_1 se selecciona de los arilos de las siguientes fórmulas (a'') a (p''):



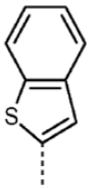
(a'')



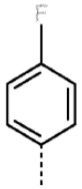
(b'')



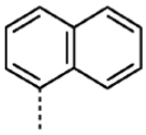
(c'')

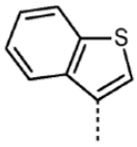


(d'')

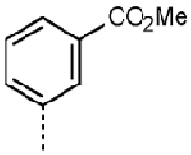


(e'')

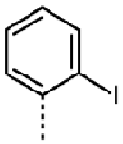

(f'')



(g'')

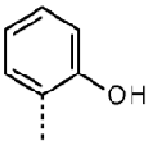


(h'')

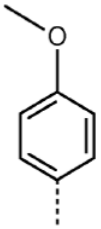


(i'')

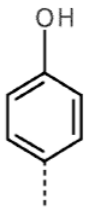
(j'')



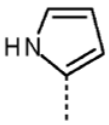
(k'')



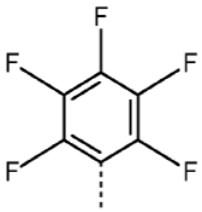
(l'')



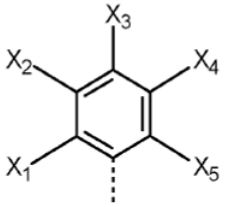
(m'')



(n'')



(o'')



(p''),

en las que X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 representan independientemente los unos de los otros:

- F, Cl, Br o I o
- H, F, Cl, Br o I, con la condición de que al menos uno de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5, en particular al menos dos, en

particular al menos tres, en particular cuatro de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 no representen H,

estando dichos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R''_1 sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

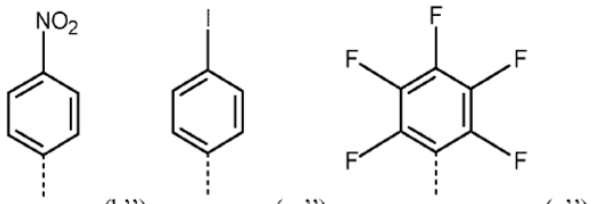
- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

con la condición de que:

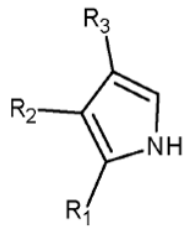
- ninguno de R_1, R_2 y R_3 forme un ciclo con R_4, R_5 o R_6,
- R_1 y R_4 no formen ningún ciclo respectivamente con R_2 o R_3 y R_5 o R_6,
- R_2 y R_5 no formen ningún ciclo respectivamente con R_3 y R_6,
- R_1 y/o R_4 representa o representan un alquilarilo cuando R''_1 se selecciona de los grupos (l''), (m'') y (n''),
- R_1 y/o R_4 no representa o representan un CHO o un CO(arilo) cuando R''_1 se selecciona de los siguientes grupos:



(b'') (p1'') (o''),

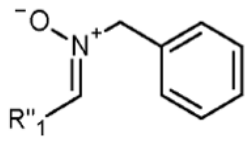
comprendiendo dicho proceso de preparación:

(a) una reacción entre un compuesto de la siguiente fórmula II:



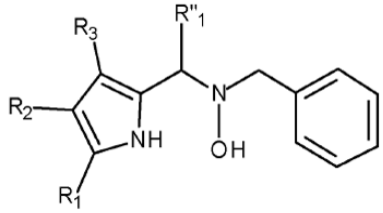
II

en la que R_1, R_2 y R_3 tienen el significado indicado anteriormente, y un compuesto de la siguiente fórmula III:



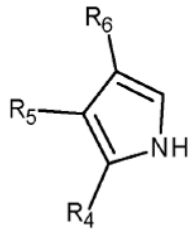
III

en la que R''_1 tiene el significado indicado anteriormente,
en presencia de cloruro de hidrógeno,
para formar el intermedio de la siguiente fórmula IV:



IV

en la que R_1, R_2, R_3 y R''_1 tienen el significado indicado anteriormente,
haciéndose reaccionar dicho intermedio después con un compuesto de fórmula V:

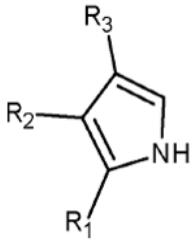


V

en la que R_4, R_5 y R_6 tienen el significado indicado anteriormente,
en presencia de cloruro de trimetilsililo o cloruro de hidrógeno, para formar un compuesto de fórmula I-21,

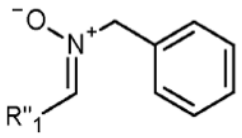
o, con la condición de que R_1, R_2 y R_3 sean respectivamente idénticos a R_4, R_5 y R_6, una reacción seleccionada de:

(b) una reacción entre un compuesto de la siguiente fórmula II:



II

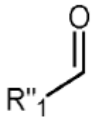
en la que R_1, R_2 y R_3 tienen el significado indicado anteriormente, y un compuesto de la siguiente fórmula III:



III

en la que R''$_1$ tiene el significado indicado anteriormente,
en presencia de cloruro de trimetilsililo o cloruro de hidrógeno,

c) una reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de la siguiente fórmula IV:



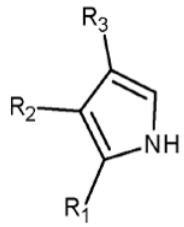
VI

en la que R''$_1$ tiene el significado indicado anteriormente,
en presencia de yodo en radiación microondas (MW),

d) una reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula VI en presencia de ácido trifluoroacético,

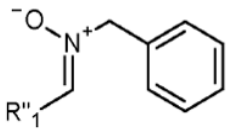
para obtener un compuesto de fórmula I-21, en la que R_1, R_2 y R_3 son respectivamente idénticos a R_4, R_5 y R_6.

[0243] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de los compuestos de fórmula I-21, que comprende una reacción entre un compuesto de la siguiente fórmula II:



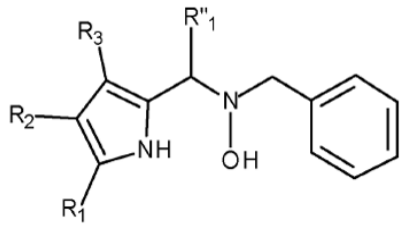
II

y un compuesto de la siguiente fórmula III:



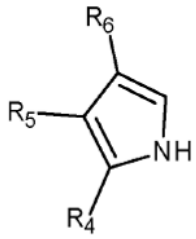
III

en la que R''$_1$, tiene el significado indicado anteriormente,
en presencia de cloruro de hidrógeno,
para formar el intermedio de la siguiente fórmula IV:



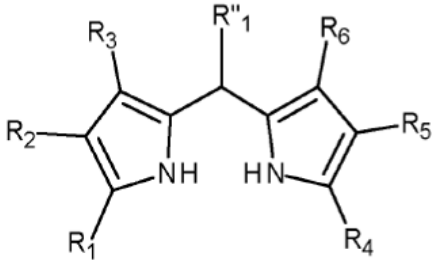
IV

en la que R_1, R_2, R_3 y R''$_1$ tienen el significado indicado anteriormente,
haciéndose reaccionar dicho intermedio después con un compuesto de fórmula V:



V

en presencia de cloruro de trimetilsililo o cloruro de hidrógeno, para formar un compuesto de fórmula I-21,

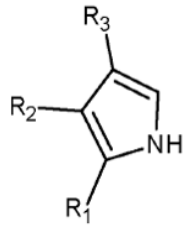


I-21

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 R_6 y R''$_1$ son como se indica anteriormente.

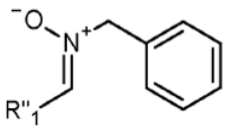
[0244] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de los compuestos de fórmula I-21, que comprende una reacción seleccionada de:

(a) una reacción entre un compuesto de la siguiente fórmula II:



II

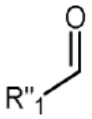
y un compuesto de la siguiente fórmula III:



III

en la que R''$_1$, tiene el significado indicado anteriormente,
en presencia de cloruro de trimetilsililo o cloruro de hidrógeno,

b) una reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de la siguiente fórmula VI:

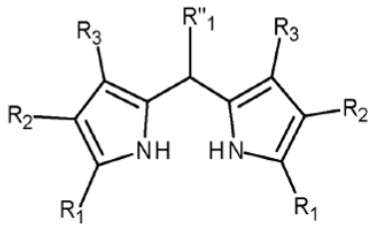


VI

en la que R''$_1$, tiene el significado indicado anteriormente, en presencia de yodo en radiación microondas (MW),

c) una reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula VI en presencia de ácido trifluoroacético,

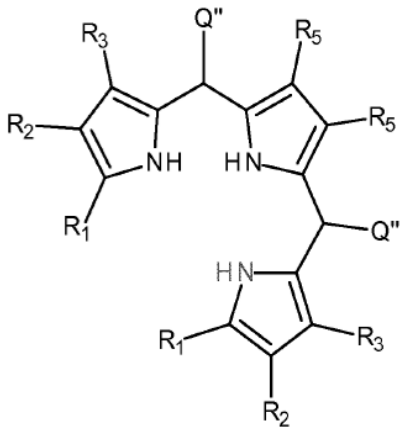
para obtener un compuesto de fórmula I-22:



I-22

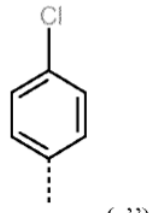
en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R''$_1$ son como se ha definido anteriormente.

[0245] En una realización ventajosa, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de los compuestos de fórmula I-21, en particular de fórmula I-22 bis:

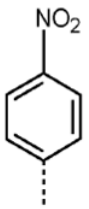


I-22bis

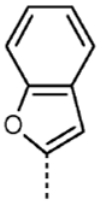
en la que Q'' es un arilo seleccionado de los arilos de las siguientes fórmulas (a'') a (p''):



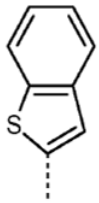
(a'')



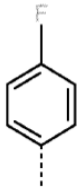
(b'')



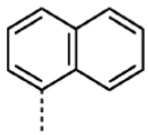
(c'')



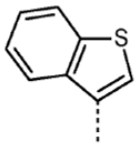
(d'')



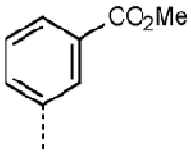
(e'')



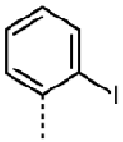
(f'')



(g'')

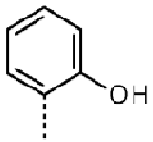


(h'')

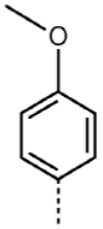


(i'')

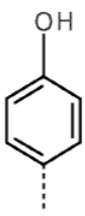
(j'')



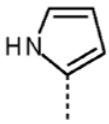
(k'')



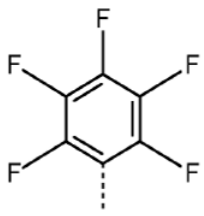
(l'')



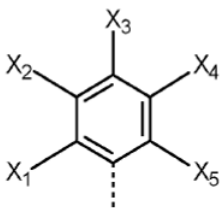
(m'')



(n'')



(o'')



(p''),

en las que X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 representan independientemente los unos de los otros:

- F, Cl, Br o I o
- H, F, Cl, Br o I, con la condición de que al menos uno de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5, en particular al menos dos, en particular al menos tres, en particular cuatro de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 no representen H,

estando dicho Q'' sustituido o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

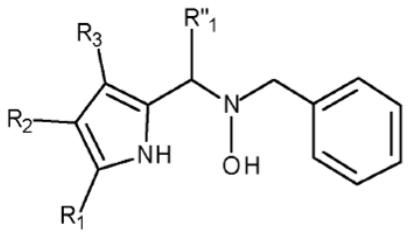
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

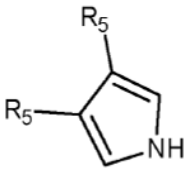
- NO_2
- CN,

comprendiendo una reacción entre el intermedio de la siguiente fórmula IV:



IV

y un compuesto de la siguiente fórmula IIbis:



IIbis

en la que R_5 es como se define anteriormente,
en presencia de cloruro de hidrógeno para obtener un compuesto de fórmula I-22bis.

Descripción de las figuras

Ejemplos:

PARTE EXPERIMENTAL - QUÍMICA

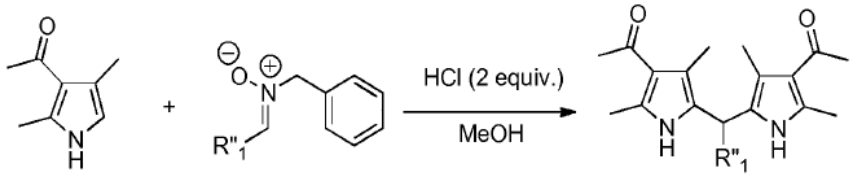
[0246] Los siguientes ejemplos describen la síntesis de 27 compuestos de la invención (compuestos simétricos **3a** a **3n**, compuestos asimétricos **7a** a **7j**, tripirrometanos **6a** a **6f** y los intermedios).

Procedimientos generales:

[0247] Se secó diclorometano a reflujo sobre CaH_2 y después se destiló. Se dejó a reflujo metanol sobre limaduras de magnesio y después se destiló.
Las **purificaciones por cromatografía** se realizaron por cromatografía en columna usando un gel de sílice Macherey-Nagel 60 (425-250 µm, malla 40-60).
Los **puntos de fusión** se obtuvieron en un aparato Büchi B35 y están sin corregir.
Los **espectros infrarrojos (IR)** se obtuvieron como películas limpias sobre discos de cloruro sódico o bien sobre placas de bromuro potásico. Todos los espectros IR se grabaron en un espectrómetro infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) Nicolet Impact-400 y los datos se informaron en centímetros recíprocos (cm^{-1}).
Los **espectros de RMN ^{1}H** (300 o 400 MHz) y los **espectros de RMN ^{13}C** (75 o 100 MHz) se grabaron en espectrómetros Bruker Advance300 o bien Advance400. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ) y se hicieron referencia a la señal interna del disolvente o a TMS usado como un patrón interno. Cuando era ambiguo, las asignaciones de protón y carbono se establecieron usando experimentos COSY, HMQC y/o DEPT. Las multiplicidades son como sigue: *s* (singlete), *s a* (singlete amplio), *d* (doblete), *t* (triplete), *c* (cuadruplete), *sept* (septete), *dd* (doblete de doblete), *ddd* (doblete de doblete de doblete), *dt* (doblete de triplete), *dc* (doblete de cuadruplete), *m* (multiplete), *ABq* (sistema ABq). Las constantes de acoplamiento *J* se dan en Hercios.
Los **Espectros de Masas de Baja Resolución (LRMS)** se grabaron en un espectrómetro Bruker Esquire 3000 plus (ESI) o en un ThermoFinnigan PolarisQ de trampa de iones, usando DCI (amoníaco/isobutano 63/67). Los **Espectros de Masas de Alta Resolución (HRMS)** se grabaron en un espectrómetro Thermoquest Orbitrap en el LCOSB, UMR 7613, Universite Pierre et Marie Curie, París.
Los **análisis elementales** se realizaron en el << Service d'Analyse Elémentaire du Département de Chimie Moléculaire >>, Grenoble.
Las reacciones de **microondas** se llevaron a cabo en un aparato Microondas CEM Discover.

Compuestos 3a y 3b

[0248] Estos compuestos se han preparado en una etapa de acuerdo con M. L. Murat-Onana, C. Berini, F. Minassian, N. Pelloux-León, J.-N. Denis Org. Biomol. Chem. 2010, 8, 2204-2211 (**Esquema I**).



1a + **2** → **3**

2a: R"$_1$ = Et
2b: R"$_1$ = Ph

3a: R"$_1$ = Et, 81 %
3b: R"$_1$ = Ph, 90 %

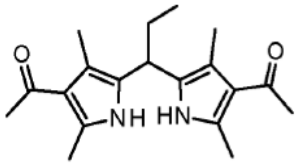
Esquema I

Procedimiento general

[0249] Cloruro de acetilo recientemente destilado (2 eq.) se añadió gota a gota a 0 ºC a metanol anhidro y la mezcla se agitó durante 15 min para formar *in situ* cloruro de hidrógeno (2 eq.). La nitrona **2** apropiada (1 eq.) se añadió seguido de pirrol **1** (2 eq.) La mezcla de reacción se calentó después a la temperatura apropiada y se agitó hasta la desaparición completa del material de partida (seguido de TLC). La mezcla se trató después con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada hasta pH 8-9. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron. El 2,2'-bis(pirrolil)alcano (**3**) obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (pre-tratado con trietilamina al 3 %, v/v).

Ejemplo 1: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)propil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3a)

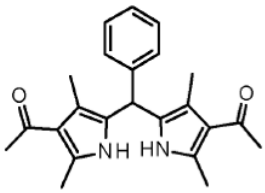
[0250]



[0251] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 60 mg de nitrona **2a** (0,37 mmol) en 5,0 ml de MeOH, 101 mg de pirrol **1a** (0,73 mmol) y 57 mg de cloruro de acetilo (0,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación (eluyente: pentano/EtOAc, 8/2 a 4/6) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3a** (64 mg, 0,30 mmol, 81 %) como un sólido blanco.
Pf: 178-179 °C.
IR (disco de KBr): 3300, 3110, 3030, 2960, 2920, 2870, 2740, 1630, 1520, 1470, 1440, 1410, 1360, 940, 910, 730 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH_3), 1,89-1,99 (m, 2H, CH_2), 2,23 (s, 6H, $2CH_3$), 2,40 (s, 6H, $2CH_3$), 2,42 (s, 6H, $2CH_3$), 4,00 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-1), 8,58 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 11,9 (CH_3), 12,3 (C-3), 15,1 (CH_3), 27,1 (C-2), 30,9 (CH_3), 33,6 (C-1), 115,1 (C_{pirr}), 121,1 (C_{pirr}), 128,7 (C_{pirr}), 135,0 (C_{pirr}), 196,9 (C=O).
LRMS (DCI, NH_3/isobutano): *m/z* 315 [$(M+H)^+$], 178 (100 %).
Anál. Calc. para $C_{19}H_{26}N_2O_2$: C, 72,58; H, 8,33; N, 8,91. Encontrado: C, 72,36; H, 8,35; N, 8,52.

Ejemplo 2: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(fenil)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3b)

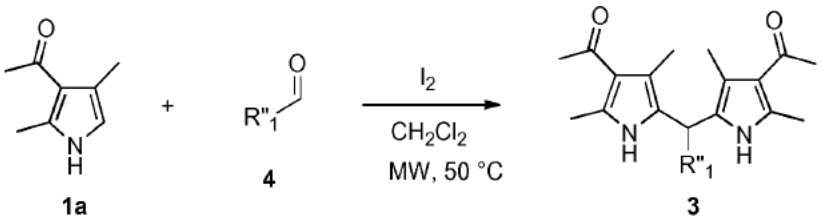
[0252]



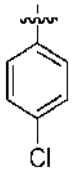
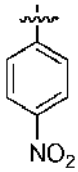
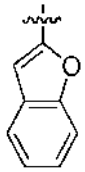
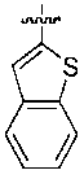
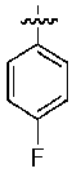
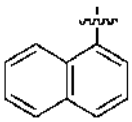
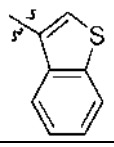
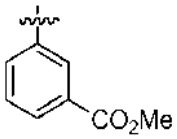
[0253] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 78 mg de nitrona **2b** (0,37 mmol) en 5,0 ml de MeOH, 101 mg de pirrol **1a** (0,73 mmol) y 57 mg de cloruro de acetilo (0,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La purificación (eluyente: pentano/EtOAc, 6/4 a 2/8) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3b** (121 mg, 0,33 mmol, 90 %) como una espuma naranja.
Pf: 178-179 °C.
IR (disco de KBr): 3290, 3090, 3060, 3020, 2960, 2920, 2240, 1730, 1630, 1470, 1440, 1420, 1380, 1240, 1110, 1070, 1050, 950, 910, 730 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,13 (s, 6H, $2CH_3$), 2,33 (s, 6H, $2CH_3$), 2,36 (s, 6H, $2CH_3$), 5,56 (s, 1H, H-1), 7,04-7,05 (m, 2H, H_{arom}), 7,20-7,30 (m, 3H, H_{arom}), 8,56 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 11,8 (CH_3), 15,1 (CH_3), 30,8 (CH_3), 38,3 (C-1), 116,6 (C_{pirr}), 121,6 (C_{pirr}), 126,2 (C_{pirr}), 126,9 (CH_{arom}), 128,0 (CH_{arom}), 128,8 (CH_{arom}), 134,4 (C_{pirr}), 140,7 (C_{arom}), 196,9 (C=O).
LRMS (ESI^+): *m/z* 385 [$(M+H)^+$], 363 [$(M+H)^+$].

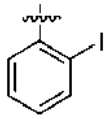
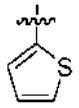
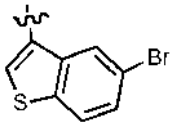
Compuestos 3c-l y 3n

[0254] Estos compuestos se han preparado en una etapa de acuerdo con P.-A. Faugeras, B. Boëns, P.-H. Elchinger, J. Vergnaud, K. Teste, R. Zerrouki Tetrahedron Lett. 2010, 51, 4630-4632 (**Esquema II**).



Esquema II

R''1	Aldehídos	Productos	Rendimientos
	**4a**	**3c**	75 %
	**4b**	**3d**	Cuantitativo
	**4c**	**3e**	Cuantitativo
	**4d**	**3f**	52 %
	**4e**	**3g**	73 %
	**4f**	**3h**	57 %
	**4g**	**3i**	59 %
	**4h**	**3j**	66 %

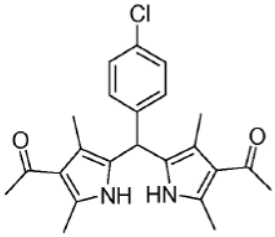
R''$_1$	Aldehídos	Productos	Rendimientos
	**4i**	**3k**	50 %
	**4j**	**3l**	74 %
	**4k**	**3n**	44 %

Procedimiento general

[0255] 3-Acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4** (0,5 eq.) y yodo (7 mg, 0,1 eq.) se disolvieron en diclorometano (2 ml). La mezcla resultante se agitó, después se realizó irradiación con microondas (15 min, 50 ºC). El diclorometano se evaporó y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: Pentano/EtOAc 1/1 después Pentano/EtOAc 3/7) para dar el compuesto **3** puro.

Ejemplo 3: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(4-clorofenil)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3c)

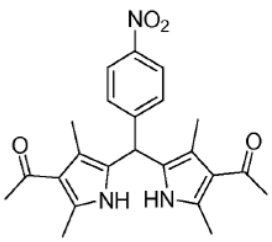
[0256]



[0257] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4a** (41 mg, 0,292 mmol, 0,5 eq.) y yodo (7 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (2 ml). Después de la purificación, se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3c** (87 mg, 0,219 mmol) con un rendimiento del 75 % como un sólido rosa.
Pf: 162-170 ºC.
IR (disco de KBr): 3270, 1615, 1415 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,11 (s, 6H, $2CH_3$), 2,36 (s, 6H, $2CH_3$), 2,38 (s, 6H, $2CH_3$), 5,51 (s, 1H, H-1), 6,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H_{arom}), 7,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H_{arom}), 8,37 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12,0 (CH_3), 15,3 (CH_3), 31,0 (CH_3), 37,9 (C-1), 117,0 (C_{pirr}), 121,9 (C_{pirr}), 125,8 (C_{pirr}), 129,0 (CH_{arom}), 129,6 (CH_{arom}), 133,0 (C_{arom}), 134,9 (C_{pirr}), 139,5 (C_{arom}), 196,2 (C=O).
LRMS (ESI^+): *m/z* 419 [$(M+Na)^+$], 397 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 4: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(4-nitrofenil)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3d)

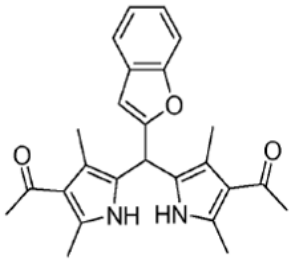
[0258]



[0259] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4b** (44 mg, 0,292 mmol, 0,5 eq.), yodo (7 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (2 ml). Después de la purificación, se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3d** (118 mg, 0,292 mmol) con un rendimiento cuantitativo como un sólido ocre.
Pf: 211 °C.
IR (disco de KBr): 3300, 2955, 2920, 1620, 1570, 1520, 1470, 1445, 1415, 1345, 1240 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,11 (s, 6H, $2CH_3$), 2,36 (s, 6H, $2CH_3$), 2,40 (s, 6H, $2CH_3$), 5,63 (s, 1H, H-1), 7,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H_{arom}), 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H_{arom}), 8,72 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12,1 (CH_3), 15,3 (CH_3), 31,1 (CH_3), 38,7 (C-1), 117,6 (C_{pirr}), 121,9 (C_{pirr}), 124,0 (C_{pirr}), 124,9 (CH_{arom}), 129,3 (CH_{arom}), 135,3 (C_{arom}), 146,9 (C_{pirr}), 148,8 (C_{arom}), 196,0 (C=O).
LRMS (ESI^+): *m/z* 430 [$(M+Na)^+$], 408 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 5: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(1-benzofuran-2-il)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3e)

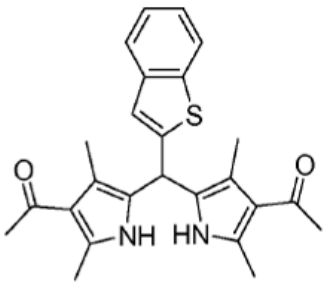
[0260]



[0261] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4c** (42,6 mg, 0,292 mmol, 0,5 eq.), yodo (7 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (2 ml). Después de la purificación, se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3e** (117 mg, 0,292 mmol) con un rendimiento cuantitativo como un sólido rosa.
Pf: 176 °C.
IR (disco de KBr): 3200, 2960, 2920, 1610, 1580, 1470, 1445, 1415, 1375, 1360, 1255 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,17 (s, 6H, $2CH_3$), 2,40 (s, 6H, $2CH_3$), 2,44 (s, 6H, $2CH_3$), 5,64 (s, 1H, H-1), 6,46 (s, 1H, H_{arom}), 7,21-7,31 (m, 2H, H_{arom}), 7,44-7,52 (m, 2H, H_{arom}), 7,92 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 11,9 (CH_3), 15,3 (CH_3), 31,0 (CH_3), 33,7 (C-1), 105,1 (C_{arom}), 111,4 (CH_{arom}), 116,9 (C_{pirr}), 120,9 (CH_{arom}), 121,9 (C_{pirr}), 123,1 (CH_{arom}), 123,7 (C_{pirr}), 124,3 (CH_{arom}), 128,3 (C_{arom}), 134,9 (C_{pirr}), 155,2 (C_{arom}), 156,3 (C_{arom}), 196,0 (C=O).
MS (ESI^+): *m/z* 425 [$(M+Na)^+$], 403 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 6: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(1-benzotiofen-2-il)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3f)

[0262]

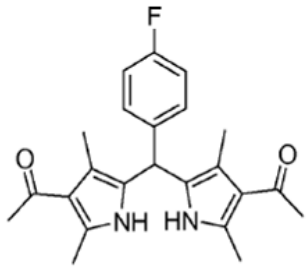


[0263] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4d** (47 mg, 0,292 mmol, 0,5 eq.), yodo (7 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (2 ml). Después de la purificación, se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3f** (64 mg, 0,152 mmol) con un rendimiento del 52 % como un sólido rosa.
Pf: 204-207 °C.
IR (disco de KBr): 3200, 2955, 2920, 1610, 1580, 1470, 1445, 1415, 1375, 1360, 1255 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,16 (s, 6H, $2CH_3$), 2,42 (s, 6H, $2CH_3$), 2,44 (s, 6H, $2CH_3$), 5,77 (s, 1H, H-1), 6,97 (s, 1H, H_{arom}), 7,31-7,35 (m, 2H, H_{arom}), 7,66-7,69 (m, 1H, H_{arom}), 7,75-7,78 (m, 1H, H_{arom}), 7,82 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12,0 (CH_3), 15,3 (CH_3), 30,9 (CH_3), 34,6 (C-1), 116,9 (C_{pirr}), 121,5 (C_{pirr}), 122,2 (CH_{arom}), 122,5 (CH_{arom}), 123,3 (CH_{arom}), 124,2 (CH_{arom}), 124,5 (CH_{arom}), 125,8 (C_{pirr}), 135,4 (C_{arom}), 139,8 (C_{arom}), 139,9 (C_{arom}), 146,2 (C_{pirr}), 196,4 (C=O).
LRMS (ESI^+): *m/z* 441 [$(M+Na)^+$], 419 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 7: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(4-fluorofenil)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3g)

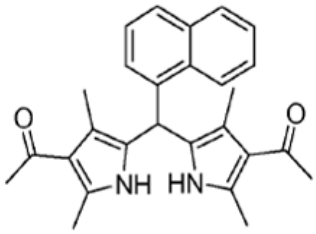
[0264]



[0265] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4e** (36,2 mg, 0,292 mmol, 0,5 eq.), yodo (7 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (2 ml). Después de la purificación, se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3g** (81 mg, 0,152 mmol) con un rendimiento del 73 % como un sólido rosa.
Pf: 146-147 °C.
IR (disco de KBr): 3205, 2920, 1735, 1575, 1505, 1415, 1360, 1225 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,09 (s, 6H, $2CH_3$), 2,38 (s, 6H, $2CH_3$), 2,40 (s, 6H, $2CH_3$), 5,51 (s, 1H, H-1), 6,95-7,06 (m, 4H, H_{arom}) 7,98 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) (2 rotámeros) δ 12,0 (CH_3), 15,3 (CH_3), 30,9 (CH_3), 37,5 (C-1), 115,4 (CH_{arom}), 115,7 (CH_{arom}), 116,9 (C_{pirr}), 121,7 (C_{pirr}), 126,3 (C_{pirr}), 129,7 (CH_{arom}), 129,8 (CH_{arom}), 135,0 (C_{pirr}), 136,6 (C_{arom}), 136,7 (C_{arom}), 160,2 (C_{arom}), 163,4 (C_{arom}), 196,3 (C=O).
LRMS (ESI^+): *m/z* 403 [$(M+Na)^+$], 381 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 8: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(naftalen-2-il)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3h)

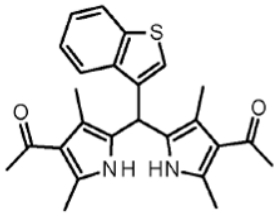
[0266]



[0267] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4f** (46 mg, 0,292 mmol, 0,5 eq.), yodo (7 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (2 ml). Después de la purificación, se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3h** (68 mg, 0,165 mmol) con un rendimiento del 57 % como un sólido naranja.
Pf: 231 °C.
IR (disco de KBr): 3290, 3220, 2915, 1620, 1570, 1470, 1440, 1415, 1355, 1240 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,10 (s, 6H, $2CH_3$), 2,35 (s, 6H, $2CH_3$), 2,39 (s, 6H, $2CH_3$), 6,15 (s, 1H, H-1), 7,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H_{arom}), 7,39 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H, H_{arom}), 7,46-7,50 (m, 2H, H_{arom}), 7,66 (s a, 2H, NH), 7,79-7,90 (m, 3H, H_{arom}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12,0 (CH_3), 15,3 (CH_3), 31,1 (CH_3), 36,4 (C-1), 116,5, 122,4, 123,3, 125,7, 125,8, 126,1, 126,2, 127,0, 128,5, 129,0, 131,3, 133,9, 134,2, 136,2, 195,9 (C=0).
LRMS (ESI^+): *m/z* 413 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 9: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(1-benzotiofen-3-il)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3i)

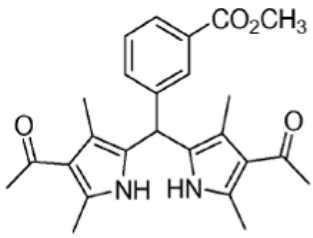
[0268]



[0269] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4g** (47 mg, 0,292 mmol, 0,5 eq.), yodo (7 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (2 ml). Después de la purificación, se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3i** (87 mg, 0,219 mmol) con un rendimiento del 59 % como un sólido rosa.
Pf: 217-226 °C.
IR (disco de KBr): 3205, 2915, 1740, 1615, 1575, 1470, 1445, 1425, 1410, 1370, 1360 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,17 (s, 6H, $2CH_3$), 2,36 (s, 6H, $2CH_3$), 2,38 (s, 6H, $2CH_3$), 5,75 (s, 1H, H-1), 6,94 (s, 1H, H_{arom}), 7,29-7,44 (m, 3H, H_{arom}), 7,84 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H_{arom}), 8,06 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12,0 (CH_3), 15,3 (CH_3), 31,1 (CH_3), 34,0 (C-1), 116,6, 122,2,122,3, 123,1, 124,7, 124,9, 125,0, 125,1, 134,2, 135,2, 137,7, 141,2, 196,0 (C=O).
LRMS (ESI^+): *m/z* 419 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 10: Metil-3-[bis(4-acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)metil]benzoato (3j)

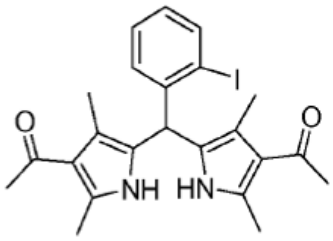
[0270]



[0271] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4h** (48 mg, 0,292 mmol, 0,5 eq.), yodo (7 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (2 ml). Después de la purificación, se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3j** (81 mg, 0,162 mmol) con un rendimiento del 66 % como un sólido rosa.
Pf: 168-170 °C.
IR (disco de KBr): 3205, 3145, 2950, 1725, 1635, 1610, 1580, 1470, 1440, 1410, 1280 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,09 (s, 6H, $2CH_3$), 2,36 (s, 6H, $2CH_3$), 2,39 (s, 6H, $2CH_3$), 3,85 (s, 3H, CH_3), 5,58 (s, 1H, H-1), 7,26-7,27 (m, 1H, H_{arom}), 7,37 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, H_{arom}), 7,76 (s, 1H, H_{arom}), 7,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H_{arom}), 8,23 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12,0 (CH_3), 15,3 (CH_3), 31,1 (CH_3), 38,9 (C-1), 52,4 (CH_3), 117,0, 122,1, 125,5, 128,5, 129,2, 129,3, 131,0, 132,9, 134,6, 141,4, 167,0 (C=O), 196,0 (C=O).
LRMS (ESI^+): *m/z* 421 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 11: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(2-yodofenil)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3k)

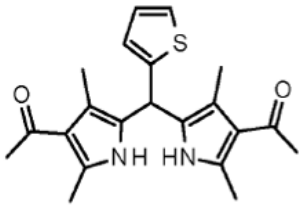
[0272]



[0273] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4i** (68 mg, 0,292 mmol, 0,5 eq.), yodo (7 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (2 ml). Después de la purificación, se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3k** (71 mg, 0,145 mmol) con un rendimiento del 50 % como un sólido rosa.
Pf: 220-222 °C.
IR (disco de KBr): 3150, 2915, 1620, 1565, 1510, 1470, 1430, 1415, 1380, 1240 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,07 (s, 6H, $2CH_3$), 2,43 (s, 12H, $4CH_3$), 5,66 (s, 1H, H-1), 6,96-7,03 (m, 2H, H_{arom}), 7,28-7,33 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (s a, 2H, NH), 7,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H, H_{arom}).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12,1 (CH_3), 15,4 (CH_3), 31,1 (CH_3), 45,0 (C-1), 100,7 (C-1), 117,3, 122,6, 124,7, 129,1, 129,2, 129,3, 133,9, 140,6, 143,1, 195,9 (C=O).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 511 [(M+Na)$^+$], 489 [(M+H)$^+$].

Ejemplo 12: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(tifen-2-il)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (31)

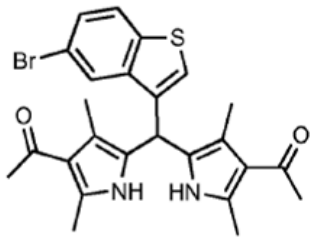
[0274]



[0275] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (80 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4j** (33 mg, 0,292 mmol, 0,5 eq.), yodo (7 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (2 ml). Después de la purificación, se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **31** (79 mg, 0,214 mmol) con un rendimiento del 74 % como un sólido rosa.
Pf: 248-254 °C.
IR (disco de KBr): 3205, 3090, 2915, 1610, 1410, 1360 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,16 (s, 6H, $2CH_3$), 2,34 (s, 6H, $2CH_3$), 2,40 (s, 6H, $2CH_3$), 5,72 (s, 1H, H-1), 6,72, 6,73 (m, 1H, H_{tiof}), 6,92, 6,95 (m, 1H, H_{tiof}), 7,20 (dd, J = 5,0 y 0,9 Hz, 1H, H_{tiof}), 8,32 (s a, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12,0 (CH_3), 15,4 (CH_3), 31,1 (CH_3), 34,5 (C-1), 116,8, 122,1, 125,3, 125,9, 126,0, 127,3, 134,5, 144,8, 196,1 (C=O).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 369 [(M+H)$^+$].

Ejemplo 13: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(1-(5'-bromo)-benzotiofen-3-il)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3n)

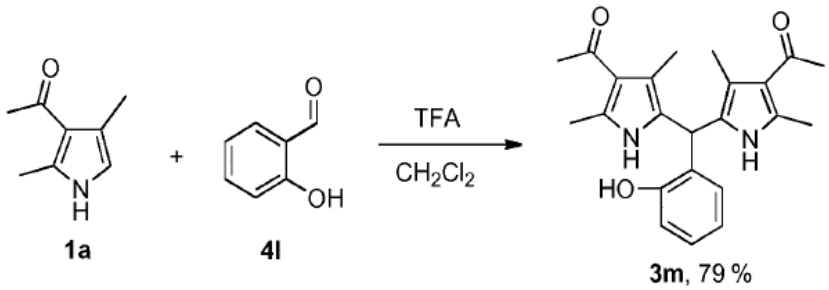
[0276]



[0277] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior partiendo de 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (114 mg, 0,832 mmol, 1,0 eq.), aldehído **4k** (100 mg, 0,415 mmol, 0,5 eq.), yodo (11 mg, 0,1 eq.) y diclorometano (3 ml). Después de la purificación (Eluyente: acetato de etilo/pentano, 7/3) después una recristalización (acetato de etilo/pentano), se obtuvo 2,2'-bis(pirrolil)alcano **3n** (90 mg, 0,181 mmol) con un rendimiento del 44 % como un sólido amarillo.
Pf: 235,1-235,2 °C.
IR (disco de KBr): 3219, 2977, 1737, 2919, 1737, 1631, 1607, 1578, 1471, 1430, 1237 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,13 (s, 6H, $2CH_3$), 2,33 (s, 6H, $2CH_3$), 2,36 (s, 6H, $2CH_3$), 5,66 (s, 1H, H-1), 6,96 (s, 1H, H_{arom}), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H_{arom}), 7,52 (s, 1H, H_{arom}), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H_{arom}), 8,23 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 11,9 ($2CH_3$), 15,2 ($2CH_3$), 31,9 ($2CH_3$), 33,7 (C-1), 116,6 ($2C_{pirr}$), 118,7 (C_{arom}), 122,1 ($2C_{pirr}$), 124,3 (CH_{arom}), 124,5 ($2C_{pirr}$), 124,7 (CH_{arom}), 126,6 (CH_{arom}), 127,9 (CH_{arom}), 134,5 (C_{arom}), 134,7 ($2C_{pirr}$), 139,2 (C_{arom}), 139,6 (C_{arom}), 195,9 (2C=O).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 519 y 521 [(M+Na)$^+$], 497 y 499 [(M+H)$^+$].

Ejemplo 14: 1-{5-[4-Acetil-3,5-dimetil-*1H*-pirrol-2-il)(2-hidroxifenil)metil]-2,4-dimetil-*1H*-pirrol-3-il}etan-1-ona (3m)

[0278] Este compuesto se ha preparado de acuerdo con C.-H. Lee, J. S. Lindsey Tetrahedron 1994, 50, 11427-1440 (**Esquema III**).

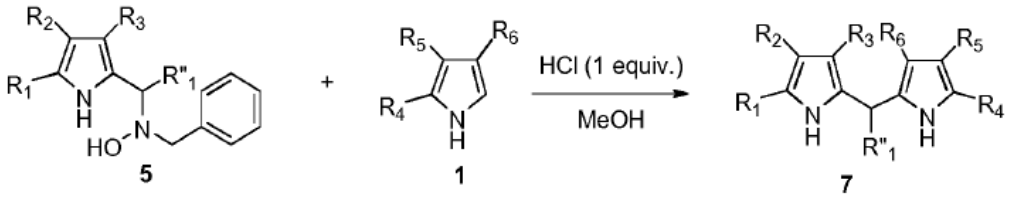


Esquema III

[0279] 3-Acetil-2,4-dimetilpirrol **1** (80 mg, 0,583 mmol), salicilaldehído **41** (35,7 mg, 31 µl, 0,5 eq.) y 3 gotas de ácido trifluoroacético se añadieron a diclorometano (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se filtró para aislar el compuesto como un polvo rosa **3m** (87 mg, 0,231 mmol) con un rendimiento del 79 %. **Pf**: 242 °C.
IR (disco de KBr): 3270, 2950, 2915, 1615, 1600, 1560, 1465, 1440, 1415, 1375, 1250, 1240 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,98 (s, 6H, $2CH_3$), 2,27 (s, 6H, $2CH_3$), 2,39 (s, 6H, $2CH_3$), 5,71 (s, 1H, H-1), 6,73-6,78 (m, 2H, H_{arom}), 7,01-7,03 (m, 2H, H_{arom}), 9,44 (s, 1H, H_{arom}), 10,25 (s, 2H, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 11,4 (CH_3), 14,6 (CH_3), 30,8 (CH_3), 32,1 (C-1), 114,6, 114,9 (C_{arom}), 118,9, 120,5 (C_{arom}), 126,7 (CH_{arom}), 127,3, 127,8, 129,1 (CH_{arom}), 133,5, 154,3 (C_{arom}), 193,8 (C=O).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 401 [(M+Na)$^+$], 379 [(M+H)$^+$].

Bis(pirrolil)alcanos asimétricos 7a-h

[0280] Estos compuestos se han preparado en una etapa de acuerdo con M. L. Murat-Onana, C. Berini, F. Minassian, N. Pelloux-Léon, J.-N. Denis Org. Biomol. Chem. 2010, 8, 2204-2211 (**Esquema IV**).



5

1

7

5a: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Et$; $R''_1 = Et$

5b: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; $R''_1 = Ph$

5c: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Et$; $R''_1 = p\text{-MeO-}C_6H_4$

5d: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; $R''_1 = p\text{-I-}C_6H_4$

5e: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; R''_1 = 5-bromobenzo[b]tiofen-3-ilo

1a: $R_4 = R_6 = Me$, $R_5 = Ac$

1b: $R_4 = R_6 = Me$, $R_5 = Et$

1c: $R_4 = Me$, $R_5 = R_6 = H$

1d: $R_4 = R_5 = R_6 = H$

7a: $R_1 = R_3 = R_4 = R_6 = Me$; $R_2 = Et$; $R_5 = Ac$; $R''_1 = Et$	77 %
7b: $R_1 = R_3 = R_4 = R_6 = Me$, $R_2 = Ac$; $R_5 = Et$; $R''_1 = Ph$	92 %
7c: $R_1 = R_3 = R_4 = R_6 = Me$; $R_2 = Et$; $R_5 = Ac$; $R''_1 = p\text{-MeO-}C_6H_4$	60 %
7d: $R_1 = R_3 = R_4 = R_6 = Me$; $R_2 = Ac$; $R_5 = Et$; $R''_1 = p\text{-I-}C_6H_4$	95 %
7e: $R_1 = R_3 = R_4 = Me$, $R_2 = Ac$; $R_5 = R_6 = H$; $R''_1 = Ph$	95 %
7f: $R_1 = R_3 = R_4 = Me$, $R_2 = Ac$; $R_5 = R_6 = H$; $R''_1 = p\text{-I-}C_6H_4$	98 %
7g: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; $R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R''_1 = Ph$	41 %
7h: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; $R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R''_1 = p\text{-I-}C_6H_4$	59 %
7i: $R_1 = R_3 = R_4 = R_6 = Me$ $R_2 = Ac$; $R_5 = Et$; R''_1 = 5-bromobenzo[b]tiofen-3-ilo	
7j: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; $R_4 = R_5 = R_6 = H$; R''_1 = 5-bromobenzo[b]tiofen-3-ilo	

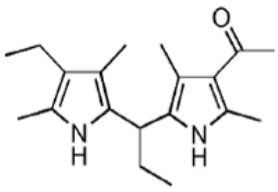
Esquema IV

Procedimiento general

[0281] Cloruro de acetilo recientemente destilado (1 eq.) se añadió gota a gota a 0 ºC a metanol anhidro (0,2-0,5 mM) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió la *N*-bencilhidroxilamina pirrólica (**5**) apropiada (1 eq.) y la mezcla se enfrió a -78 ºC antes de la adición del derivado pirrol (**1**) apropiado. La mezcla se calentó a la temperatura adecuada y se agitó hasta la desaparición completa del material de partida (seguido de TLC). La mezcla se trató después con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada. El valor del pH era 8-9. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron. El bis(pirrolil)alcano asimétrico **7** obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice pre-tratado con Et_3N al 3 %, (v/v).

Ejemplo 15: 1-(5-(1-(4-Etil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etanona 7a

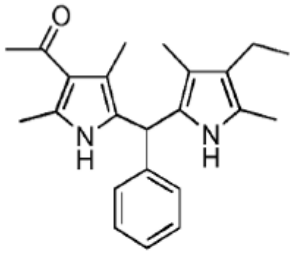
[0282]



[0283] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de la correspondiente *N*-bencilhidroxilamina **5a** (50 mg, 0,18 mmol) en 2,0 ml de MeOH, 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (23 mg, 0,17 mmol) y cloruro de acetilo (14 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La purificación (eluyente: CH_2Cl_2/EtOAc, 95/5) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano asimétrico **7a** (39 mg, 0,13 mmol, 77 %) como una espuma rosa.
Pf: 66-67 ºC.
IR (disco de KBr): 3300 (s a, NH), 2980, 2945, 2900, 1690 (CO), 1450, 1405, 1385 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0,88 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, CH_3), 1,04 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, CH_3), 1,89 (3H, s, CH_3), 1,92-2,00 (2H, m, CH_2), 2,12 (3H, s, CH_3), 2,25 (3H, s, CH_3), 2,34 (2H, c, *J* = 7,6 Hz, CH_2), 2,41 (3H, s, CH_3), 2,42 (3H, s, CH_3), 3,96 (1H, t, *J* = 7,6 Hz, H_1), 7,65 (1H, s a, NH), 8,22 (1H, s a, NH).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,2 (CH_3), 11,0 (CH_3), 12,0 (CH_3), 12,3 (CH_3), 15,3 (CH_3), 15,6 (CH_3), 17,6 (CH_2), 27,3 (CH_2), 30,9 (CH_3), 35,2 (CH, C_1), 113,4 (C_{Pir}), 115,2 (C_{Pir}), 120,9 (C_{Pir}), 121,3 (C_{Pir}), 125,4 (C_{Pir}), 128,1 (C_{Pir}), 128,6 (C_{Pir}), 133,8 (C_{Pir}), 196,1 (CO).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 323 ([M+Na]$^+$, 20), 301 ([M+H]$^+$, 80).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{19}H_{28}N_2ONa$ 323,2093. **Encontrado:** 323,2093 ([M+Na]$^+$).

Ejemplo 16: 1-(5-((4-Etil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)(fenil)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etanona 7b

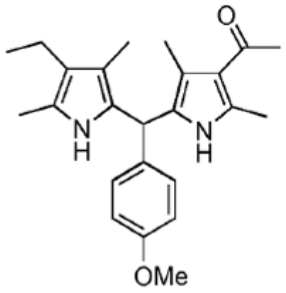
[0284]



[0285] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de la correspondiente *N*-bencilhidroxilamina **5b** (40 mg, 0,12 mmol) en 2,0 ml de MeOH, 2,4-dimetil-3-etilpirrol **1b** (15 mg, 0,12 mmol) y cloruro de acetilo (9 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas. La purificación (eluyente: CH_2Cl_2/EtOAc, 9/1) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano asimétrico **7b** (38 mg, 0,11 mmol, 92 %) como una espuma naranja.
Pf: 84-85 ºC.
IR (disco de KBr): 3300, 2960, 2920, 2860, 1630, 1440, 1410 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,05 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, CH_3), 1,78 (3H, s, CH_3), 2,07 (3H, m, CH_2), 2,08 (3H, s, CH_3), (8H, m, CH_2, 2CH_3), 5,46 (1H, s, H_1), 6,96 (1H, s a, NH), 7,10-7,13 (2H, m, 2H_{Ar}), 7,22-7,33 (3H, m, 3H_{Ar}), 7,65 (1H, s a, NH).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,1 (CH_3), 11,1 (CH_3), 11,8 (CH_3), 15,2 (CH_3), 15,6 (CH_3), 17,6 (CH_2), 30,9 (CH_3), 40,0 (CH, C_1), 114,3 (C_{Pir}), 115,8 (2C_{Pir}), 121,5 (2C_{Pir}), 122,0 (C_{Pir}), 123,6 (C_{Pir}), 126,8 (C_{Pir}), 126,8 (CH_{Ar}), 126,9 (C_{pir}), 128,2 (2CH_{Ar}), 133,9 (C_{Ar}), 141,4 (C_{Pir}), 195,8 (CO).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 371 ([M+Na]$^+$, 23), 349 ([M+H]$^+$, 77).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{23}H_{28}N_2ONa$ 371,2093. **Encontrado:** 371,2091 ([M+Na]$^+$).

Ejemplo 17: 1-(5-((4-Etil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)(4-metoxifenil)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etanona 7c

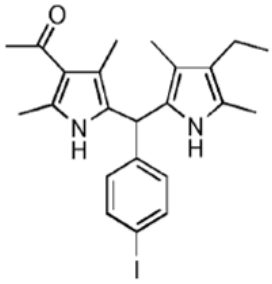
[0286]



[0287] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de la correspondiente *N*-bencilhidroxilamina **5c** (40 mg, 0,11 mmol) en 2,0 ml de MeOH, 3-acetil-2,4-dimetilpirrol **1a** (15 mg, 0,11 mmol) y cloruro de acetilo (9 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a -20 ºC durante 5 horas. La purificación (eluyente: pentano/EtOAc, 3/2) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano asimétrico **7c** (25 mg, 66 µmol, 60 %) como un sólido amarillo.
Pf: 67-68 ºC.
IR (disco de KBr): 3335, 2960, 2925, 2860, 1630, 1440, 1410 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,05 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH_3), 1,77 (3H, s, CH_3), 2,07 (3H, s, CH_3), 2,08 (3H, s, CH_3), 2,34-2,41 (8H, m, CH_2, $2CH_3$), 3,79 (3H, s, OCH_3), 5,40 (1H, s, H_1), 6,84 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, $2H_{Ar}$), 6,93 (1H, s a, NH), 7,02 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, $2H_{Ar}$), 7,59 (1H, s a, NH).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,2 (CH_3), 11,2 (CH_3), 11,9 (CH_3), 15,3 (CH_3), 15,8 (CH_3), 17,8 (CH_2), 31,1 (CH_3), 39,4 (CH_3), 55,4 (CH, C_1), 114,3 ($2CH_{Ar}$), 115,8 (C_{pir}), 121,5 (C_{pir}), 121,7 (C_{pir}), 122,2 (C_{pir}), 124,2 ($2C_{pir}$), 127,3 (C_{pir}), 129,4 ($2CH_{Ar}$), 133,1 (C_{pir}), 133,5 (C_{Ar}), 158,5 (C-OCH_3), 195,9 (CO).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 401 ([M+Na]$^+$, 50), 179 ([M+H]$^+$, 50).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{24}H_{30}O_2N_2Na$ 401,2199. **Encontrado:** 401,2198 ([M+Na]$^+$).

Ejemplo 18: 1-(5-((4-Etil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)(4-yodofenil)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etanona 7d

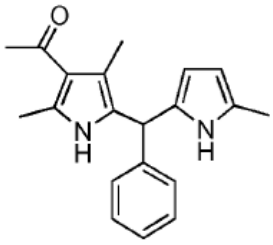
[0288]



[0289] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de la correspondiente *N*-bencilhidroxilamina **5d** (40 mg, 84 µmol) en 2,0 ml de MeOH, 2,4-dimetil-3-etilpirrol **1b** (11 mg, 89 µmol) y cloruro de acetilo (7 mg, 89 µmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas. La purificación (eluyente: CH_2Cl_2/EtOAc, 95/5) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano asimétrico **7d** (38 mg, 80 µmol, 95 %) como un sólido naranja.
Pf: 84-85 ºC.
IR (disco de KBr): 3420, 2960, 2920, 2850, 1615, 1475, 1440, 1010 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,05 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH_3), 1,77 (3H, s, CH_3), 2,05 (3H, s, CH_3), 2,09 (3H, s, CH_3), 2,35-2,42 (8H, m, CH_2, $2CH_3$), 5,40 (1H, s, H_1), 6,86 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, $2H_{Ar}$), 6,93 (1H, s a, NH), 7,58 (1H, s a, NH), 7,62 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, $2H_{Ar}$).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,3 (CH_3), 11,2 (CH_3), 12,0 (CH_3), 15,3 (CH_3), 15,7 (CH_3), 17,8 (CH_2), 31,1 (CH_3), 39,7 (CH, C_1), 92,3 (C-I), 114,7 (C_{pir}), 116,2 (C_{pir}), 121,8 (C_{pir}), 122,0 (C_{pir}), 122,2 (C_{pir}), 123,1 (C_{pir}), 126,3 (C_{pir}), 130,5 ($2CH_{Ar}$), 133,5 (C_{Ar}), 138,0 ($2CH_{Ar}$), 141,4 (C_{pir}), 195,8 (CO).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 497 ([M+Na]$^+$, 7), 475 ([M+H]$^+$, 93).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{23}H_{27}ON_2INa$ 497,1060. **Encontrado:** 497,1051 ([M+Na]$^+$).

Ejemplo 19: 5-((5-Metil-1*H*-pirrol-2-il)(fenil)metil)-1*H*-pirrol-3-il)etanona 7e

[0290]

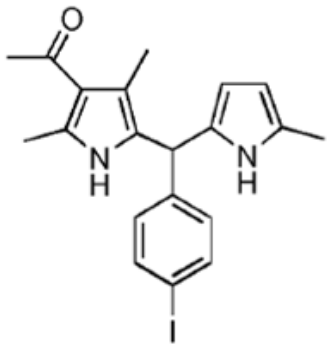


[0291] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de la correspondiente *N*-bencilhidroxilamina **5b** (34 mg, 0,10 mmol) en 2,0 ml de MeOH, 2-metilpirrol **1c** (8 mg, 0,10 mmol) y cloruro de acetilo (8 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La purificación (eluyente: pentano/EtOAc, 3/2) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano asimétrico **7e** (29 mg, 95 µmol, 95 %) como un sólido blanco.

Pf: 72-73 ºC.
IR (disco de KBr): 33140, 2950, 2920, 2850, 1630, 1480, 1440, 1415 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2,15 (3H, s, CH_3), 2,21 (3H, s, CH_3), 2,39 (3H, s, CH_3), 2,42 (3H, s, CH_3), 5,44 (1H, s, H_1), 5,66 (1H, s a, H_{Pir}), 5,80 (1H, s a, H_{Pir}), 7,17 (2H, d, *J* = 7,2 Hz, $2H_{Ar}$), 7,27-7,34 (3H, m, $3H_{Ar}$), 7,61 (1H, s a, NH), 7,72 (1H, s a, NH).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,9 (CH_3), 13,2 (CH_3), 15,3 (CH_3), 31,1 (CH_3), 41,5 (CH, C_1), 106,2 (CH_{Pir}), 108,0 (CH_{Pir}), 116,3 (C_{Pir}), 122,0 (C_{Pir}), 126,8 (C_{Pir}), 127,1 (CH_{Ar}), 127,7 (C_{Pir}), 128,3 ($2CH_{Ar}$), 128,9 ($2CH_{Ar}$), 130,3 (C_{Pir}), 133,6 (C_{Ar}), 141,6 (C_{Pir}), 195,7 (CO).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 329 ([M+Na]$^+$, 50), 307 ([M+H]$^+$, 50).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{20}H_{22}N_2ONa$ 329,1624. **Encontrado:** 309,1621 ([M+Na]$^+$).

Ejemplo 20: 1-(5-((4-Yodofenil)(5-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etanona 7f

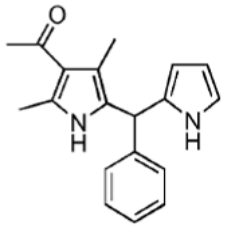
[0292]



[0293] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de la correspondiente *N*-bencilhidroxilamina **5d** (50 mg, 84 µmol) en 2,0 ml de MeOH, 2-metilpirrol **1c** (7 mg, 86 µmol) y cloruro de acetilo (7 mg, 89 µmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas. La purificación (eluyente: pentano/EtOAc, 1/1) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano asimétrico **7f** (36 mg, 83 µmol, 98 %) como un sólido amarillo.
Pf: 108-109 ºC.
IR (disco de KBr): 3410, 2970, 2920, 2850, 1620, 1435, 1000 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2,12 (3H, s, CH_3), 2,21 (3H, s, CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3), 2,42 (3H, s, CH_3), 5,37 (1H, s, H_1), 5,63-5,65 (1H, m, H_{Pir}), 5,79-5,81 (1H, m, H_{Pir}), 6,91 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, $2H_{Ar}$), 7,57 (1H, s a, NH), 7,62-7,64 (3H, m, $2H_{Ar}$ y NH).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,8 (CH_3), 13,2 (CH_3), 15,3 (CH_3), 31,1 (CH_3), 41,1 (CH, C_1), 92,4 (C-I), 106,4 (CH_{Pir}), 108,2 (CH_{Pir}), 116,5 (CH_{Pir}), 122,1 (C_{Pir}), 126,1 (C_{Pir}), 128,1 (C_{Pir}), 129,6 (C_{Pir}), 130,3 ($2CH_{Ar}$), 133,7 (C_{Ar}), 137,9 ($2CH_{Ar}$), 141,4 (C_{Pir}), 195,6 (CO).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 433 ([M+H]$^+$, 100).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{20}H_{21}ON_2INa$ 455,0590. **Encontrado:** 455,0596 ([M+Na]$^+$).

Ejemplo 21: 1-(2,4-Dimetil-5-(fenil(1*H*-pirrol-2-il)metil)-1*H*-pirrol-3-il)etanona 7g

[0294]

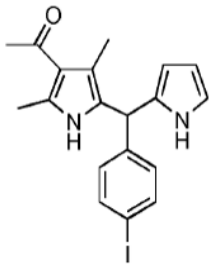


[0295] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de la correspondiente *N*-bencilhidroxilamina **5b** (40 mg, 0,12 mmol) en 2,0 ml de MeOH, pirrol **1d** (16 mg, 0,24 mmol) y cloruro de acetilo (9 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La purificación (eluyente: pentano/EtOAc, 1/1) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano asimétrico **7g** (14 mg, 48 µmol, 41 %) como un sólido blanco y una mezcla de tripirrometano y BnNHOH. La última mezcla se lavó dos veces con HCl acuoso 0,1 N para producir tripirrometano **6a** (12 mg, 23

µmol, 38 %).
Pf: 71-72 ºC.
IR (disco de KBr): 3420, 2930, 1625, 1436, 1414 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2,15 (3H, s, CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3), 2,41 (3H, s, CH_3), 5,50 (1H, s, H_1), 5,84 (1H, s a, H_{Pir}), 6,17 (1H, s a, H_{Pir}), 6,99 (1H, s a, H_{Pir}), 7,16-7,18 (2H, m, $2H_{Ar}$), 7,27-7,35 (3H, m, $3H_{Ar}$), 7,58 (1H, s a, NH), 7,83 (1H, s a, NH).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,9 (CH_3), 15,3 (CH_3), 31,1 (CH_3), 41,5 (CH, C_1), 107,8 (CH_{Pir}), 108,8 (CH_{Pir}), 116,5 (C_{Pir}), 117,6 (CH_{Pir}), 122,0 (C_{Pir}), 126,6 (C_{Pir}), 127,2 (CH_{Ar}), 128,3 ($2CH_{Ar}$), 128,9 ($2CH_{Ar}$), 131,7 (C_{Pir}), 133,7 (C_{Ar}), 141,4 (C_{Pir}), 195,8 (CO). **LRMS (ESI$^+$):** *m/z* 607 ([2M+Na]$^+$, 10), 315 ([M+Na]$^+$, 20), 293 ([M+H]$^+$, 70).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{19}H_{20}N_2ONa$ 315,1467. **Encontrado:** 315,1465 ([M+Na]$^+$).

Ejemplo 22: 1-(5-((4-Yodofenil)(1*H*-pirrol-2-il)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etanona 7h

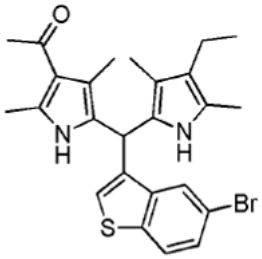
[0296]



[0297] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de la correspondiente *N*-bencilhidroxilamina **5d** (40 mg, 84 µmol) en 2,0 ml de MeOH, pirrol **1d** (11 mg, 0,16 mmol) y cloruro de acetilo (7 mg, 89 µmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La purificación (eluyente: pentano/EtOAc, 1/1) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano asimétrico **7h** (21 mg, 50 µmol, 59 %) como un sólido rosa claro y una mezcla de tripirrometano y BnNHOH. La última mezcla se lavó dos veces con HCl acuoso 0,1 N para producir tripirrometano **6b** (10 mg, 13 µmol, 31 %).
Pf: 82 ºC.
IR (disco de KBr): 3360, 2915, 1960, 1630, 1465, 1440, 1420, 1270, 1000 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2,12 (3H, s, CH_3), 2,37 (3H, s, CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3), 5,44 (1H, s, H_1), 5,81 (1H, s, H_{Pir}), 6,16 (1H, s, H_{Pir}), 6,73 (1H, s, H_{Pir}), 6,90 (2H, d, J = 7,6 Hz, $2H_{Ar}$), 7,62 (2H, d, J = 7,6 Hz, $2H_{Ar}$), 7,78 (1H, s a, NH), 8,12 (1H, s a, NH).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,9 (CH_3), 15,3 (CH_3), 31,1 (CH_3), 41,0 (CH, C_1), 92,5 (C-I), 108,0 (CH_{Pir}), 108,8 (CH_{Pir}), 116,7 (C_{Pir}), 117,9 (CH_{Pir}), 122,0 (C_{Pir}), 126,1 (C_{Pir}), 130,3 ($2CH_{Ar}$), 131,0 (C_{Pir}), 134,0 (C_{Ar}), 137,9 ($2CH_{Ar}$), 141,2 (C_{Pir}), 195,8 (CO). **LRMS (ESI$^+$):** *m/z* 441 ([M+Na]$^+$, 6), 419 ([M+H]$^+$, 94).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{19}H_{19}ON_2INa$ 441,0434. **Encontrado:** 441,0438 ([M+Na]$^+$).

Ejemplo 23: 1-(5-((5-bromobenzo[b]tiofen3-il)(4-etil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etanona 7i

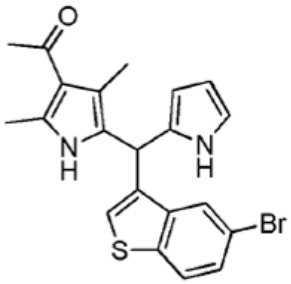
[0298]



[0299] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de la correspondiente *N*-bencilhidroxilamina **5e** (40 mg, 83 µmol) en 2,0 ml de MeOH, 2,4-dimetil-3-etilpirrol **1b** (11 mg, 89 µmol) y cloruro de acetilo (7 mg, 89 µmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas. La purificación (eluyente: CH_2Cl_2/EtOAc, 95/5) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano asimétrico **7i** como un sólido.

Ejemplo 24: 1-(5-((5-bromobenzo[b]tiofen3-il)(1*H*-pirrol-2-il)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etanona 7j

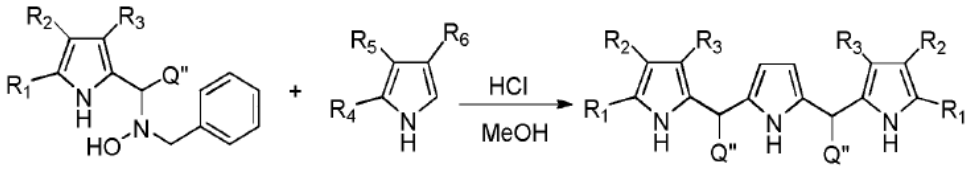
[0300]



[0301] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de la correspondiente *N*-bencilhidroxilamina **5e** (40 mg, 83 µmol) en 2,0 ml de MeOH, pirrol **1d** (16 mg, 0,16 mmol) y cloruro de acetilo (7 mg, 89 µmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La purificación (eluyente: pentano/EtOAc, 1/1) produjo 2,2'-bis(pirrolil)alcano asimétrico **7j** como un sólido y una mezcla de tripirrometano y BnNHOH. La última mezcla se lavó dos veces con HCl acuoso 0,1 N para producir tripirrometano **6e**.

Procedimiento general para la preparación de los tripirrometanos 6a-d

[0302] Estos compuestos se han preparado en una etapa de acuerdo con M. L. Murat-Onana, C. Berini, F. Minassian, N. Pelloux-Léon, J.-N. Denis Org. Biomol. Chem. 2010, 8, 2204-2211 (**Esquema V**).



5

5a: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Et$; Q" = Et
5b: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; Q" = Ph
5d: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; Q" = *p*-I-C_6H_4
5e: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; Q" = 5-bromobenzo[b]tiofen-3-ilo
5f: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Et$; Q" = Ph

1

1d: $R_4 = R_5 = R_6 = H$

6

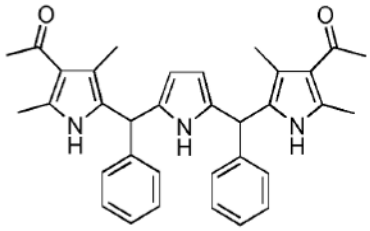
6a: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; Q" = Ph; 74%
6b: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; Q" = *p*-I-C_6H_4; 74%
6c: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Et$; Q" = Et; 55%
6d: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Et$; Q" = Ph; 66%
6e: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; Q" = 5-bromobenzo[b]tiofen-3-ilo

Esquema V

[0303] Cloruro de acetilo recientemente destilado (1 eq.) se añadió gota a gota a 0 ºC a metanol anhidro (0,2-0,5 mM) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió la *N*-bencilhidroxilamina pirrólica **5** apropiada (1 eq.) y la mezcla se enfrió a -78 ºC antes de la adición de pirrol **1d** recientemente destilado (0,5 eq.). La mezcla se calentó a la temperatura adecuada y se agitó hasta la desaparición completa del material de partida (seguido de TLC). La mezcla se trató después con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada. El valor del pH era 8-9. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron. El tripirrometano **6** obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Ejemplo 23: 1,1'-(5,5'-(1*H*-Pirrol-2,5-diil)bis(fenilmetilen)bis(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-5,3-diil)dietanona (6a)

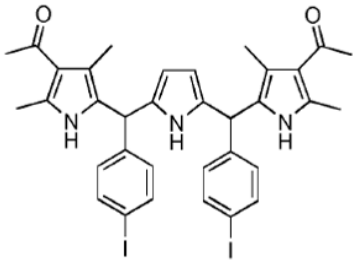
[0304]



[0305] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de *N*-bencilhidroxilamina **5b** (40 mg, 0,12 mmol) en 2,0 ml de MeOH, pirrol **1d** (4 mg, 59 µmol) y cloruro de acetilo (9 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. El medio se trató después con HCl acuoso 0,1 N y la purificación ultrarrápida (eluyente: pentano/EtOAc, 1/1) produjo tripirrometano **6a** (22 mg, 42 µmol, 74 %) como un sólido beis.
Pf: 148-149 ºC.
IR (disco de KBr): 3420, 3315, 2960, 2915, 1630, 1600, 1445, 1410, 1365, 1240 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2,10 (6H, s, $2CH_3$), 2,35 (6H, s, $2CH_3$), 2,38 (6H, s, $2CH_3$), 5,40 (2H, s, H-1 y H-1'), 5,70 (2H, s, $2H_{Pir}$), 7,11-7,13 (4H, m, $4H_{Ar}$),7,24-7,32 (6H, m, $6H_{Ar}$), 7,75 (2H, s a, 2NH), 7,82 (1H, s a, NH).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,7 ($2CH_3$), 15,2 ($2CH_3$), 30,9 ($2CH_3$), 41,3 (2CH, C-1 y C-1'), 108,0 ($2CH_{Pir}$), 116,3 ($2C_{Pir}$), 121,8 ($2C_{Pir}$), 126,3 ($2C_{Pir}$), 127,1 ($2CH_{arom}$), 128,1 ($4CH_{arom}$), 128,7($4CH_{arom}$), 131,8 ($2C_{Pir}$), 133,6 ($2CH_{arom}$), 141,2 ($2C_{Pir}$), 195,6 (2CO). **LRMS (ESI$^+$):** *m/z* 540 ([M+Na]$^+$, 23), 518 ([M+H]$^+$, 77).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{34}H_{35}N_3O_2Na$ 540,2621. **Encontrado:** 540,2613 ([M+Na]$^+$).

Ejemplo 24: 1,1'-(5,5'-(1*H*-Pirrol-2,5-diil)bis((4-yodofenil)metilen)bis(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-5,3-diil)dietanona (6b)

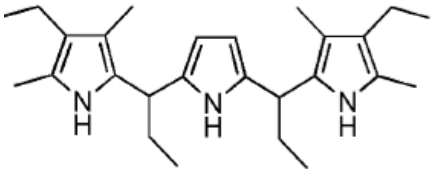
[0306]



Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de *N*-bencilhidroxilamina **5d** (40 mg, 84 µmol) en 2,0 ml de MeOH, pirrol **1d** (3 mg, 44 µmol) y cloruro de acetilo (7 mg, 89 µmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. El medio se trató después con HCl acuoso 0,1 N y la purificación ultrarrápida (eluyente: pentano/EtOAc, 1/1) produjo tripirrometano **6b** (24 mg, 31 µmol, 74 %) como un sólido beis.
Pf: 177-178 ºC.
IR (disco de KBr): 3275 (a NH), 2960, 2915, 18545, 1640, 1600, 1480, 1445, 1425, 1000 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2,06 (3H, s, CH_3), 2,07 (3H, s, CH_3), 2,35 (3H, s, CH_3), 2,36 (3H, s, CH_3), 2,37 (3H, s, CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3), 5,34 (2H, s, H-1 y H-1'), 5,67-5,69 (2H, m, $2H_{Pir}$), 6,85-6,88 (4H, m, $4H_{arom}$), 7,61-7,63 (4H, d, J = 8,4 Hz, $4H_{arom}$), 7,79 (1H, s a, NH), 7,84 (1H, s a, NH), 8,01 (1H, s a, NH).
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,8 ($2CH_3$), 15,3 ($2CH_3$), 31,0 ($2CH_3$), 41,0 (CH, C-1), 41,1 (CH, C-1'), 92,7 (2C- I), 108,4 ($2CH_{Pir}$), 116,8 (C_{Pir}), 116,9 (C_{Pir}), 122,1 ($2C_{Pir}$), 125,8 ($2C_{Pir}$), 130,2 ($4CH_{arom}$), 131,6 (C_{Pir}), 131,7 (C_{Pir}), 134,0 ($2C_{arom}$), 137,9 ($4CH_{arom}$), 141,1 ($2C_{Pir}$), 195.7 (2CO).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 792 ([M+Na]$^+$, 33), 770 ([M+H]$^+$, 67).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{34}H_{33}N_3O_2I_2Na$ 792,0554. **Encontrado:** 792,0565 ([M+Na]$^+$).

Ejemplo 25: 2,5-Bis(1-(4-etil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propil)-1*H*-pirrol (6c)

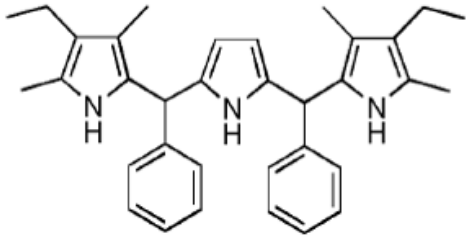
[0307]



[0308] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de *N*-bencilhidroxilamina **5a** (50 mg, 0,18 mmol) en 2,0 ml de MeOH, pirrol **1d** (6 mg, 89 µmol) y cloruro de acetilo (14 mg, 0,18 µmol). La mezcla se agitó a -40 ºC durante 2 horas. La purificación (eluyente: pentano/EtOAc, 9/1) produjo tripirrometano **6c** (19 mg, 48 µmol, 55 %) como un sólido amarillo.
IR (disco de KBr): 3365, 2960, 2925, 2860, 1600, 1565, 1460, 1150, 1100 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0,87-0,91 (6H, m, $2CH_3$), 1,00-1,05 (6H, m, $2CH_3$), 1,77-1,79 (2H, m, CH_3), 1,90 (3H, s, CH_3), 1,92 (3H, s, CH_3), 1,93-1,97 (2H, m, CH_2), 2,05 (3H, s, CH_3), 2,07 (3H, s, CH_3), 2,30-2,39 (4H, m, $2CH_2$), 3,78 (2H, dd, *J* = 5,7 y 11,1 Hz, H-1 y H-1'), 5,97 (2H, dd, *J* = 2,1 y 5,7 Hz, $2H_{Pir}$), 7,06 (2H, s a, 2NH), 7,51 (1H, s a, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,3 ($2CH_3$), 11,1 ($2CH_3$), 12,5 ($2CH_3$), 15,8 ($2CH_3$), 17,8 ($2CH_2$), 28,0 ($2CH_2$), 37,5 (CH, C-1), 37,7 (CH, C-1'), 104,1 (CH_{pir}), 104,4 (CH_{pir}), 113,5 ($2C_{pir}$), 120,5 ($2C_{pir}$), 120,8 ($2C_{pir}$), 126,3 ($2C_{pir}$), 133,2 ($2C_{pir}$).
MS (ESI$^+$): *m/z* 394 ($[M+H]^+$, 100).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{26}H_{40}N_3$ 394,3222. **Encontrado:** 394,3222 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 26: 2,5-Bis((4-etil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)(fenil)metil)-1*H*-pirrol (6d)

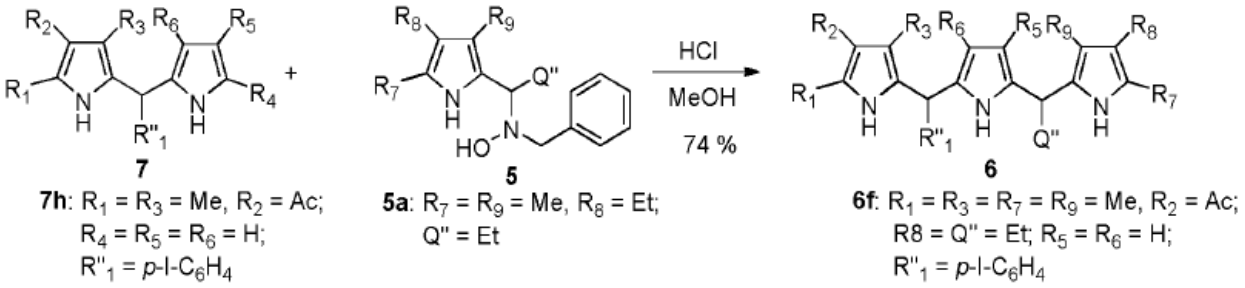
[0309]



[0310] Se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior a partir de *N*-bencilhidroxilamina **5e** (50 mg, 0,15 mmol) en 2,5 ml de MeOH, pirrol (5 mg, 74 µmol) y cloruro de acetilo (12 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a -40 ºC durante 2 horas. La purificación (eluyente: pentano/EtOAc, 9/1) produjo tripirrometano **6d** (24 mg, 49 µmol, 66 %) como un aceite rojo.
IR (disco de KBr): 3420, 2950, 2920, 2850, 1590, 1460 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,02 (6H, t, *J* = 7,6 Hz, $2CH_3$), 1,78 (6H, s, $2CH_3$), 2,06 (6H, s, $2CH_3$), 2,33 (4H, c, *J* = 7,6 Hz, $2CH_2$), 5,35 (2H, s, H-1 y H-1'), 5,67 (2H, s a, $2H_{pir}$), 7,08 (2H, s a, 2NH), 7,14-7,29 (10H, m, $10H_{arom}$), 7,63 (1H, s a, NH),
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,5 ($2CH_3$), 9,6 ($2CH_3$), 14,3 ($2CH_3$), 16,3 ($2CH_2$), 41,6 (2CH, C-1 y C-1'), 108,0 ($2CH_{pir}$), 114,6 ($2C_{pir}$), 121,9 ($2C_{pir}$), 122,0 ($2C_{pir}$), 125,7 ($2C_{pir}$), 127,6 ($2CH_{arom}$), 129,4 ($4CH_{arom}$), 129,6 ($4CH_{arom}$), 133,5 ($2CH_{arom}$), 143,9 ($2C_{pir}$). **MS (ESI$^+$):** *m/z* 490 ($[M+H]^+$, 100).
HRMS (ESI$^+$): Calc. para $C_{34}H_4ON_3$ 490,3222. **Encontrado:** 490,3222 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 27: 1-(5-((5-(1-(4-Etil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propil)-1*H*-pirrol-2-il)(4-yodofenil)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)etanona (6f).

[0311]



7h: $R_1 = R_3 = Me$, $R_2 = Ac$; $R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R''_1 = p\text{-I-}C_6H_4$

5a: $R_7 = R_9 = Me$, $R_8 = Et$; $Q'' = Et$

6f: $R_1 = R_3 = R_7 = R_9 = Me$, $R_2 = Ac$; $R8 = Q'' = Et$; $R_5 = R_6 = H$; $R''_1 = p\text{-I-}C_6H_4$

Esquema VI

[0312] Cloruro de acetilo recientemente destilado (6 mg, 76 µmol) se añadió gota a gota a 2 ml de metanol anhidro y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió la *N*-bencilhidroxilamina **5a** (23 mg, 80 µmol) y la mezcla se enfrió a -40 ºC antes de la adición del 2,2-bis(pirrolil)alcano **7h** (31 mg, 74 µmol). El medio se agitó de -40 ºC a -20 ºC durante 3 h. Después se trató con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada (2 ml). El valor del pH era 8-9. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: pentano/EtOAc, 1/1) produjo tripirrometano **6f** (32 mg, 55 µmol, 74 %) como un aceite naranja.
IR (disco de KBr): 3370, 2965, 2855, 1585, 1560, 1460, 1150, 1100 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0,88 (3H, t, *J*= 7,6 Hz, CH_3), 1,05 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, CH_3), 1,77-1,80 (2H, m, CH_2), 1,90 (3H, s, CH_3), 1,92 (3H, s, CH_3), 1,95 (3H, s, CH_3), 2,05 (3H, s, CH_3), 2,07 (3H, s, CH_3), 2,30-2,34 (2H, m, CH_2), 3,78 (1H, t, *J* = 7,6 Hz, H-1'), 5,34 (1H, s, H-1), 5,67-5,69 (1H, m, H_{Pir}), 5,97 (1H, s a, H_{Pir}), 6,85-6,88 (2H, m, $2H_{Ar}$), 7,61-7,63 (2H, d, *J*= 8,4 Hz, $2H_{Ar}$), 7,79 (1H, s a, NH), 7,84 (1H, s a, NH), 8,01 (1H, s a, NH).
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,3 (CH_3), 11,2 (CH_3), 11,8 (CH_3), 12,5 (CH_3), 15,3 (CH_3), 15,8 (CH_3), 17,8 (CH_2), 27,7 (CH_2), 31,1 (CH_3), 37,7 (CH, C-1'), 41,1 (CH, C-1), 92,4 (C-I), 104,8 (CH_{Pir}), 108,0 (CH_{Pir}), 113,7 (C_{Pir}), 116,5 (C_{Pir}), 121,1 (C_{Pir}), 125,7 (C_{Pir}), 126,1 (C_{Pir}), 129,9 (C_{Pir}), 130,1 (C_{Pir}), 130,4 (C_{Pir}), 133,7 (C_{Pir}), 134,0 ($2CH_{Ar}$), 134,9 (C_{Ar}), 137,8 ($2CH_{Ar}$), 141,4 (C_{Pir}), 195,6 (CO).
LRMS (ESI$^+$): *m/z* 604 ($[M+Na]^+$, 33), 582 ($[M+H]^+$, 67).

PARTE EXPERIMENTAL - BIOLOGÍA

Ejemplo 28: Evaluación de la actividad antibacteriana

28.1: Determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI)

[0313] Se usó el método de microdilución recomendado por el Clinical and Laboratory Standard Institute [M07-A8, Vol. 29, N.º 2]. La actividad de los compuestos pirrólicos se ensayó frente a 29 cepas bacterianas que pertenecían a 17 especies diferentes y 12 géneros diferentes (*Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus, Wisteria, Bacillus, Haettophilus, Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas* y *Acinetobacter*). Los inóculos bacterianos se prepararon en un caldo Mueller Hinton (MH2, bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia), suplementado con sangre de oveja al 10 % para las especies exigentes (es decir, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*). Se dispensaron en placas de microtitulación de 96 pocillos (5×10^5 UFC/ml de inóculo final). Los compuestos pirrólicos se añadieron a los pocillos para obtener concentraciones seriadas el doble (0,25-64 mg/l). Las placas se incubaron a 37 ºC, en atmósfera enriquecida con CO_2 al 5 % solamente para las especies exigentes. Se leyeron las CMI después de 18 horas de incubación de los cultivos y correspondían a la concentración mínima del compuesto pirrólico que permitía la inhibición visual completa del crecimiento de las bacterias. Los cultivos libres de fármaco sirvieron como controles de crecimiento. Los cultivos que recibían gentamicina, ciprofloxacina o cefotaxima servían como controles positivos.

[0314] Los resultados de las CMI (mg/l) de los compuestos pirrólicos para las cepas bacterianas ensayadas se dan en las siguientes Tablas I y II:

Tabla I

	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
***Staphylococcus (Micrococcaceae,* Gram+)**							
Staphylococcus aureus ATCC 25923	32	4	4	>32	4	2	2
Staphylococcus aureus ATCC 29213	32	4	2	8	2	2	1
Staphylococcus aureus ATCC 9144	>128	8	4	>32	4	2	-
Staphylococcus aureus ATCC 6538	16	4	2	>32	4	2	-
Staphylococcus aureus CIP 65.6	32	4	4	16	4	2	-
Staphylococcus aureus CIP 103428	32	4	8	>32	4	2	-
Staphylococcus aureus CIP 65.25 (MRSA)	16	8	2	8	2	2	-
Staphylococcus aureus ATCC 33592 (MRSA)	16	8	4	>32	4	8	-
Staphylococcus aureus ATCC 106414 (VISA)	32	4	2	8	4	2	-
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Staphylococcus epidermidis CIP 81.55	>128	>128	>128	>128	>128	>128	-
Staphylococcus epidermidis CIP 103627	>128	>128	>128	>128	>128	>128	-
Staphylococcus aureus SA-1199B	32	8	-	-	-	-	-
Streptococcus (Streptococcaceae, Gram+)							
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	>128	>128	-	-	-	-	-
Streptococcus pneumoniae ATCC 6303	>128	>128	-	-	-	-	-
Streptococcus agalactiae (grupo B) ATCC 12400	>128	>128	-	-	-	-	-
Streptococcus pyogenes (grupo A) CIP 104226	>128	>128	-	-	-	-	-
Streptococcus mitis CIP 103335	>128	>128	-	-	-	-	-
***Enterococcus (Streptococcaceae,* Gram+)**							
Enterococcus faecium CIP 54.32	>128	>128	-	-	-	-	-
Enterococcus faecalis ATCC 29212	>128	>128	-	-	-	-	-
***Listeria* (*Listeriaceae*, Gram+)**			-	-	-	-	-
Listeria innocua CIP 80.11	>128	>128	-	-	-	-	-
***Bacillus (Bacillaceae,* Gram+)**							
Bacillus subtilis CIP 5262	>128	>128	-	-	-	-	-
***Enterobacteriaceae* (Gram-)**							
Escherichia coli ATCC 25922	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32
Klebsiella pneumoniae ATCC 35657	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32
Enterobacter cloacae ATCC 13047	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32
Serratia marcescens CIP 103551	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32
***Pseudomonadaceae* (Gram-)**							
Pseudomonas aeruginosa CIP 5933	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32
***Acinetobacter (Moraxellaceae,* Gram-)**							
Acinetobucter baumanii ATCC 19606	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32

	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
***Haemophilus (Pasteurellaceae,* Gram-)**							
Haemophilus influenzae ATCC 49766	>128	>128	-	-	-	-	-
MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VISA: *Staphylococcus aureus* intermedio a vancomicina.							

Tabla II

	3m	3h	3i	3j	3k	3l
***Staphylococcus* (*Micrococcaceae*, Gram+)**						
Staphylococcus aureus ATCC 25923	8	**1**	**1**	4	8	4
Staphylococcus aureus ATCC 29213	4	**1**	**0,5**	2	4	8
Staphylococcus aureus ATCC 9144	-	8	1	-	-	-
Staphylococcus aureus ATCC 6538	-	**1**	**0,5**	-	-	-
Staphylococcus aureus CIP 65.6	-	**1**	**0,5**	-	-	-
Staphylococcus aureus CIP 103428	-	**1**	**0,5**	-	-	-
Staphylococcus aureus CIP 65.25 (MRSA)	-	**1**	**-1**	-	-	-
Staphylococcus aureus ATCC 33592 (MRSA)	-	**1**	**0,5**	-	-	-
Staphylococcus aureus ATCC 106414 (VISA)	-	**1**	**0,5**	-	-	-
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Staphylococcus epidermidis CIP 81.55	-	>128	>128	-	-	-
Staphylococcus epidermidis CIP 103627	-	>128	>128	-	-	-
Staphylococcus aureus SA-1199B	-	-	-	-	-	-
***Streptococcus (Streptococcaceae,* Gram+)**	-	-	-	-	-	-
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	-	-	-	-	-	-
Streptococcus pneumoniae ATCC 6303	-	-	-	-	-	-
Streptococcus agalactiae (grupo B) ATCC 12400	-	-	-	-	-	-
Streptococcus pyogenes (grupo A) CIP 104226	-	-	-	-	-	-
***Streptococcus (Streptococcaceae,* Gram+)**	-	-	-	-	-	-
Streptococcus mitis CIP 103335	-	-	-	-	-	-
***Enterococcus* (*Streptococcaceae*, Gram+)**						
Enterococcus faecium CIP 54.32	-	-	-	-	-	-
Enterococcus faecalis ATCC 29212	-	-	-	-	-	-
***Listeria (Listeriaceae,* Gram+)**						
Listeria innocua CIP 80.11	-	-	-	-	-	-
***Bacillus (Bacillaceae,* Gram+)**						
Bacillus subtilis CIP 5262	-	-	-	-	-	-
***Enterobacteriaceae* (Gram-)**						
Escherichia coli ATCC 25922	>32	>128	>128	>32	>32	>32
Klebsiella pneumoniae ATCC 35657	>32	>128	>128	>32	>32	>32
Enterobacter cloacae ATCC 13047	>32	>128	>128	>32	>32	>32

	3m	3h	3i	3j	3k	3l
Serratia marcescens CIP 103551	>32	>128	>128	>32	>32	>32
***Pseudomonadaceae* (Gram-)**						
Pseudomonas aeruginosa CIP 5933	>32	>128	>128	>32	>32	>32
***Acinetobacter* (*Moraxellaceae*, Gram-)**						
Acinetobacter baumanii ATCC 19606	>32	>128	>128	>32	>32	>32
***Haemophilus (Pasteureiiaceae,* Gram-)**						
Huemophilus influenzae ATCC 49766	-			-	-	-
MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VISA: *Staphylococcus aureus* intermedio a vancomicina.						

[0315] Los compuestos de la invención presentan una fuerte actividad antibacteriana intrínseca, principalmente dirigida hacia *Staphylococcus aureus.*

[0316] Los compuestos de la invención presentan una actividad anti-*Staphylococcus* incluso contra cepas que presentan una resistencia adquirida a los beta-lactamos, incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) tales como CIP65.25 y ATCC 33592 y/o a glucopéptidos tales como la cepa VISA/GISA (*S. aureus* intermedio a vancomicina/glucopéptido) CIP 106414. Estas cepas bacterianas multi-resistentes a fármacos están implicadas frecuentemente en infecciones hospitalarias graves.

28.2: <u>Otra determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los compuestos 3c, 3e-3j y 3n</u>

[0317] Se usó el método de microdilución recomendado por el Clinical and Laboratory Standard Institute [M07-A9, Vol. 32, N.º 2] con las siguientes modificaciones.

[0318] Los inóculos bacterianos se prepararon en un caldo Mueller Hinton (MH2, bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia). Se dispensaron en placas de microtitulación de 96 pocillos (10^6 UFC/ml de inóculo final, 192 µl por pocillo). Los compuestos pirrólicos diluidos en DMSO puro (8 µl por pocillo, concentrado 25 veces) se añadieron a los pocillos para obtener concentraciones seriadas el doble (0,5-32 mg/l de concentraciones finales para los compuestos **3c, 3e-3h** y **3j**, 0,25-16 mg/l de concentración final para el compuesto **3i** y 0,03-32 mg/l de concentración final para el compuesto **3n**). Las concentraciones finales de DMSO variaron de < 0,5 % al 4 %, siempre inferiores al 5 %. Los pocillos control incluían: un control del crecimiento en el que no se añadió antibiótico a la suspensión bacteriana; controles positivos en los que la suspensión bacteriana se expuso a gentamicina (PANPHARMA) o bien ciprofloxacina (PANPHARMA) a concentraciones que variaron de 0,06 a 8 mg/l; controles de toxicidad por DMSO en los que la suspensión bacteriana se expuso solamente a las concentraciones finales más altas de DMSO; y un control negativo que recibía caldo Mueller Hinton estéril sin ningún fármaco.

[0319] Para evitar las contaminaciones cruzadas en las placas de microtitulación, se dejó una fila en blanco entre cada cepa ensayada. Las microplacas se incubaron durante 18 h a 37 ºC en aire ambiental. Después se leyeron las CMI visualmente y, en el caso de dificultades para la lectura visual, se confirmó usando un espectrofotómetro a una longitud de onda de 630 nm (Lector de Absorbancia de Microplacas BioTek® EL808). Las CMI correspondían a las concentraciones mínimas de compuesto pirrólico que permitían la inhibición visual completa del crecimiento bacteriano. Los cultivos libres de fármaco servían como controles del crecimiento. No se observó inhibición visual del crecimiento con DMSO solo a las concentraciones ensayadas.

Cepas bacterianas.

[0320] Los presentes inventores usaron cuatro cepas de *Staphylococcus aureus.* Dos cepas de referencia fueron proporcionadas por el centro de referencia francés para *Staphylococcus* spp. (Lyon, Francia), incluyendo una cepa de *S. aureus* susceptible a meticilina (MSSA 476) y una resistente a meticilina (MRSA 252). Las dos cepas restantes de *S. aureus* se obtuvieron del CRBIP (Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur): una cepa intermedia a vancomicina (ATCC 106414) y una cepa de *S. aureus* (SA-1199B) resistente a las fluoroquinolonas debido a la sobreexpresión de la bomba de expulsión de multi-fármacos NorA. Las cepas de *Stapylococcus* negativas a la coagulasa incluían tres cepas de referencia obtenidas del CRBIP: una cepa de *S. epidermidis* susceptible a meticilina (ATCC 12228), una cepa de *S. epidermidis* resistente a meticilina (ATCC 49461) y una cepa de *S. sciuri* susceptible a meticilina (ATCC 29061). Los presentes inventores también usaron 37cepas clínicas que pertenecen a las siguientes especies de *Staphylococcus* negativas a la coagulasa: *S. arlettae* (dos cepas), *S. capitis* (nueve cepas), *S. epidermidis* (una cepa), *S. haemolyticus* (seis cepas), *S. hominis* (ocho cepas), *S. lugdunensis* (una cepa), *S. massiliensis* (una cepa), *S. pettenkoferi* (dos cepas), *S. saprophyticus* (dos cepas), *S. simulans* (una cepa) y *S. warneri* (cuatro cepas). La identificación de las cepas clínicas se obtuvo en primer lugar usando un VITEK® 2

System (Biomérieux) y se confirmó por amplificación y secuenciación del gen *tuf* (Referencia: Bergeron, M., O. Dauwalder, M. Gouy, A.-M. Freydiere, M. Bes, H. Meugnier, Y. Benito, J. Etienne, G. Lina, F. Vandenesch, y S. Boisset. Species identification of staphylococci by amplification and sequencing of the tuf gene compared to the gap gene and by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, Eur. J. Clin. Microbial. Infect. Dis. 2011,30, 343-354).

Resultados

[0321] La actividad de los compuestos pirrólicos **3c, 3e-3j** y **3n** se ensayó en primer lugar frente a 12 cepas de *Staphylococcus* sp., incluyendo 7 cepas de referencia y cinco cepas clínicas. Los resultados de describen en la Tabla IV. Las CMI de estos compuestos contra *Staphylococcus aureus* ATCC 106414 (VISA) y *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 están de acuerdo con aquellas descritas en las Tablas I y II.

Tabla IV

	MIC (mg/L)							
Especie (cepa)	**3c**	**3e**	**3f**	**3g**	**3h**	**3i**	**3j**	**3n**
Staphylococcus aureus (MSSA476)	4	4	4	4	1	0,5	4	0,125
Staphylococcus aureus (MRSA 252)	8	8	4	8	2	1	8	0,125
Staphylococcus aureus (ATCC 106414, VISA)	4	4	2	4	1	0,5	4	0,125
Staphylococcus aureus (SA-1199B, NorA)	4	4	2	8	2	1	8	0,125
Staphylococcus epidermidis (ATCC 49461)	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
Staphylococcus epidermidis (ATCC 12228)	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
Staphylococcus sciuri (ATCC 29061)	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
Staphylococcus pettenkoferi (CHUG-Spet1)	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
Staphylococcus warneri (CHUG-Swar1)	8	8	4	8	2	1	16	0,25
Staphylococcus capitis (CHUG-Scapi1)	8	8	>32	8	4	1	16	0,125
Staphylococcus haemolyticus (CHUG-Shae1)	16	>32	>32	16	4	4	16	1
Staphylococcus hominis(CHUG-Shom 1)	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
MSSA: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VISA: *Staphylococcus aureus* intermedio a vancomicina; NorA: sobreexpresión de la bomba de expulsión NorA.								

[0322] La actividad de los compuestos pirrólicos **3c y 3i** se ensayó adicionalmente frente a 32 cepas clínicas que pertenecían a 11 especies de *Staphylococcus* negativas a la coagulasa. Los resultados de las CMI (mg/l) para estos compuestos pirrólicos para las 32 cepas ensayadas se dan en la siguiente Tabla V.

Tabla V

Especie (cepa)	**3c**	**3i**
Staphylococcus arlettae (CHUG-Sarl1)	>32	>16
Staphylococcus arlettae (CHUG-Sarl2, meti-R)	>32	16
Staphylococcus capitis (CHUG-Scapi2)	16	2
Staphylococcus capitis (CHUG-Scapi3)	8	1
Staphylococcus capitis (CHUG-Scapi4)	4	1
Staphylococcus capitis (CHUG-Scapi5)	8	2
Staphylococcus capitis (CHUG-Scapi6)	8	1
Staphylococcus capitis (CHUG-Scapi7)	8	1
Staphylococcus capitis (CHUG-Scapi9)	8	2
Staphylococcus capitis (CHUG-Scapi10)	8	2
Staphylococcus epidermidis (CHUG-Sepi1)	8	>32
Staphylococcus haemolyticus (CHUG-Shae2)	>32	8
Staphylococcus haemolyticus (CHUG-Shae3)	16	4
Staphylococcus haemolyticus (CHUG-Shae4)	16	4
Staphylococcus haemolyticus (CHUG-Shae6)	16	4
Staphylococcus haemolyticus (CHUG-Shae7)	16	4

Especie (cepa)	3c	3i
Staphylococcus hominis (CHUG-Shom2)	>32	>16
Staphylococcus hominis (CHUG-Shom3)	>32	>32
Staphylococcus hominis (CHUG-Shom4)	>32	16
Staphylococcus hominis (CHUG-Shom5)	8	16
Staphylococcus hominis (CHUG-Shom6)	>32	>32
Staphylococcus hominis (CHUG-Shom7)	>32	8
Staphylococcus hominis (CHUG-Shom8)	>32	>32
Staphylococcus lugdunensis (CHUG-Slug1)	>32	>16
Staphylococcus massiliensis (CHUG-Smas1)	>32	>16
Staphylococcus pettenkoferi (CHUG-Spet2)	>32	>16
Staphylococcus saprophyticus (CHUG-Ssap1)	>32	8
Staphylococcus saprophyticus (CHUG-Ssap2)	>32	8
Staphylococcus simulans (CHUG-Ssim1)	>32	>32
Staphylococcus warneri (CHUG-Swar2)	8	1
Staphylococcus warneri (CHUG-Swar3)	8	1
Staphylococcus warneri (CHUG-Swar4)	16	4
Meti-R : resistencia a meticilina		

28.3: <u>Determinación de la citotoxicidad de los compuestos de la invención</u>

[0323] La citotoxicidad *in vitro* se ensayó en tres líneas celulares –KB (carcinoma de boca humano), MCR5 (fibroblasto de pulmón humano) y HCT116 (tumor de colon humano). Los resultados se presentan en la tabla III como % de inhibición del crecimiento celular en presencia de 10^{-5} M y 10^{-6} M de los derivados bis-pirrólicos ensayados en DMSO (triplicado).

TABLA III

Compuestos	KB 10^{-5} M (10^{-6} M)	HCT116 10^{-5} M (10^{-6} M)	MRC5 10^{-5} M (10^{-6} M)
3a	**30**	**41**	**-**
3b	**32**	**43**	**-**
3c	**27±7**	**17±11**	**9±1**
3d	**0±4**	**0±9**	**0±6**
3e	**2±3**	**24±6**	**7±1**
3f	**23±3**	**19±4**	**0±8**
3g	**11±3**	**3±6**	**2±1**
3h	**54±4 (0±5)**	**53±2 (5±9)**	**25±4 (0±5)**
3i	**95±1 (0±7)**	**50±1 (10±6)**	**84±1 (0±7)**
3j	**11±3**	**1±3**	**5±1**
3k	**20±8**	**0±12**	**3±5**
3l	**9±5**	**11±7**	**6±3**
3m	**6±10**	**0±6**	**1 ±17**
3n	**100±1 (81±2)**	**83±1 (47±3)**	**96±1 (67±3)**

28.3: <u>Determinación de la concentración bactericida mínima (CBM)</u>

[0324] Se determinaron las CMB frente a dos cepas diferentes de *Staphylococcus aureus,* una susceptible a meticilina (MSSA 476 CNR HT 2006 0437) y una resistente a meticilina (MRSA 252 CNR HT 2006 0436) obtenidas del Centre National de Reference des Staphylocoques (Lyon, Francia) usando un macro-método. Se llenaron tubos estériles con un inóculo bacteriano primario preparado en caldo Mueller Hinton como anteriormente (10^6 UFC/ml de

inóculo final) y se añadieron compuestos pirrólicos a concentraciones seriadas dos veces (0,5-128 mg/l de concentración final para **3h** y **3i** y 0,0625-128 mg/l de concentración final para **3n**). Después de 18 horas de incubación de los cultivos, se prepararon diluciones seriadas diez veces de los cultivos sin crecimiento bacteriano visible y del primer tubo que mostraba crecimiento bacteriano visible. Después se inocularon 100 µl de cada dilución en medio de agar Mueller Hinton durante 24-48 horas. Los recuentos de UFC se determinaron después y las CMB correspondían a la concentración mínima de compuesto pirrólico para la que el 99,9 % de las células bacterianas morían después de 18 horas de incubación.

[0325] Usando los tres compuestos diferentes, los presentes inventores encontraron una reducción del inóculo bacteriano primario, mientras que se observó un crecimiento bacteriano significativo en los controles libres de fármaco. Sin embargo, esta reducción era solamente 1-2 log de UFC/ml y de esta manera no pudo determinarse la CMB (tablas VI y VII).

Tabla VI: CMB frente a *Staphylococcus aureus* MRSA 252 CNR HT 2006 0436

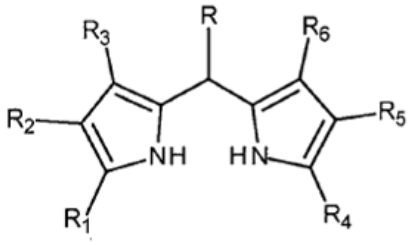
concentración (mg/l)	compuesto **3h**	compuesto 3i	compuesto **3n**	Carga bacteriana inicial	Carga bacteriana a alcanzar
0					
0,0625			2,90E+07	9500000	950
0,125			1,00E+06	9500000	950
0,25			2,80E+05	9500000	950
0,5	2,10E+08	4,70E+07	2,90E+05	9500000	950
1	7,50E+07	5,20E+05	3,00E+05	9500000	950
2	5,60E+05	2,40E+05	4,20E+05	9500000	950
4	5,50E+05	5,60E+05	4,20E+05	9500000	950
8	2,40E+05	2,80E+05	3,40E+05	9500000	950
16	3,20E+05	2,80E+05	3,80E+05	9500000	950
32	4,20E+05	5,00E+05		9500000	950
64	5,59E+05	4,80E+05		9500000	950
128	6,28E+05	1,00E+06		9500000	950

Tabla VII: CMB frente a *Staphylococcus aureus* MSSA 476 CNR HT 2006 0437

concentración (mg/l)	3h	3i	3n	Carga bacteriana inicial	Carga bacteriana a alcanzar
0,0625			2,15E+08	7,70E+05	7,70E+02
0,125			8,00E+07	7,70E+05	7,70E+02
0,25			2,10E+06	7,70E+05	7,70E+02
0,5		1,46E+08	2,78E+05	7,70E+05	7,70E+02
1		6,00E+07	1,76E+05	7,70E+05	7,70E+02
2	1,63E+08	3,55E+06	2,70E+05	7,70E+05	7,70E+02
4	3,20E+05	2,72E+05	2,71 E+05	7,70E+05	7,70E+02
8	3,34E+05	3,01 E+05		7,70E+05	7,70E+02
16	3,20E+05	3,51 E+05	4,41 E+05	7,70E+05	7,70E+02
32	3,70E+05	3,41 E+05	4,47E+05	7,70E+05	7,70E+02
64	3,90E+05	3,21 E+05	4,50E+05	7,70E+05	7,70E+02
128	4,30E+05	1,47E+06	3,50E+05	7,70E+05	7,70E+02

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la siguiente fórmula I:



I

en la que:

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

R representa:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CO_2-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),

estando dichos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

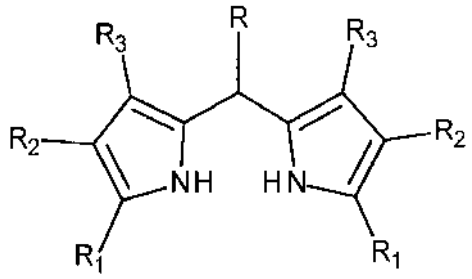
y sus sales farmacéuticamente aceptables,
para usar como fármacos antibacterianos contra infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus.*

2. Compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en los que al menos uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representa:

- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- CF_3,
- NO_2
- CN.

3. Compuestos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, de una de las siguientes fórmulas:

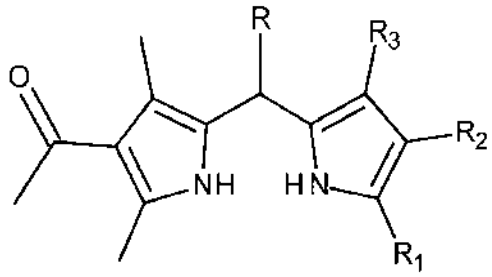
•



I-1

en la que R_1, R_2, R_3 y R son como se ha definido en la reivindicación 1 o

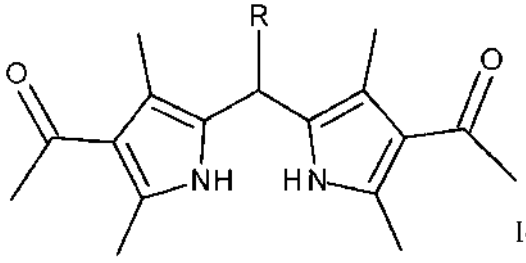
•



I-1bis

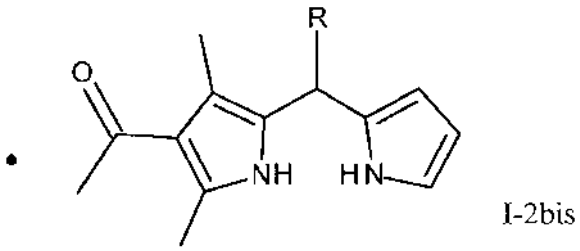
en la que R_1, R_2, R_3 y R son como ha definido en la reivindicación 1 o

•



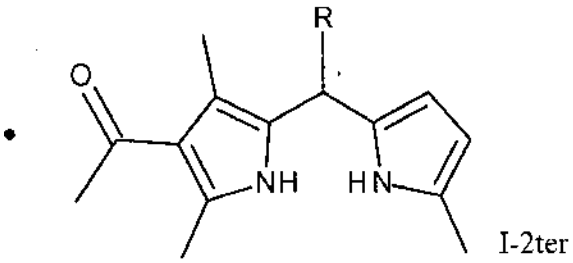
I-2

en la que R es como se ha definido en la reivindicación 1 o



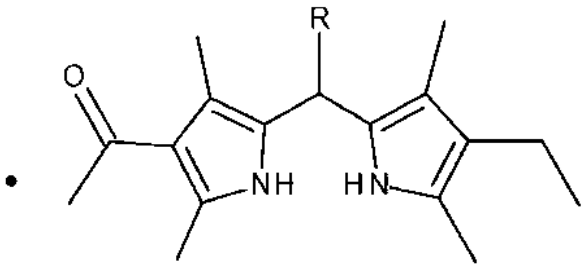
I-2bis

en la que R es como se ha definido en la reivindicación 1 o



I-2ter

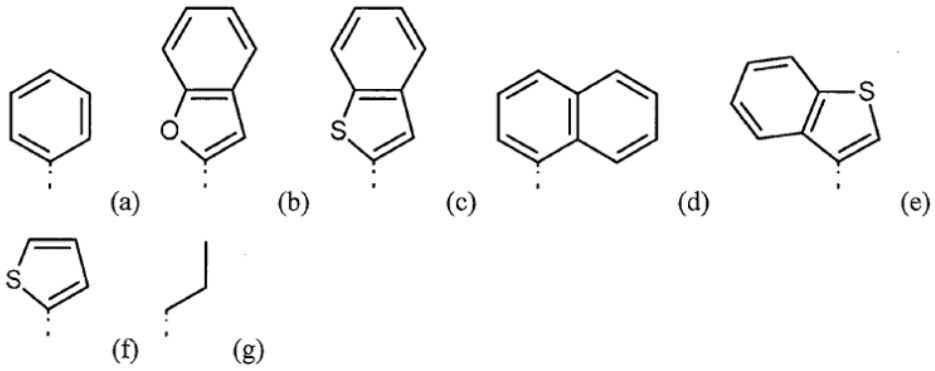
en la que R es como se ha definido en la reivindicación 1 o



I-2cuater

en la que R es como se ha definido en la reivindicación 1.

4. Compuestos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R se selecciona del grupo que comprende:



estando dicho R sustituido o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),

- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

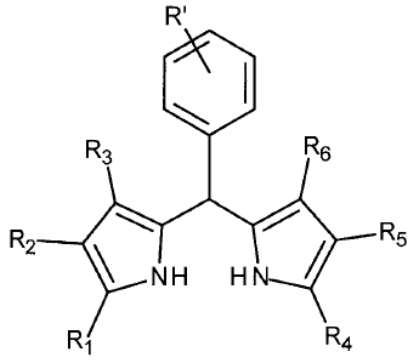
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

5. Compuestos, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de las siguientes fórmulas:



I-3

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como ha definido en la reivindicación 1 y
en la que R' representa H, o uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

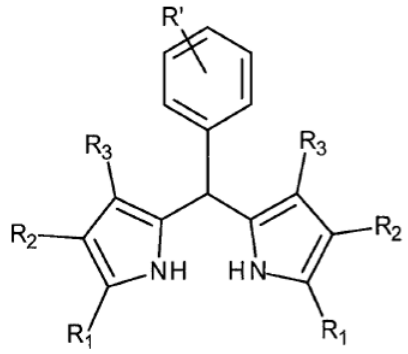
H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN, o

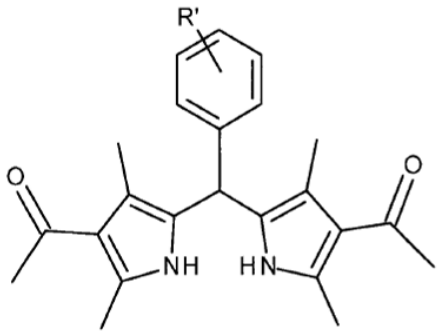
•



I-4

en la que R_1, R_2, R_3 y R' son como se ha definido anteriormente o

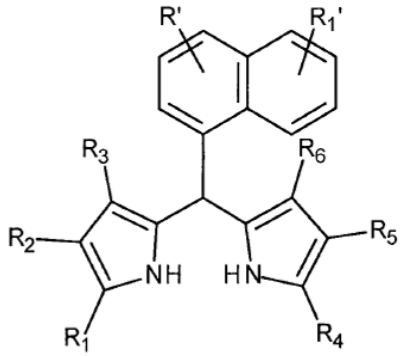
•



I-5

en la que R es como se ha definido anteriormente o

•



I-6

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente y

en la que R' y R_1' representan, independientemente el uno del otro, H o uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

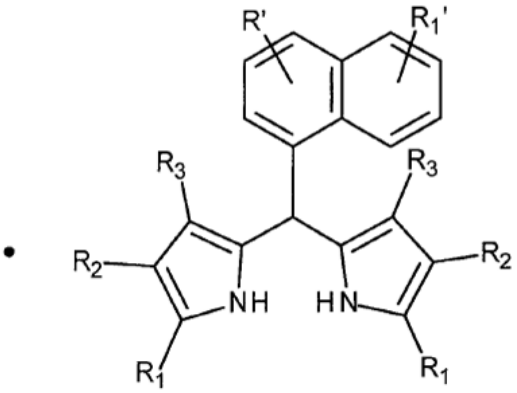
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

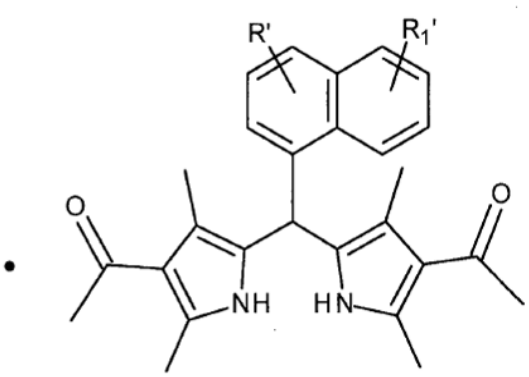
- NO_2
- CN,

o



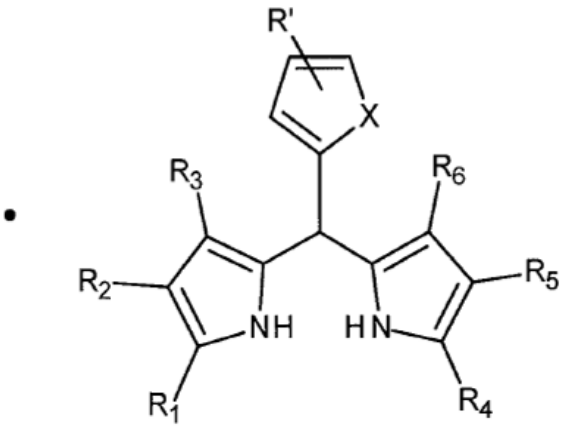
I-7

en la que R_1, R_2, R_3, R' y R_1 son como se ha definido anteriormente o



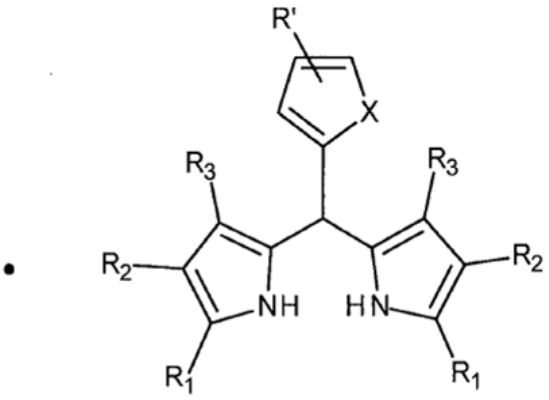
I-8

en la que R' y R_1' son como se ha definido anteriormente o



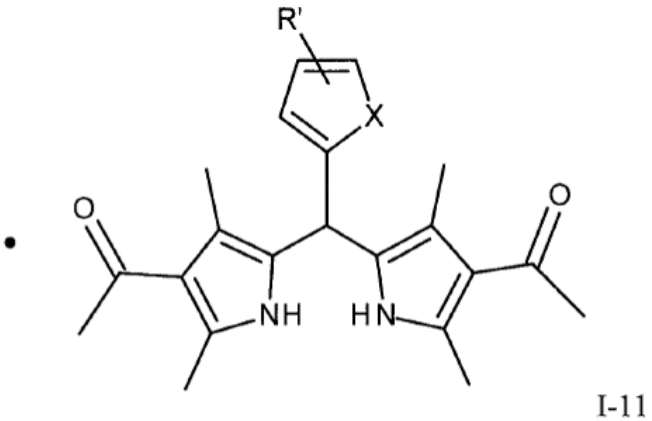
I-9

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente,
en la que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3 o



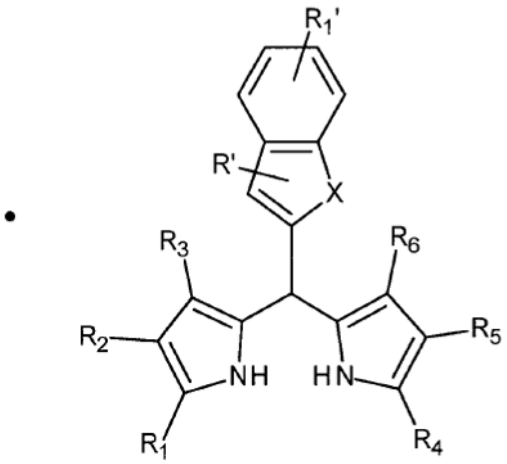
I-10

en la que R_1, R_2, R_3, R' y X son como se ha definido anteriormente o



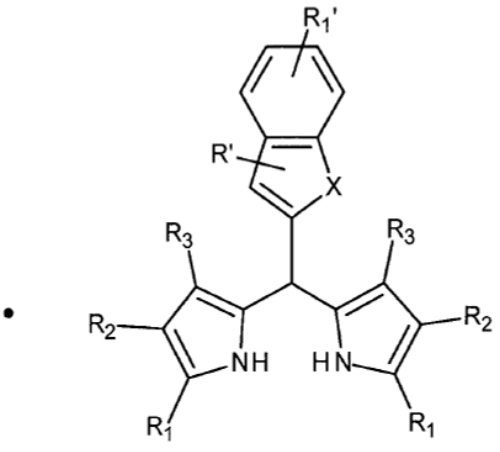
I-11

en la que R y X son como se ha definido anteriormente o



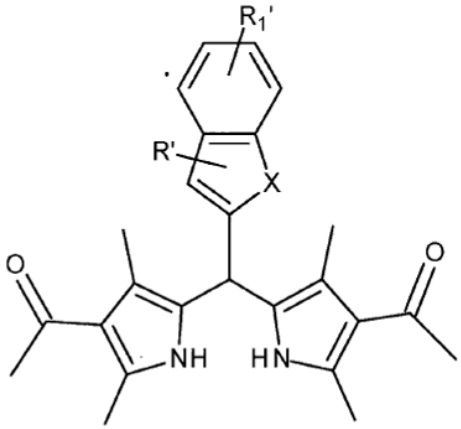
I-12

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente y
en la que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3 o



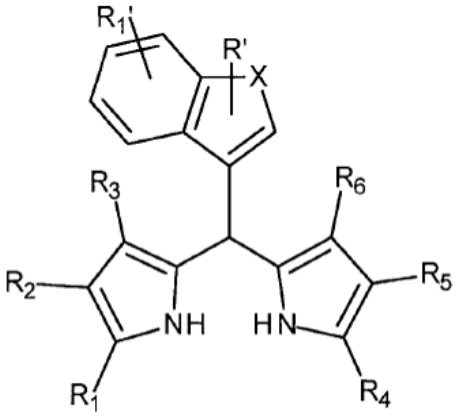
I-13

en la que R_1, R_2, R_3, R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente o



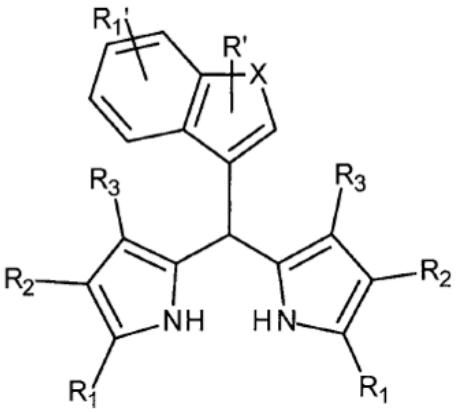
I-14

en la que R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente o



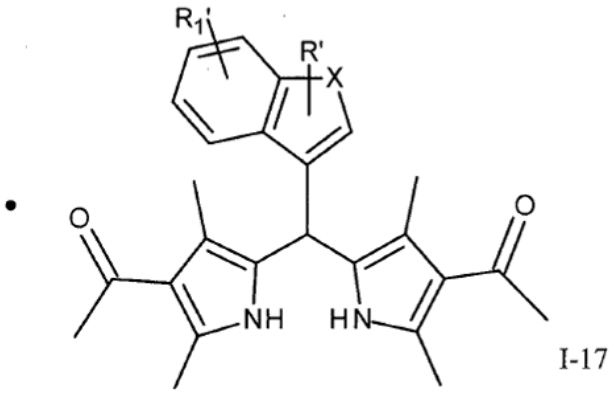
I-15

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha definido anteriormente y
en la que X se selecciona del grupo que comprende O, S y NR_2', en la que R_2' representa H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7), un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático, un CO_2-alquilo (C_1-C_7), un CONH-alquilo (C_1-C_7), un CF_3 o



I-16

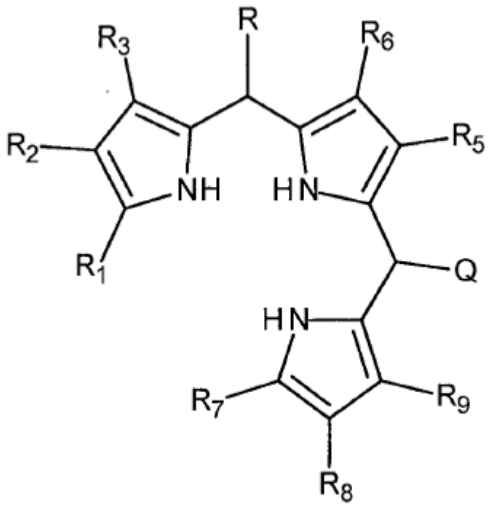
en la que R_1, R_2, R_3, R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente o



I-17

en la que R', R_1' y X son como se ha definido anteriormente.

6. Compuestos, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, de la siguiente fórmula:



Ibis

en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6 y R son como ha definido en la reivindicación 1, y en la que:

R_7, R_8 y R_9 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

Q representa

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

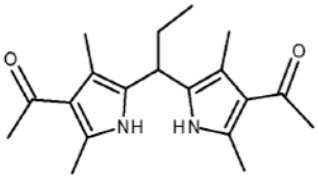
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

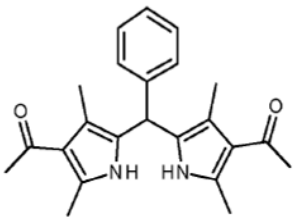
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN.

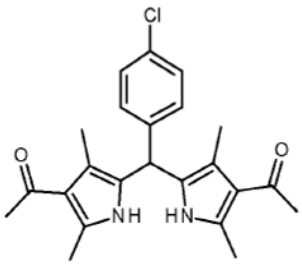
7. Compuestos, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo que comprende:



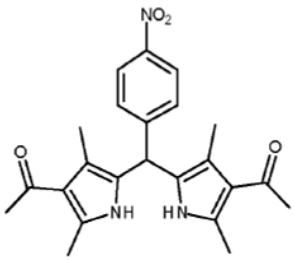
3a



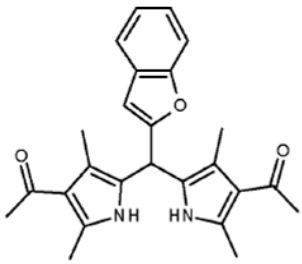
3b



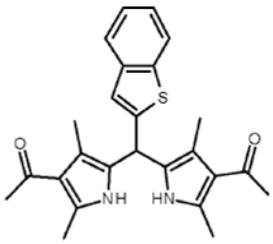
3c



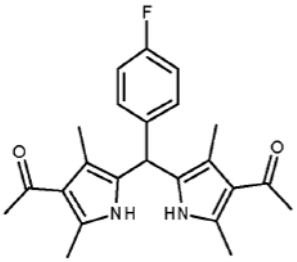
3d



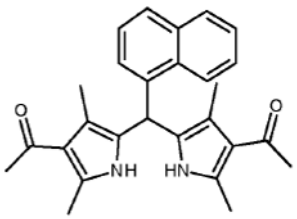
3e



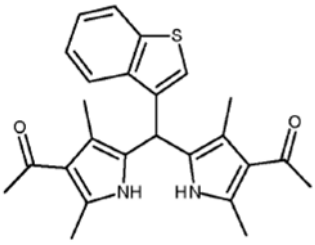
3f



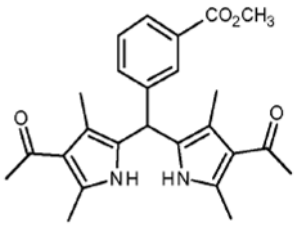
3g



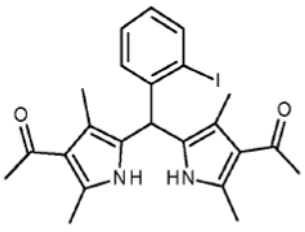
3h



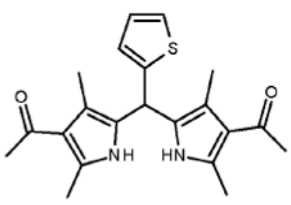
3i



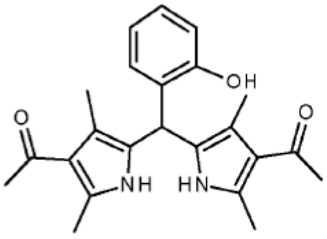
3j



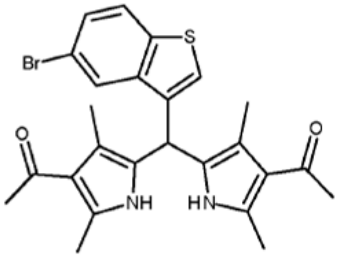
3k



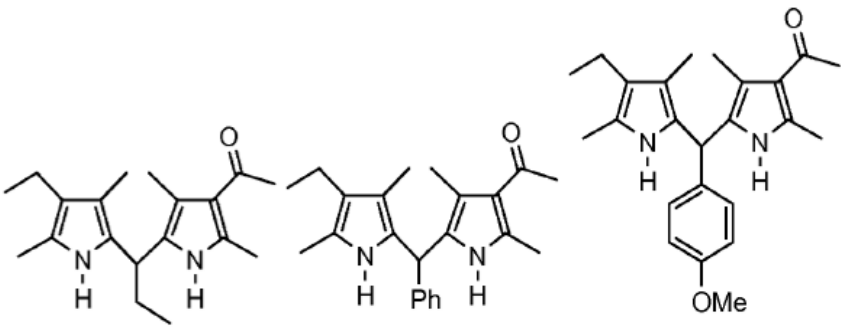
3l



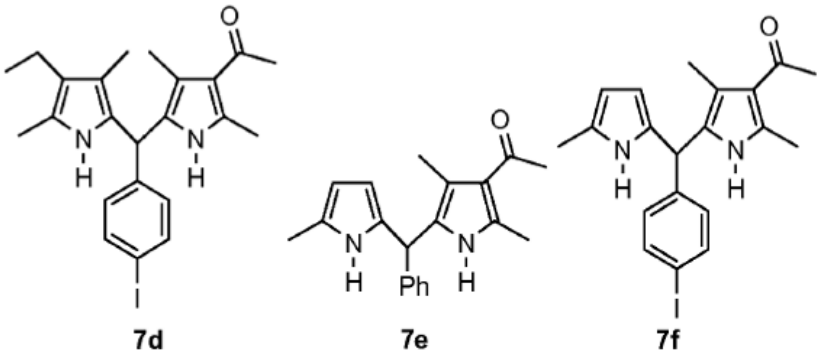
3m



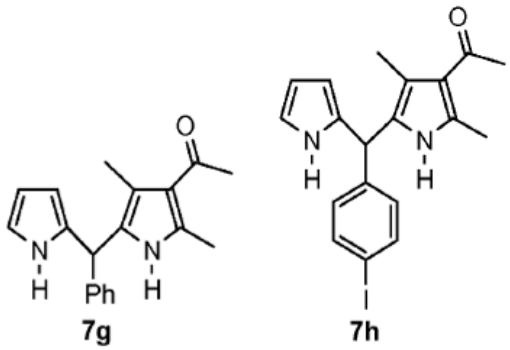
3n



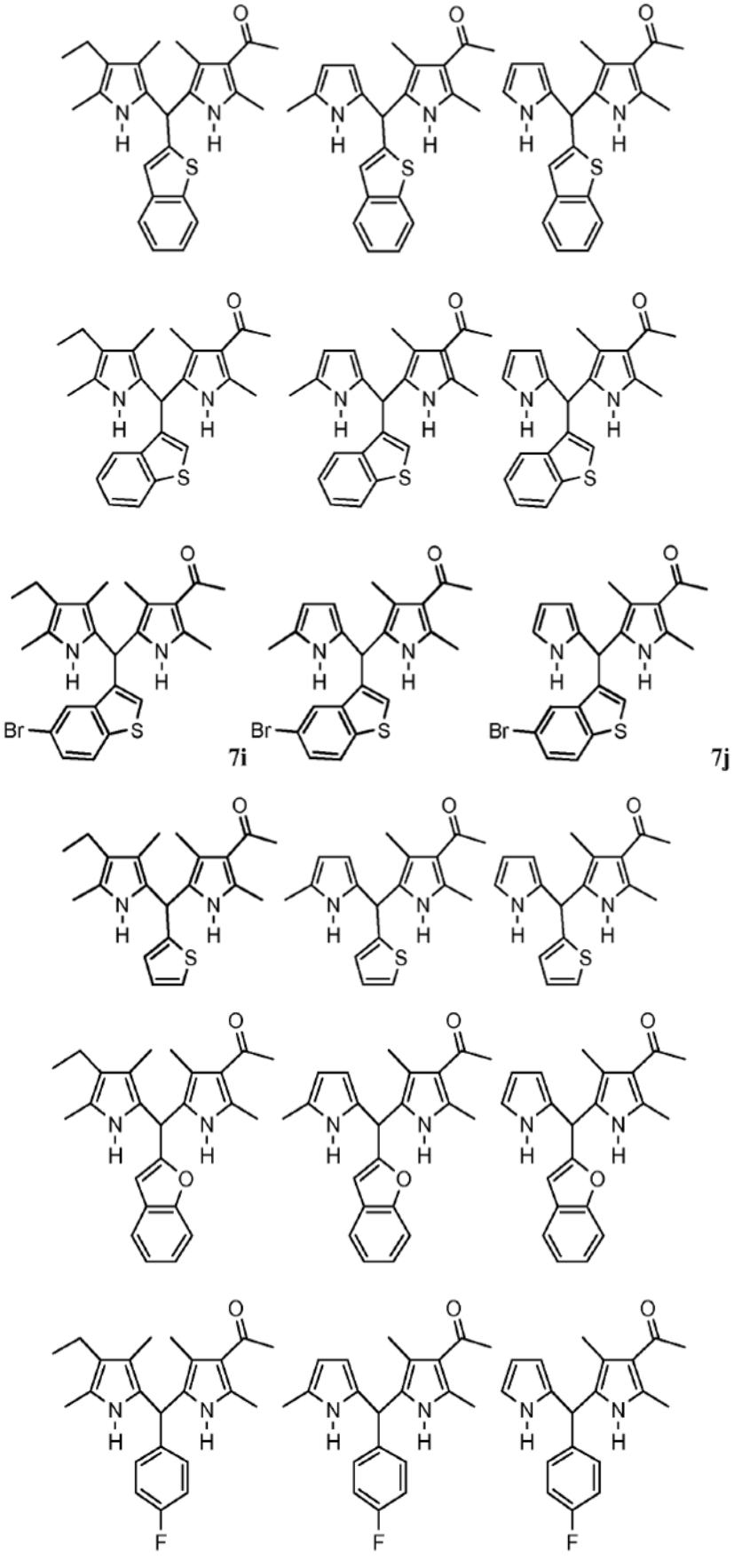
7a 7b 7c



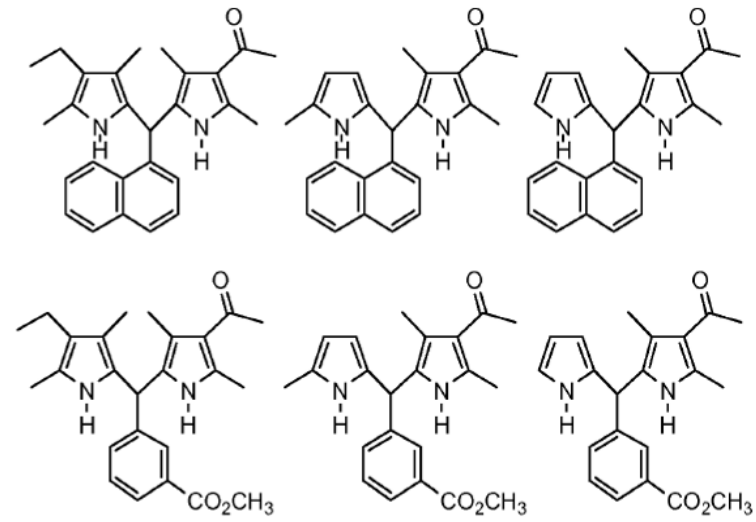
7d 7e 7f

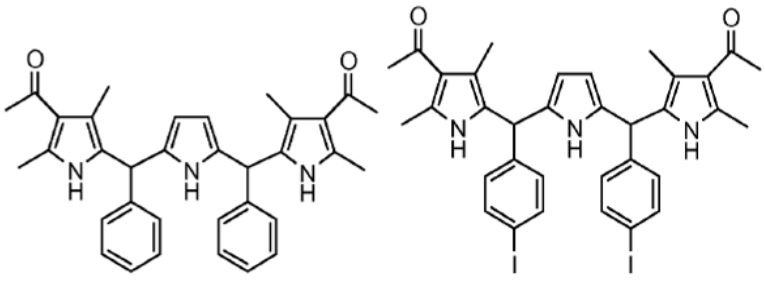


7g 7h

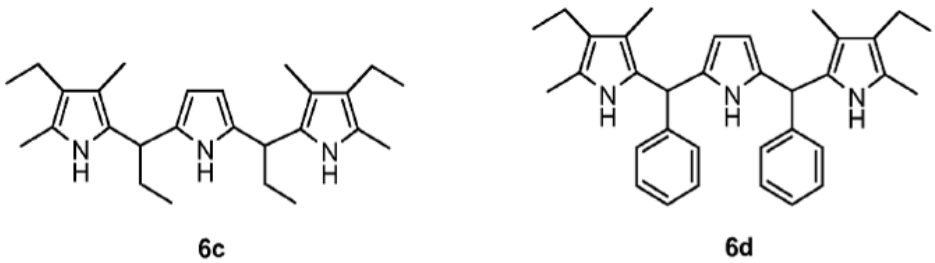


7i 7j

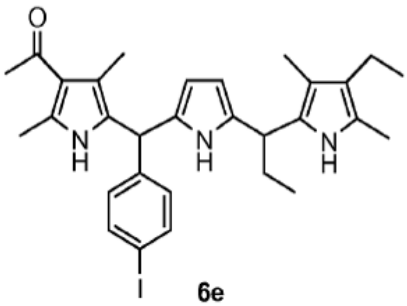




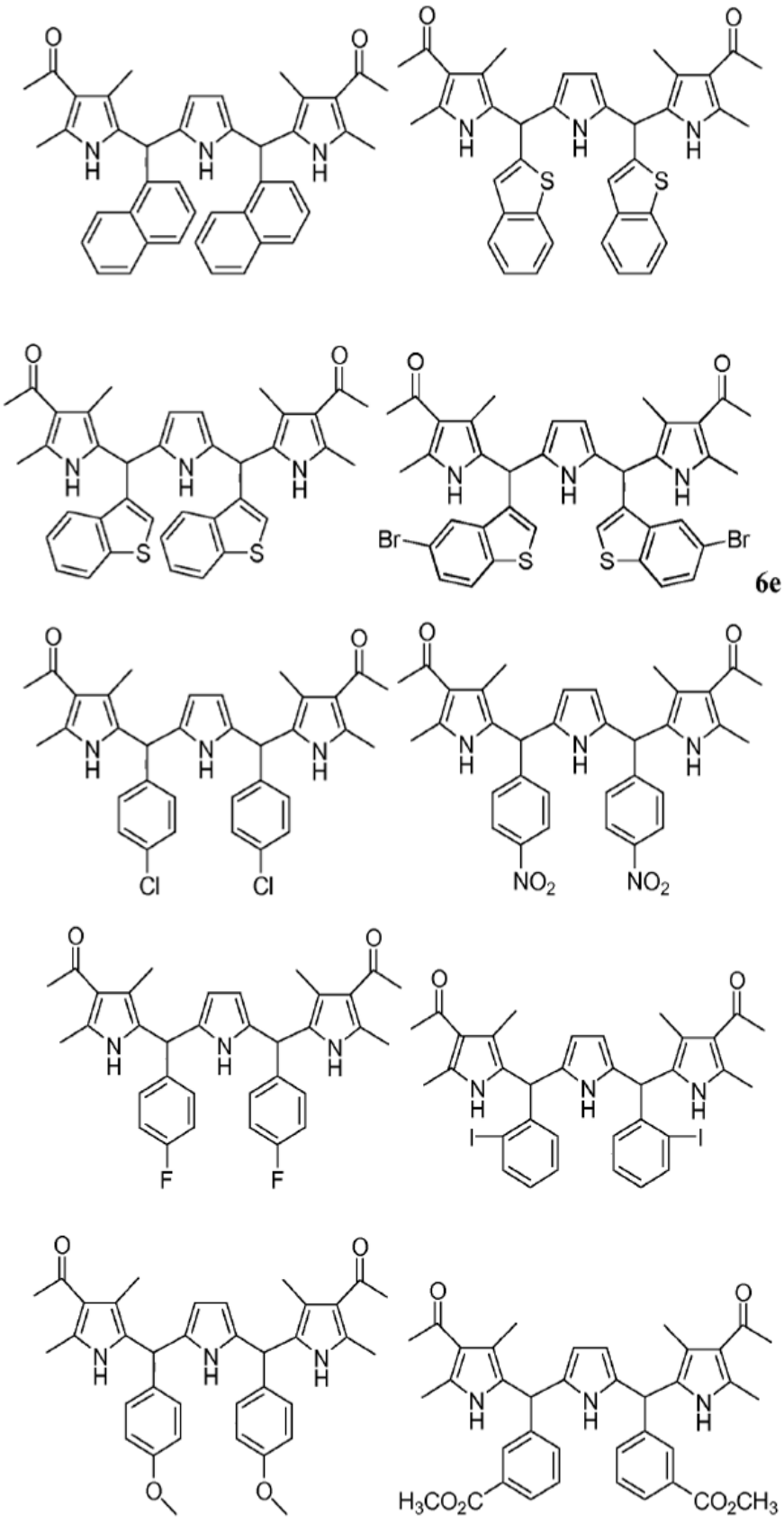
6a 6b



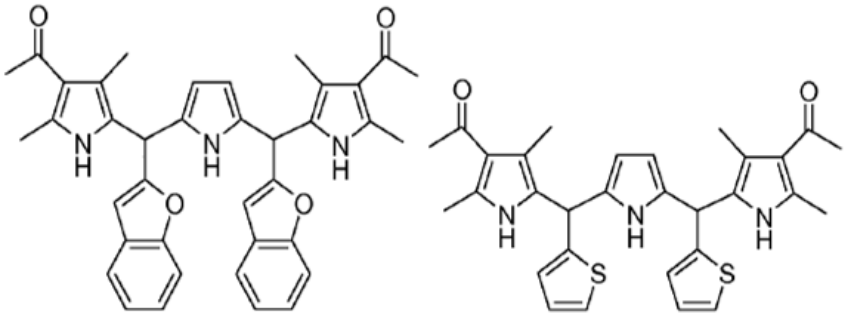
6c 6d

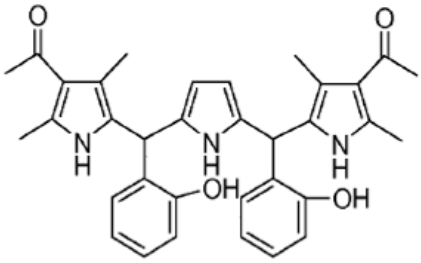


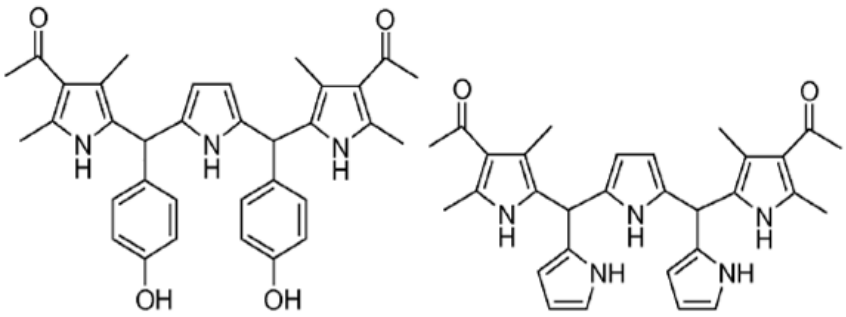
6e

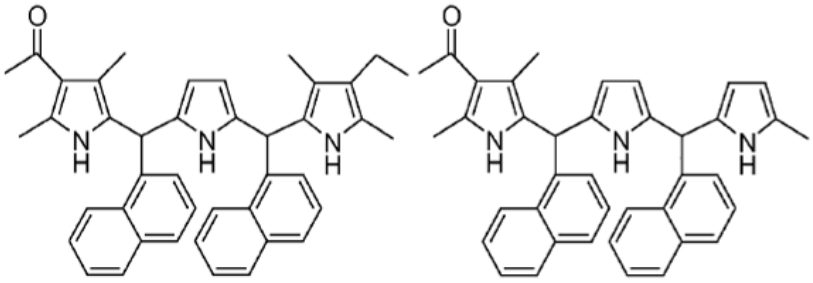


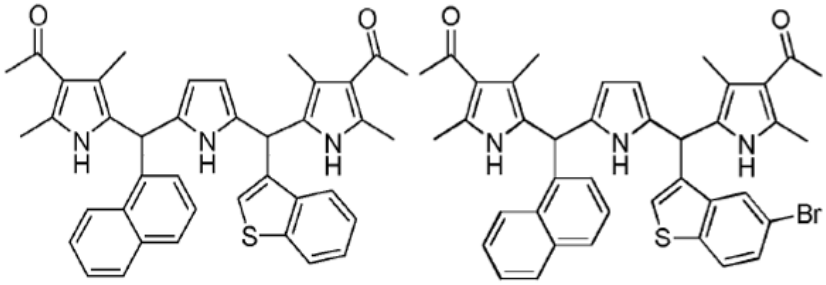
6e

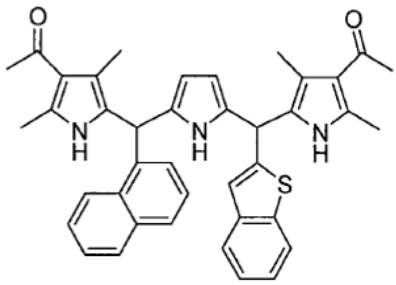


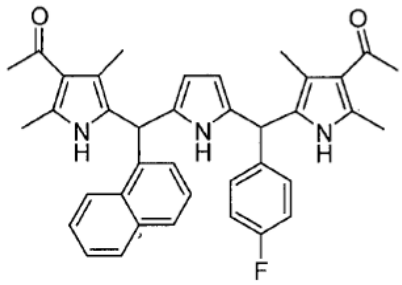


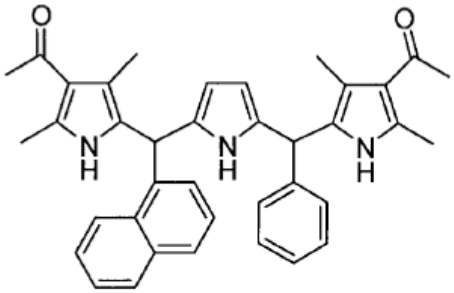


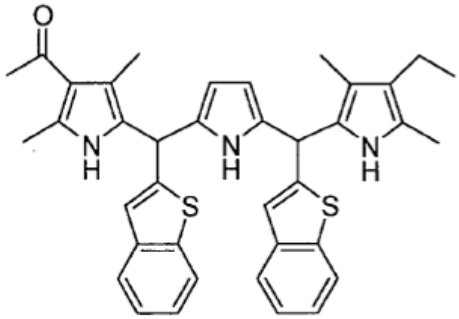


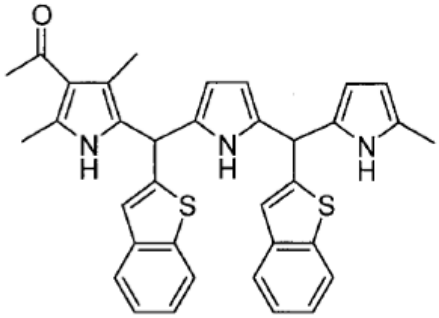


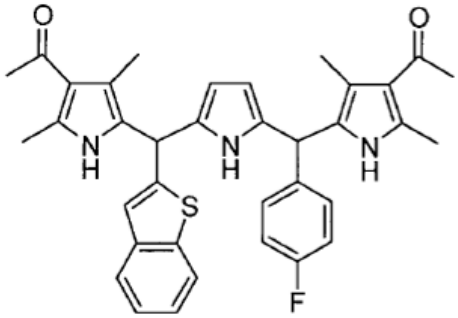


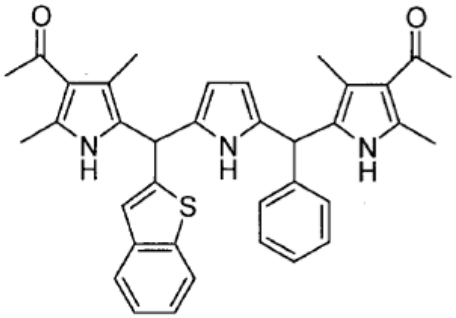


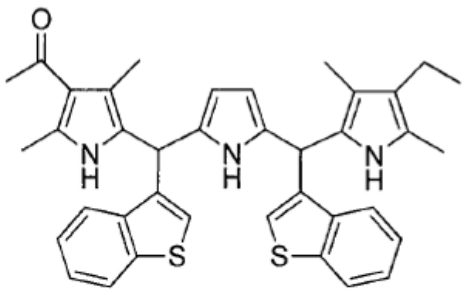


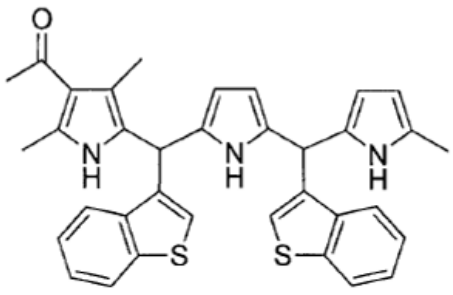


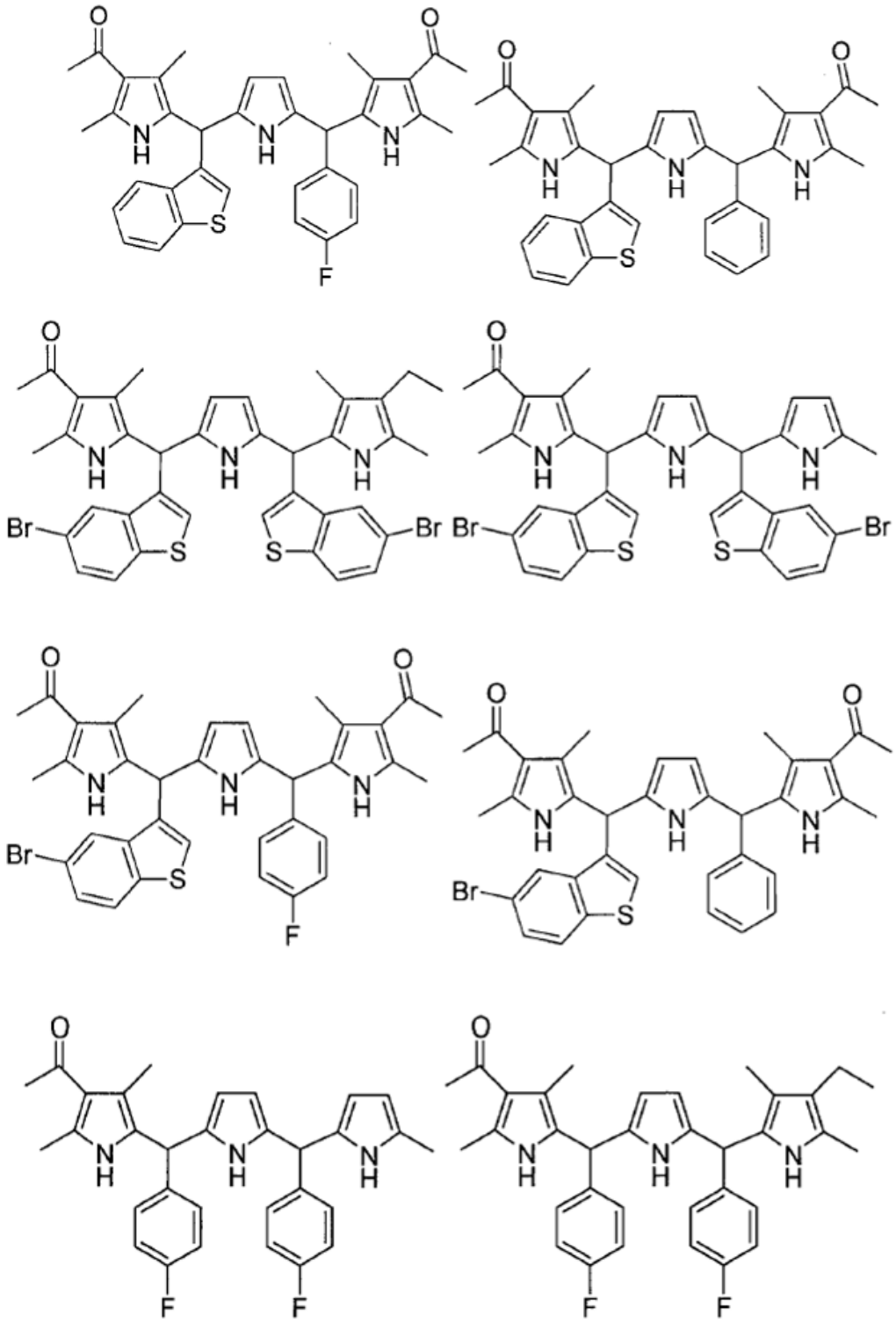










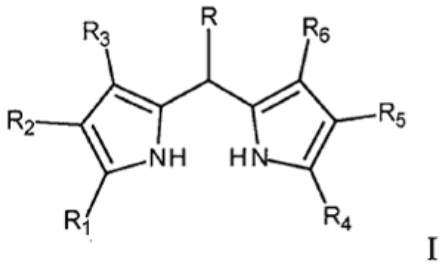


8. Compuestos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que dichas bacterias del género *Staphylococcus* son cepas de *Staphylococcus aureus* susceptibles o resistentes a los β-lactamos (incluyendo las cepas resistentes a meticilina también denominadas MRSA) y/o susceptibles o resistentes a los glucopéptidos (incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* intermedias a vancomicina o intermedias a glucopéptidos también denominadas VISA o GISA) o cepas de *Staphylococcus aureus* multi-resistentes a fármacos.

9. Compuestos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que dicha infección o infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus,* pertenecen al grupo que comprende:

- espinillas,
- impétigo,
- forúnculos,
- celulitis foliculitis,
- carbúnculos,
- síndrome de piel escaldada,
- abscesos,
- supuraciones,
- neumonía, pleuro-neumonía,
- infecciones del tracto urinario, pielonefritis,
- peritonitis,
- prostatitis,
- meningitis,
- meningo-encefalitis,
- endoftalmitis,
- osteomielitis,
- endocarditis, miocarditis, pericarditis,
- síndrome de choque tóxico (TSS),
- bacteriemia y
- sepsis.

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de la siguiente fórmula I:



I

en la que:

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

R representa:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CO_2-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),

estando dichos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R sustituidos o no con uno o más sustituyentes,

cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),

- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

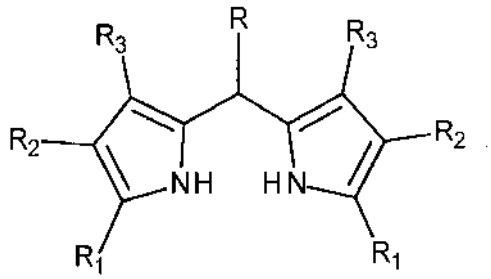
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

en asociación a un vehículo farmacéuticamente aceptable.

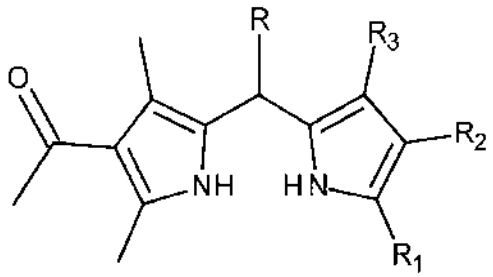
11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, administrable por vía oral a una dosis comprendida de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg o por vía intravenosa a una dosis comprendida de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

12. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 10 a 11, que comprende un compuesto de fórmula I o de una de las siguientes fórmulas:



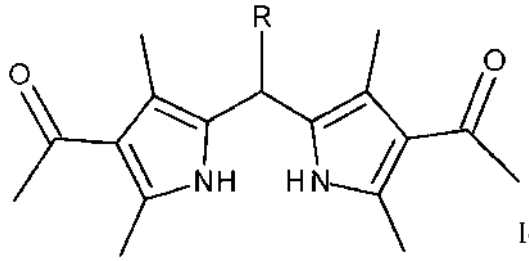
I-1

en la que R_1, R_2, R_3 y R son como ha definido en la reivindicación 10 o



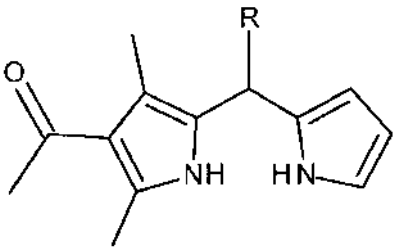
I-1bis

en la que R_1, R_2, R_3 y R son como ha definido en la reivindicación 10 o



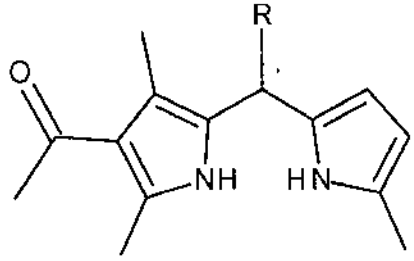
I-2

en la que R es como se ha definido en la reivindicación 10 o



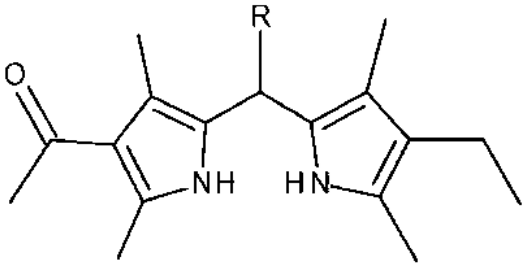
I-2bis

en la que R es como se ha definido en la reivindicación 10 o



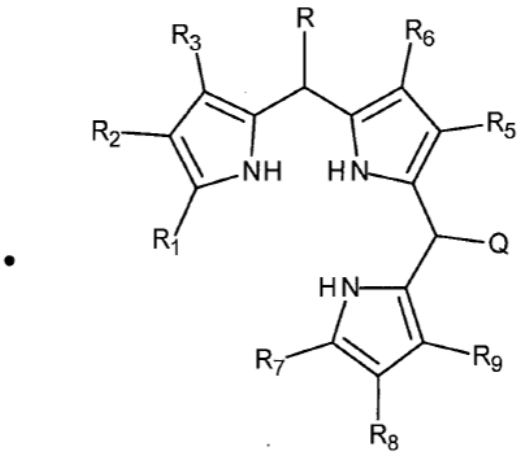
I-2ter

en la que R es como se ha definido en la reivindicación 10 o



I-2cuater

en la que R es como se ha definido en la reivindicación 10 o



Ibis

en la que R_1, R_2, R_3, R_5, R_6 y R son como ha definido en la reivindicación 10, y en la que:

R_7, R_8 y R_9 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

Q representa:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,

- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo, sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

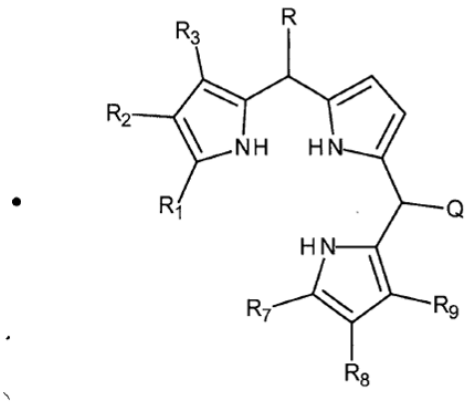
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

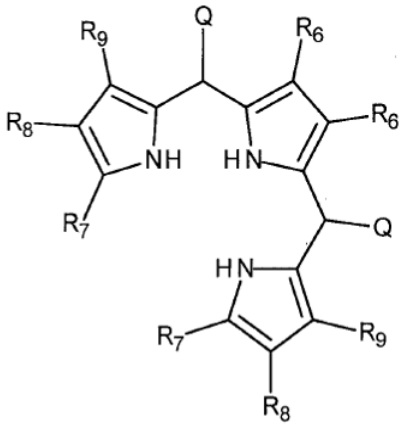
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN, o



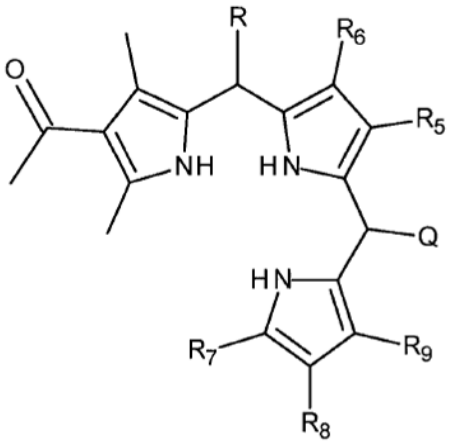
Ibis-1

en la que R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R y Q son como se ha definido anteriormente o



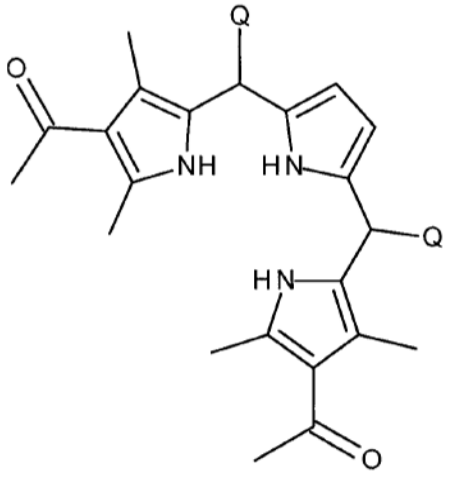
Ibis-2

en la que R_6, R_7, R_8, R_9 y Q son como se ha definido anteriormente o



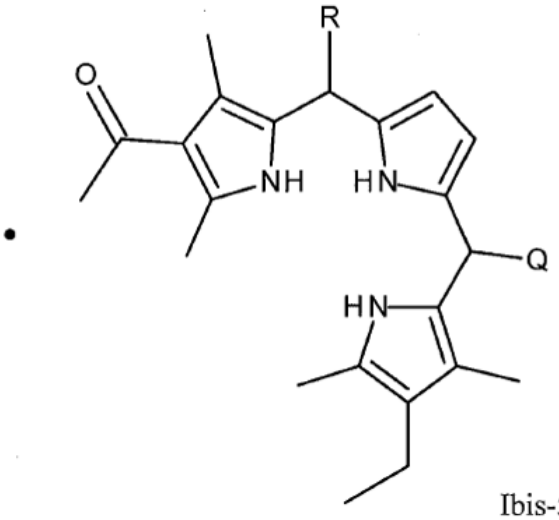
Ibis-3

en la que R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R y Q son como se ha definido anteriormente o



Ibis-4

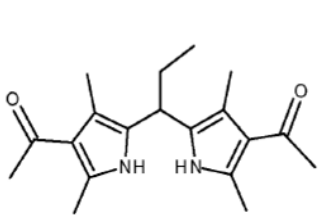
en la Q es como se ha definido anteriormente o



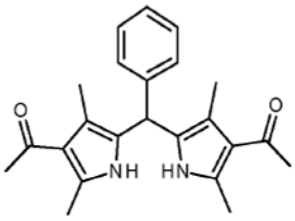
Ibis-5

en la que R y Q son como se ha definido anteriormente.

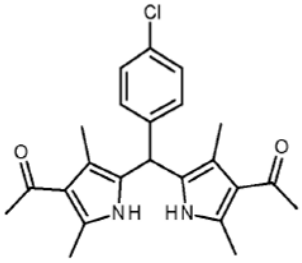
13. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende:



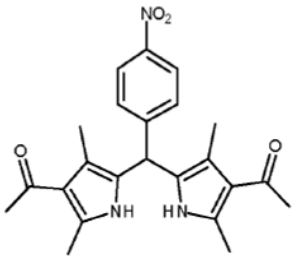
3a



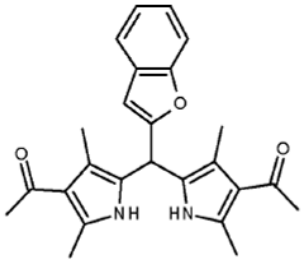
3b



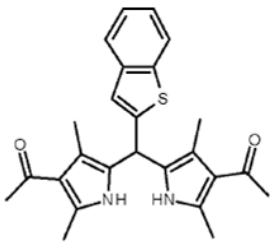
3c



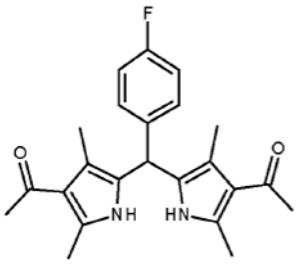
3d



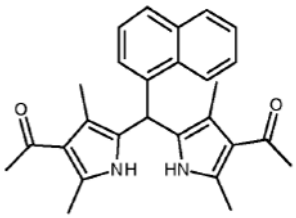
3e



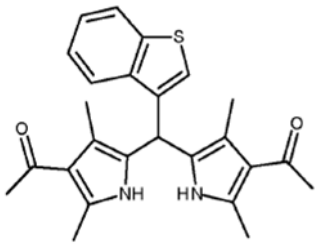
3f



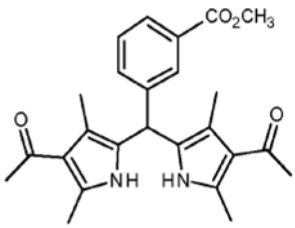
3g



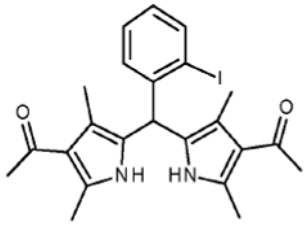
3h



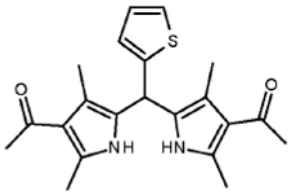
3i



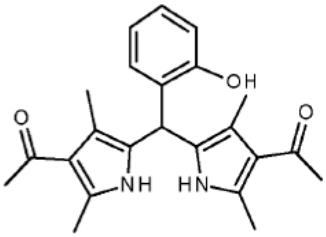
3j



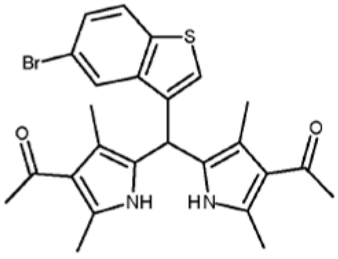
3k



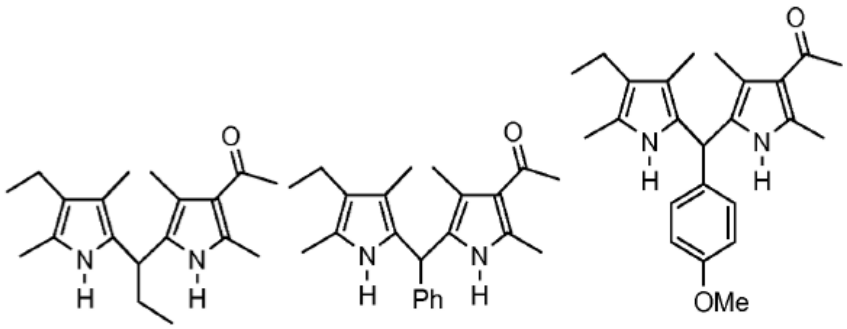
3l



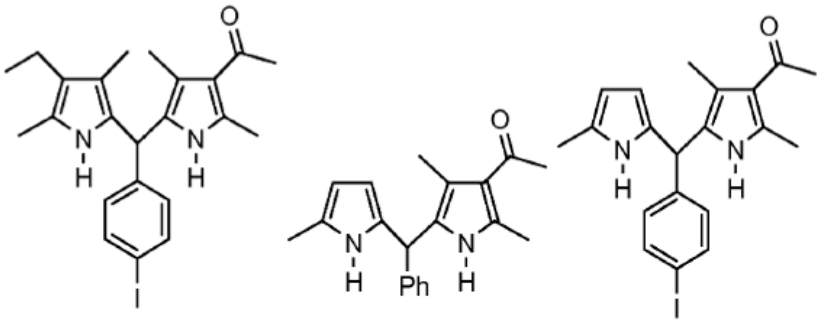
3m



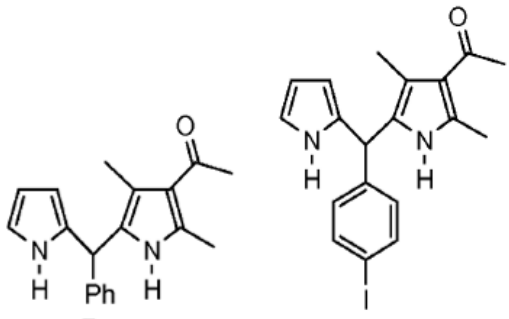
3n



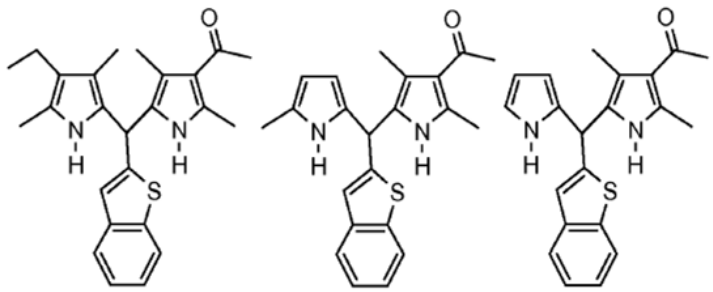
7a 7b 7c

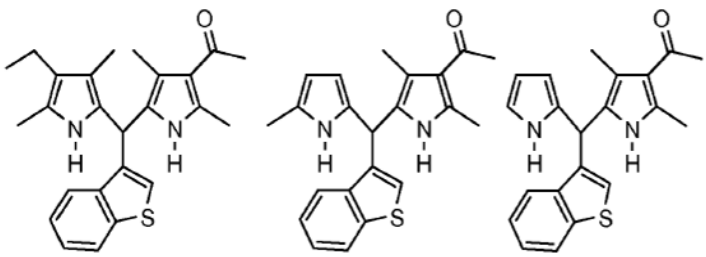


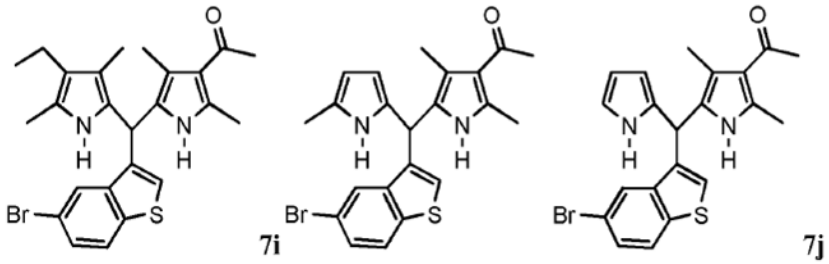
7d 7e 7f

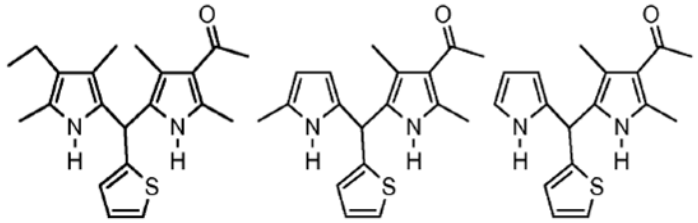


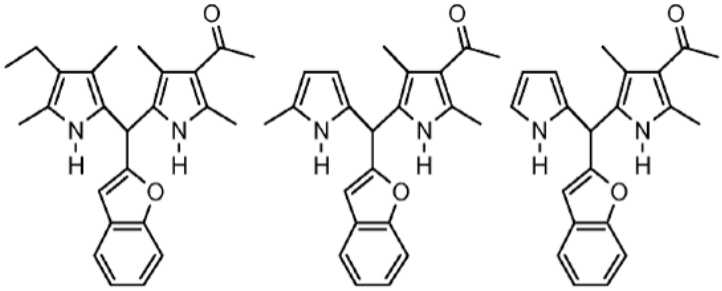
7g 7h

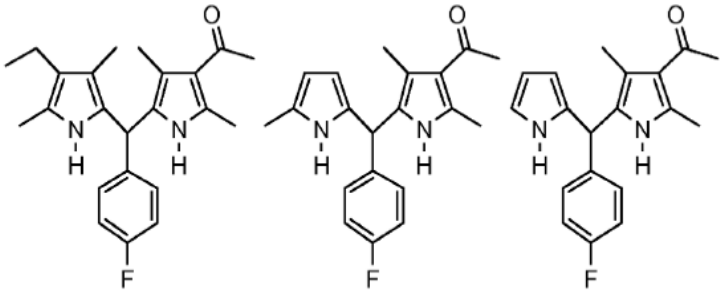


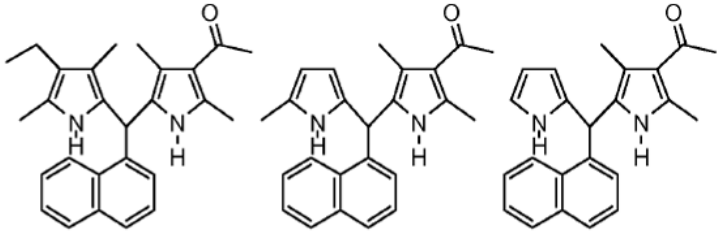


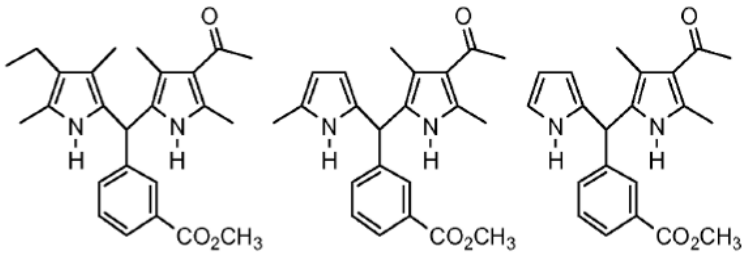

Br
S
7i
Br
S
Br
S
7j

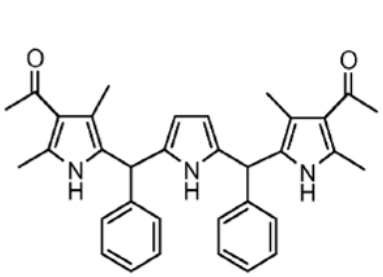

S
S
S


O
O
O

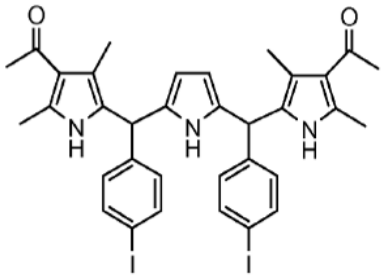

F
F
F



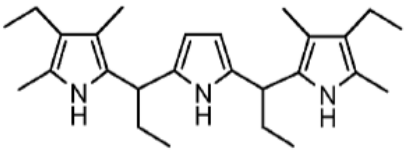

CO2CH3
CO2CH3
CO2CH3



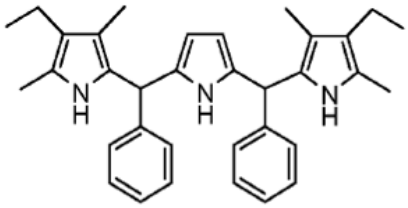
6a



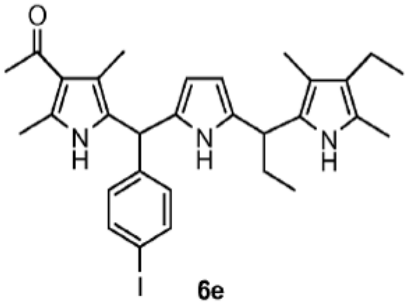
6b



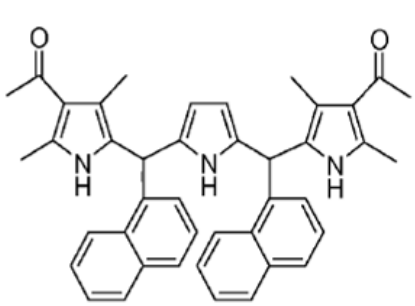
6c

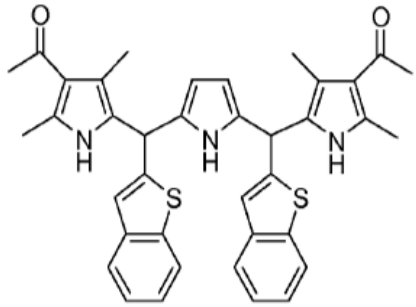


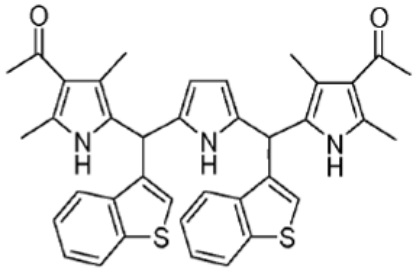
6d

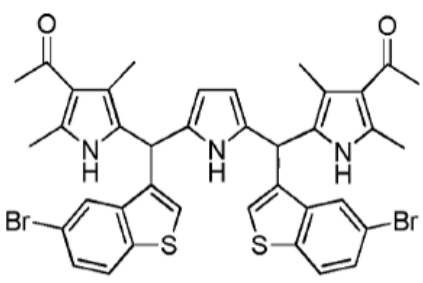


6e

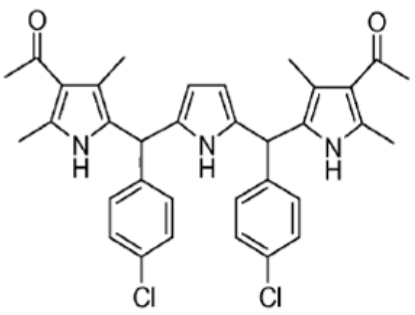


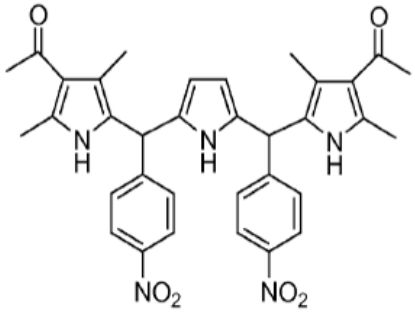


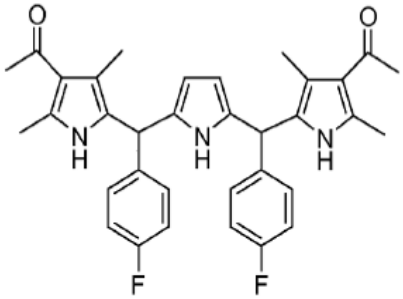


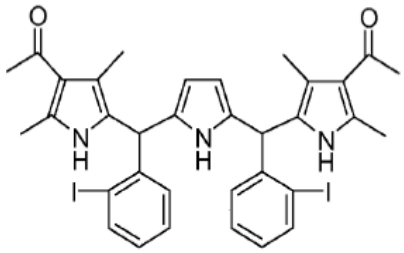


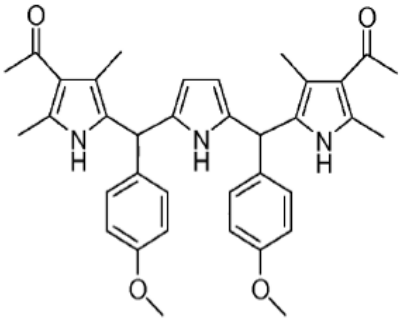
6e

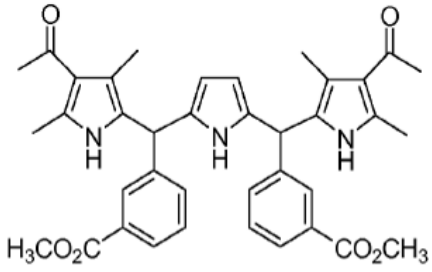

O
N
H
Cl
Cl

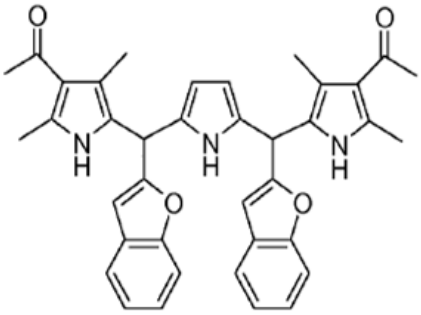

O
N
H
NO2
NO2

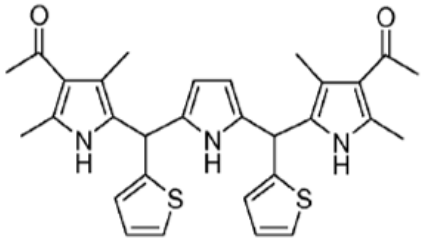

O
N
H
F
F

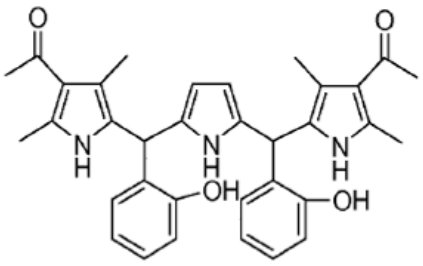

O
N
H
I
I

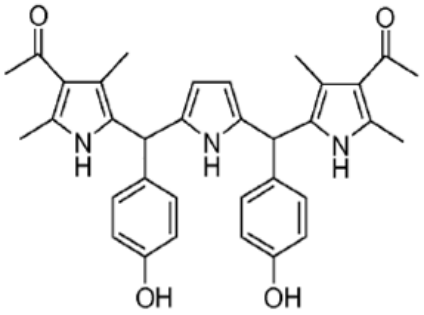

O
N
H
O
O

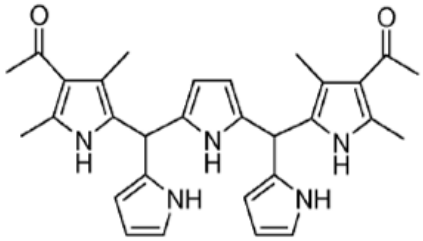

O
N
H
H3CO2C
CO2CH3

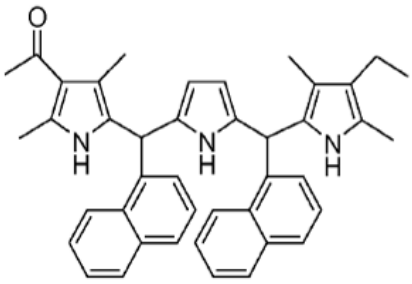

O
N
H
O
O

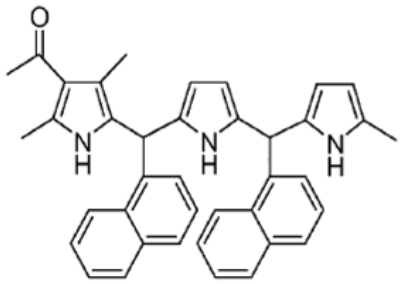

O
N
H
S
S

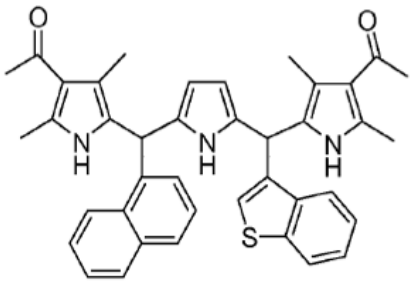

O
N
H
OH
OH

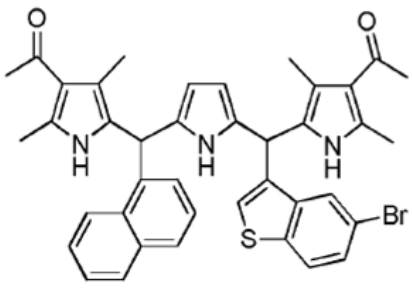


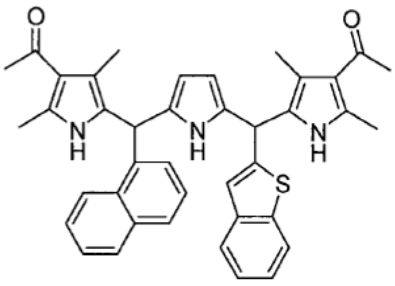


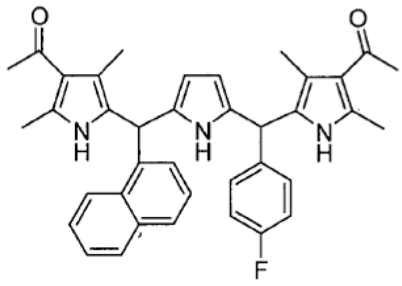


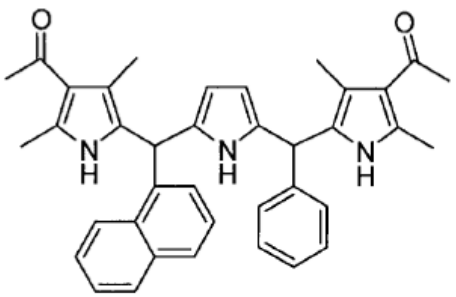


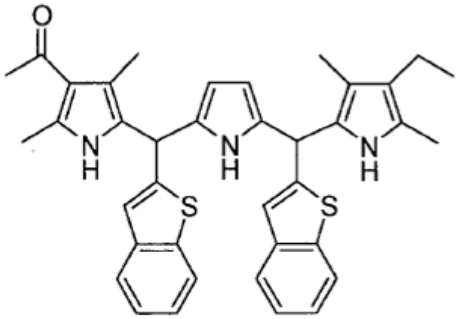


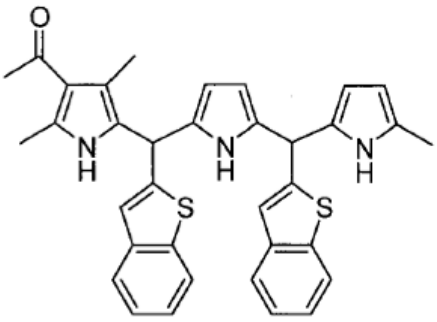

Br

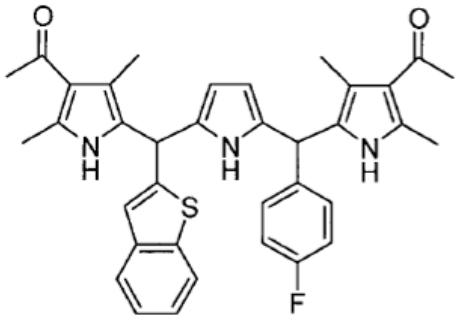


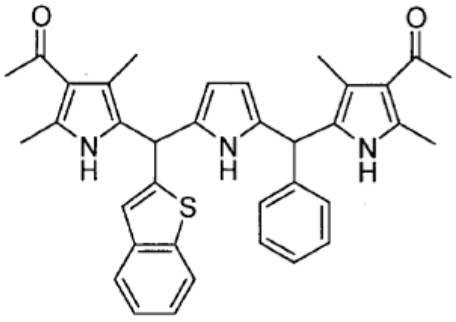

F

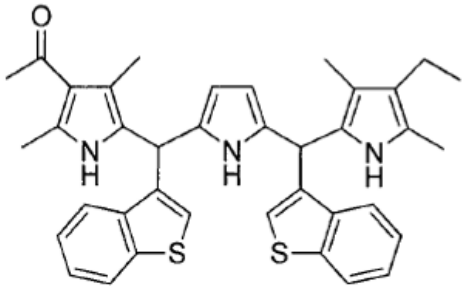


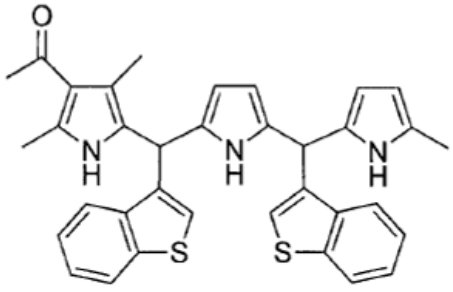


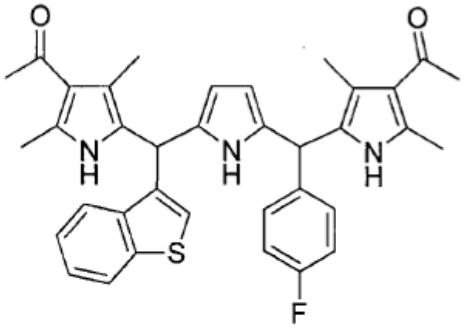


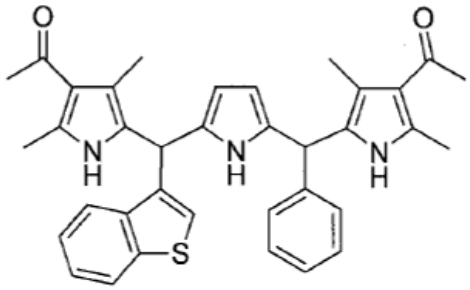


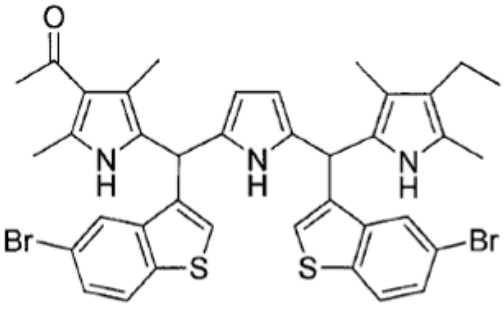


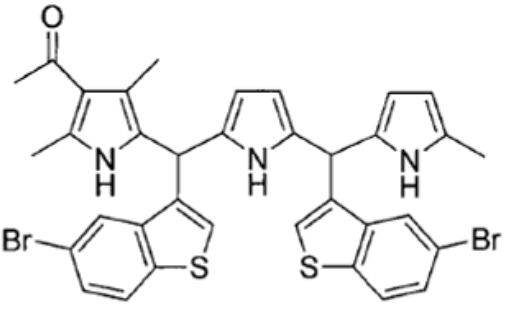


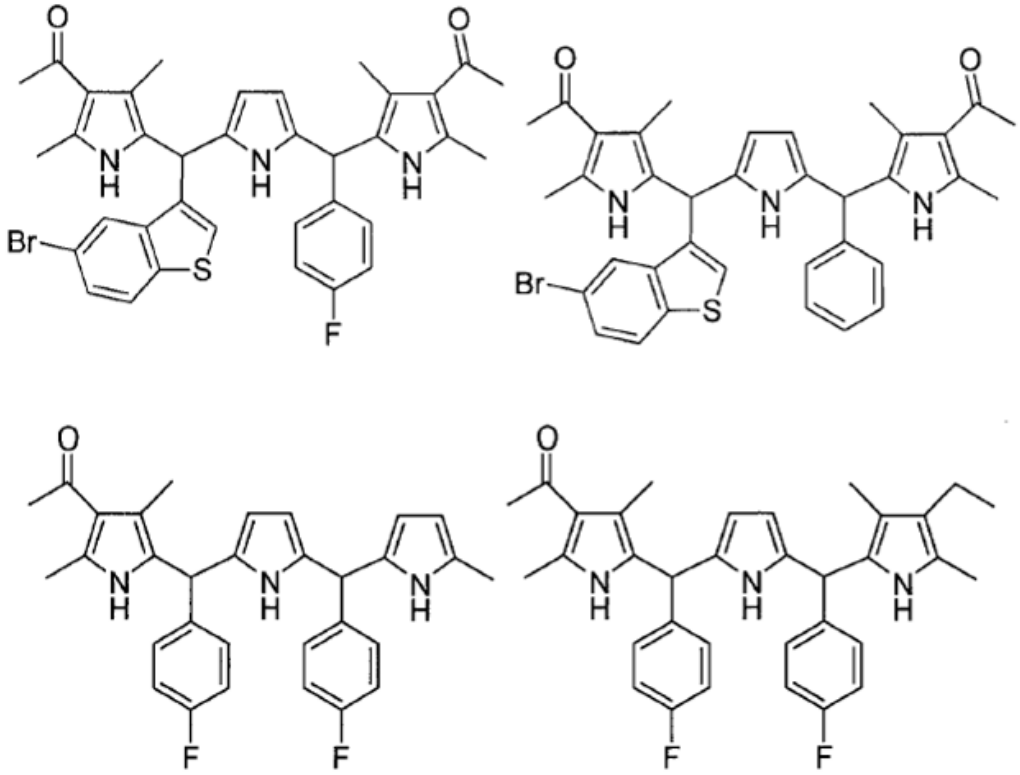




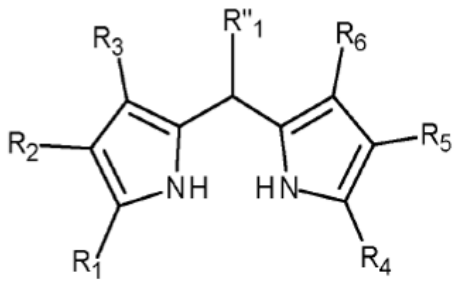








14. Productos de la siguiente fórmula I-21:



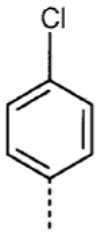
I-21

en la que:

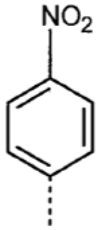
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 representan independientemente los unos de los otros:

- un H,
- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, siendo dicho arilo un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

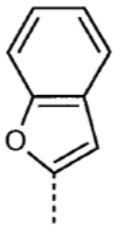
representando al menos uno de R_1, R_2 o R_3, un CHO, un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo,
R''_1 se selecciona de los arilos de las siguientes fórmulas (a'') a (p''):



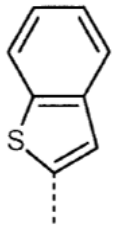
(a'')



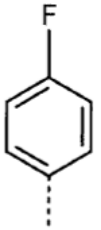
(b'')



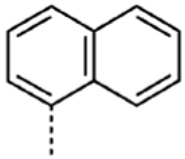
(c'')



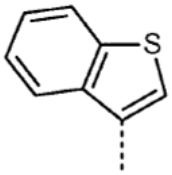
(d'')



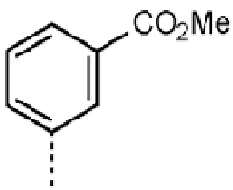
(e'')



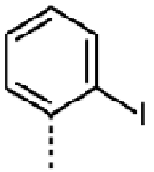
(f'')



(g'')

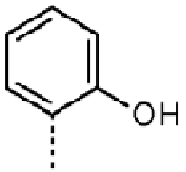


(h'')

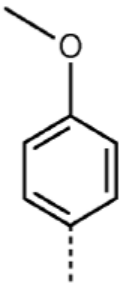


(i'')

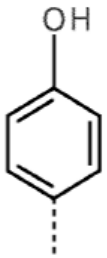
(j'')



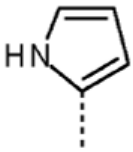
(k'')



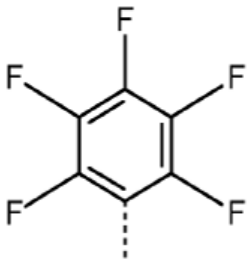
(l'')



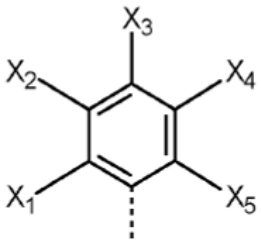
(m'')



(n'')



(o'')



(p''),

en las que X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 representan independientemente los unos de los otros:

- F, Cl, Br o I o
- H, F, Cl, Br o I, con la condición de que al menos uno de X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5, no represente H, estando dichos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R''_1 sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

  - un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
  - un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,

- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

estando dichos alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquenilo (C_5-C_7), CO-alquilo (C_1-C_7), CO_2-alquilo (C_1-C_7), CONH-alquilo (C_1-C_7), arilo, alquilarilo y CO-arilo sustituidos o no con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de:

- un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado,
- un alquenilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un alquinilo (C_2-C_7) lineal o ramificado,
- un cicloalquilo (C_3-C_7),
- un cicloalquenilo (C_5-C_7),
- un heterocicloalquilo (C_3-C_7),
- un heterocicloalquenilo (C_5-C_7),
- un arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un alquilarilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CHO,
- un CO-alquilo (C_1-C_7),
- un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,
- un CO_2H,
- un CO_2-alquilo (C_1-C_7),
- un CONH-alquilo (C_1-C_7),
- un halógeno seleccionado del grupo que comprende F, Cl, Br e I,
- CF_3,
- OR_a, en el que R_a representa:

  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NR_bR_c, en el que R_b y R_c representan independientemente el uno del otro:

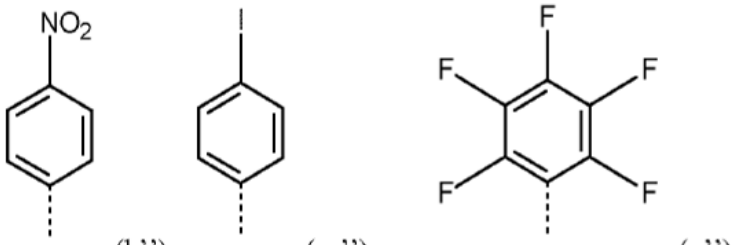
  H, un alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C_3-C_7), un CO-alquilo (C_1-C_7) o un CO-arilo, en el que el arilo es un grupo aromático o heteroaromático,

- NO_2
- CN,

con la condición de que:

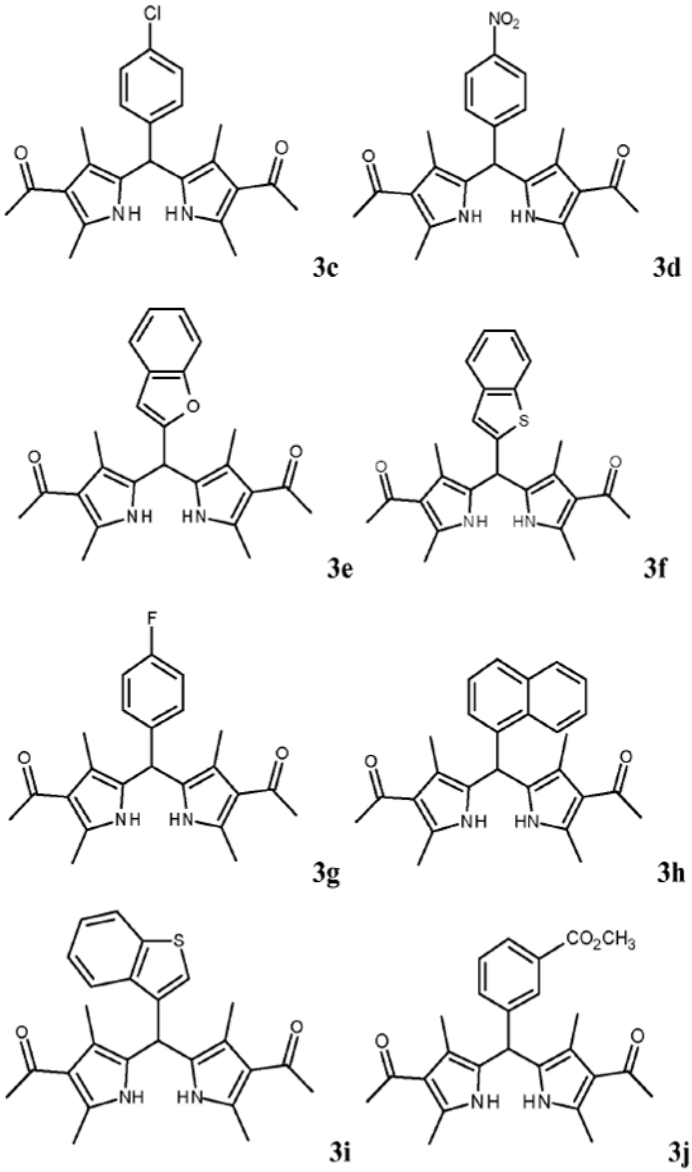
- ninguno de R_1, R_2 y R_3 forme un ciclo con R_4, R_5 o R_6,

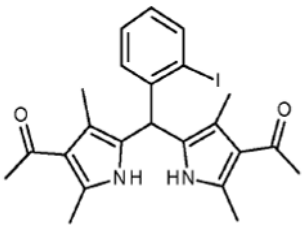
- R_1 y R_4 no formen ningún ciclo respectivamente con R_2 o R_3 y R_5 o R_6,
- R_2 y R_5 no formen ningún ciclo respectivamente con R_3 y R_6,
- R_1 y/o R_4 representa o representan un alquilarilo cuando R''_1 se selecciona de los grupos (l''), (m'') y (n''),
- R_1 y/o R_4 no representa o representan un CHO o un CO(arilo) cuando R''_1 se selecciona de los siguientes grupos:



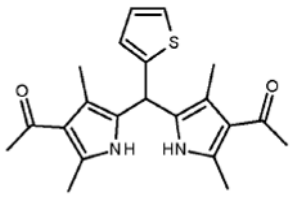
(b'') (p$_1$'') (o'').

15. Productos de acuerdo con la reivindicación 14 seleccionados del grupo que comprende:

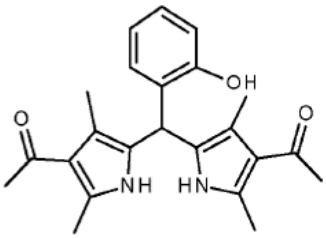




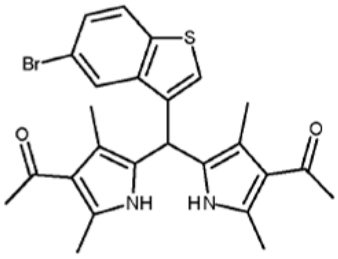
3k



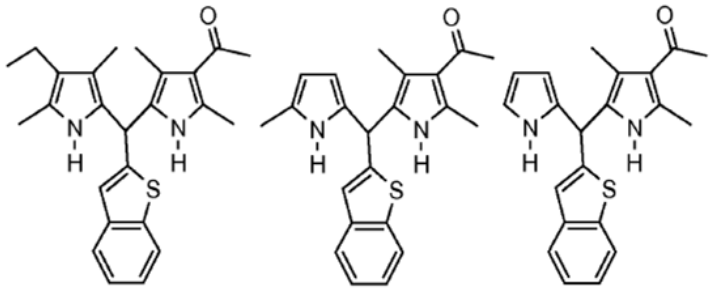
3l

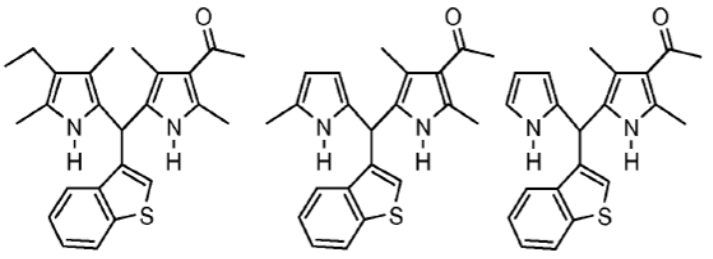


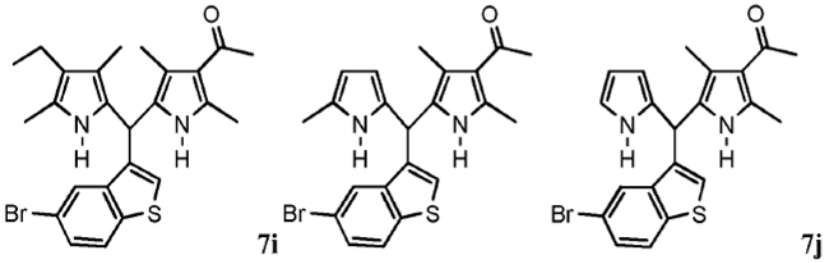
3m



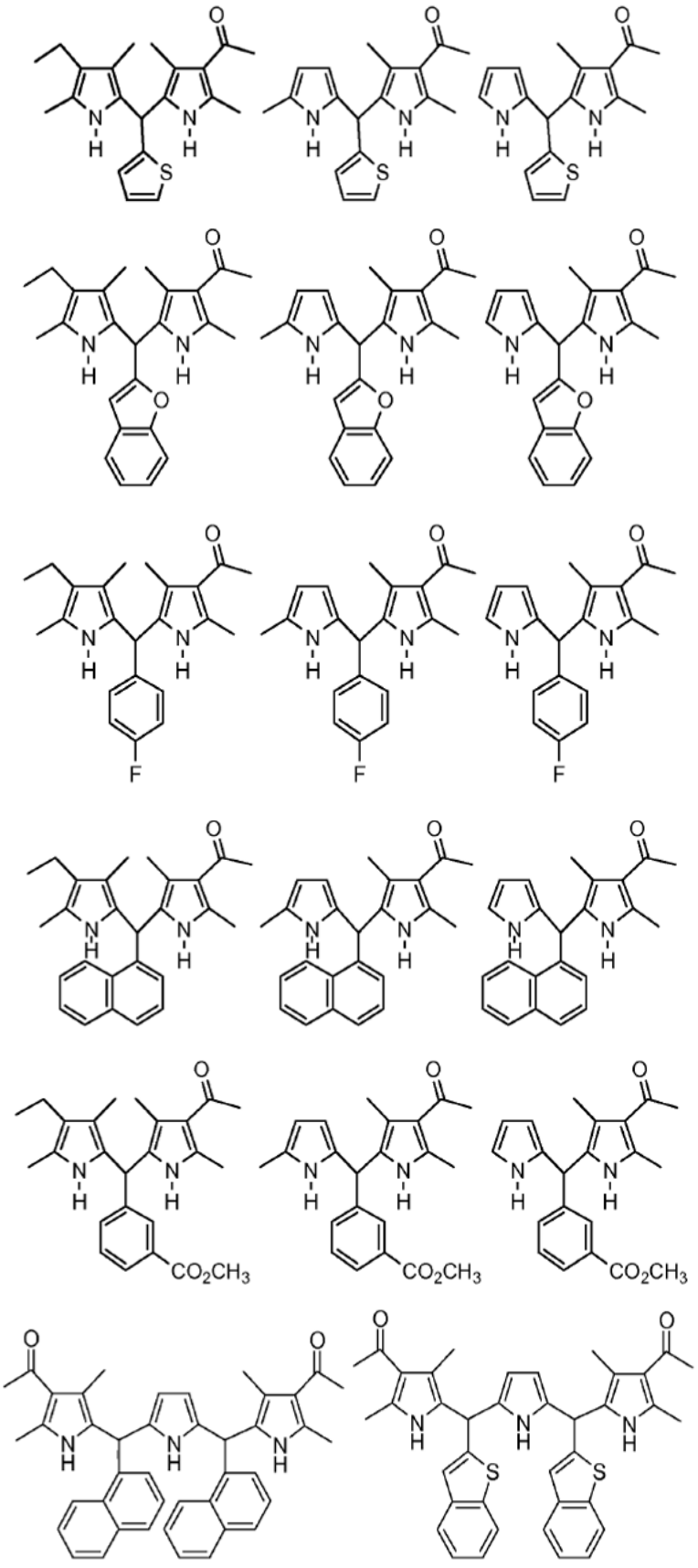
3n

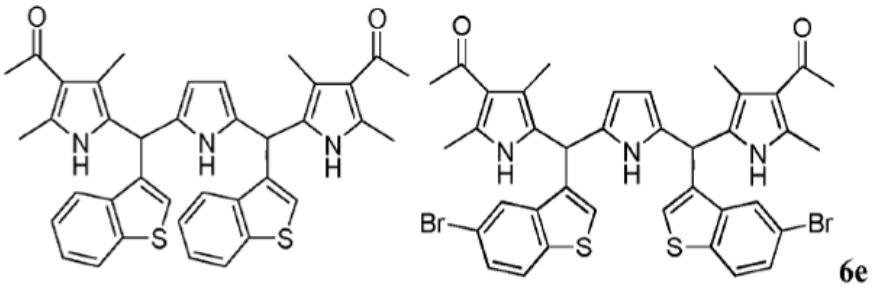
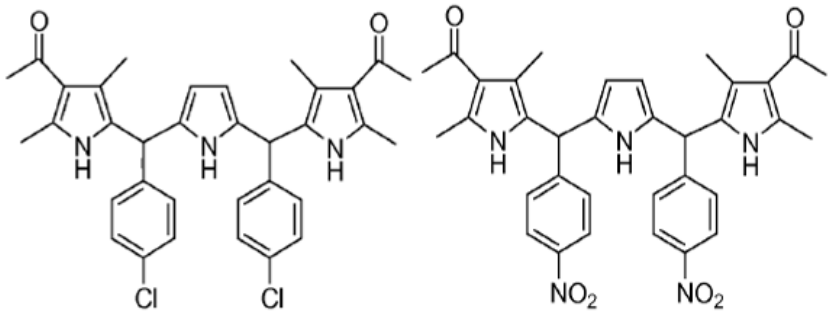
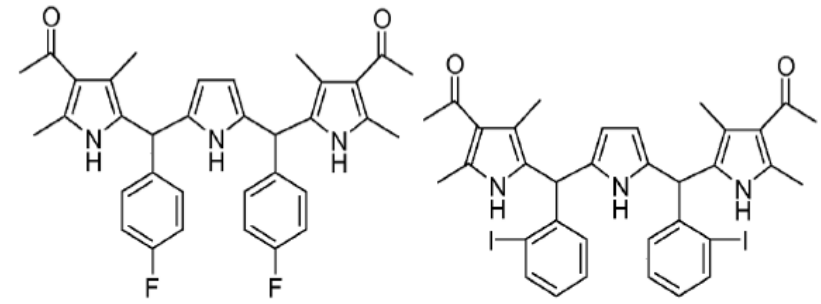
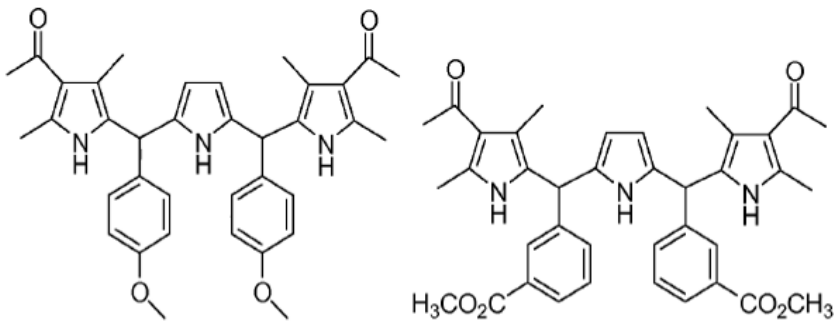
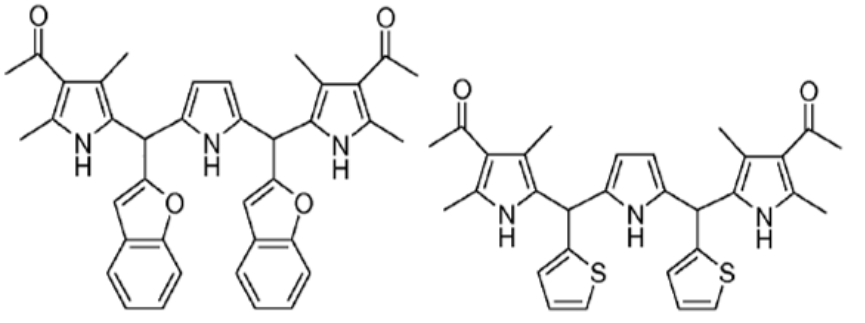
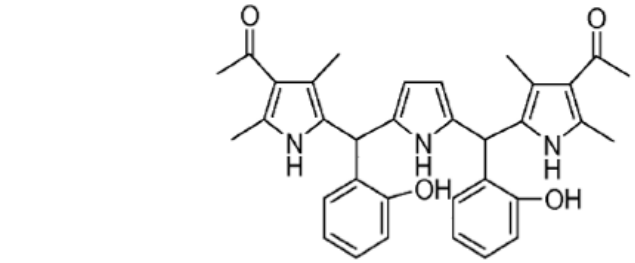
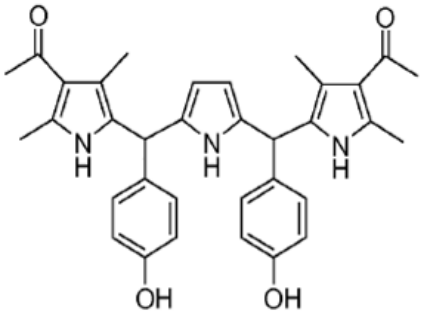
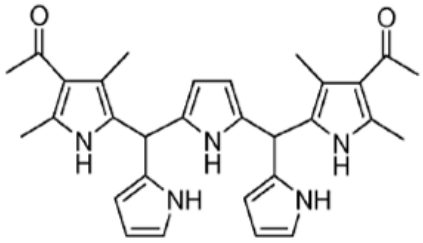
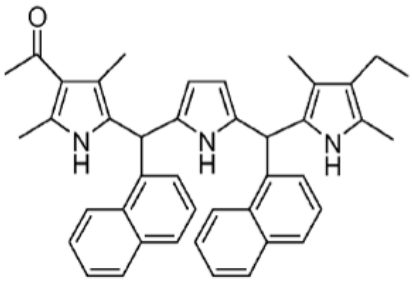
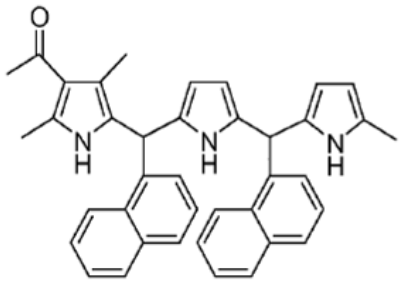
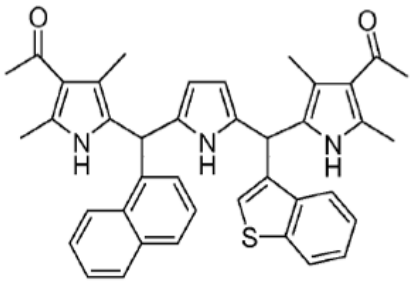
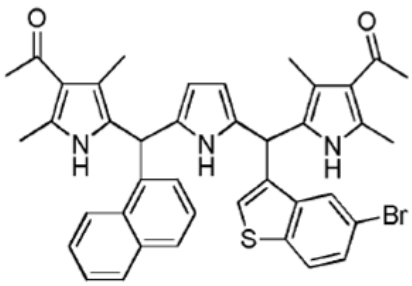
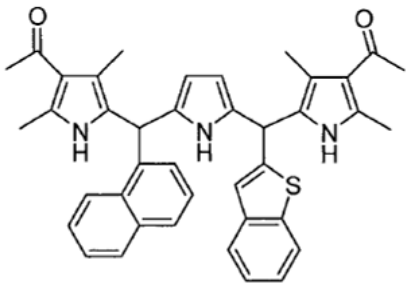
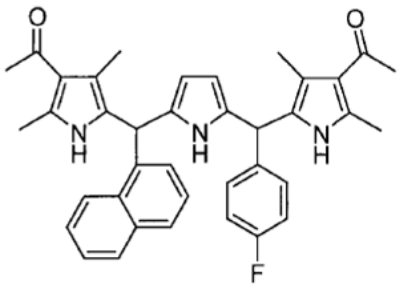
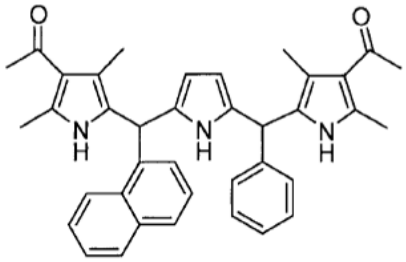
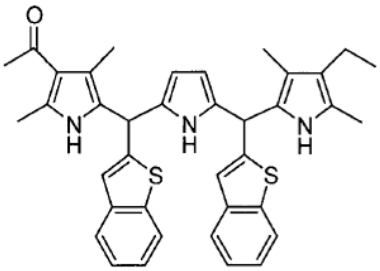
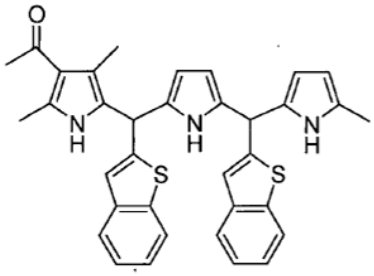
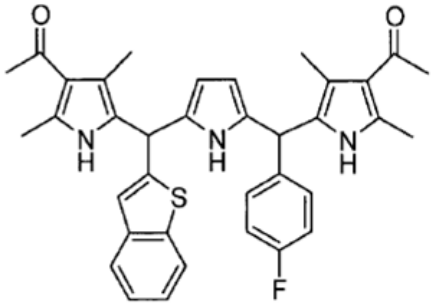
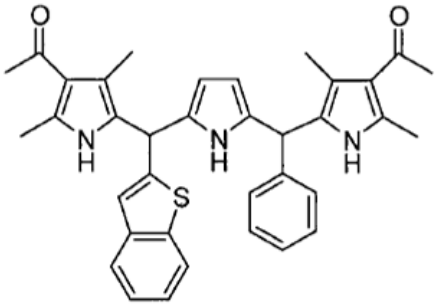
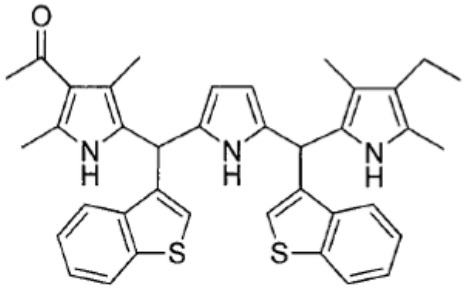
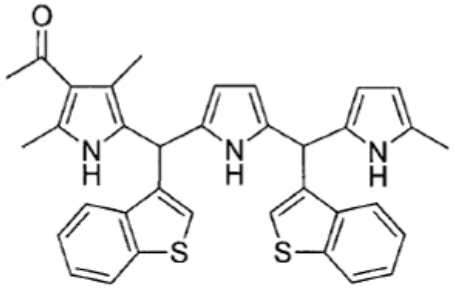
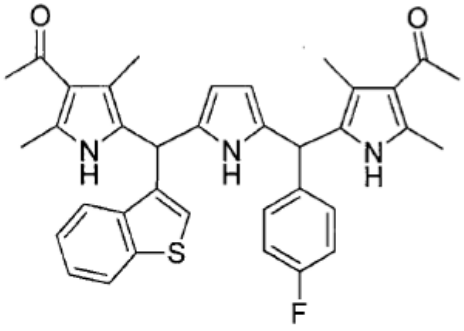
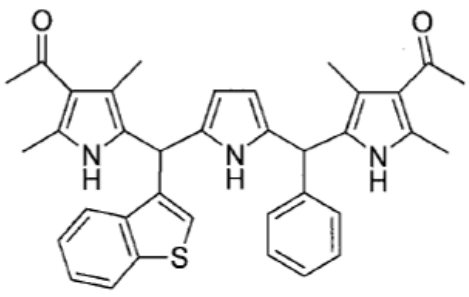
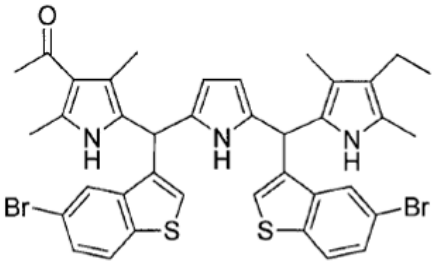
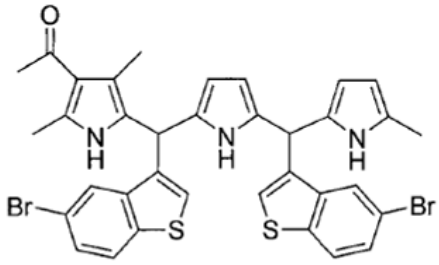
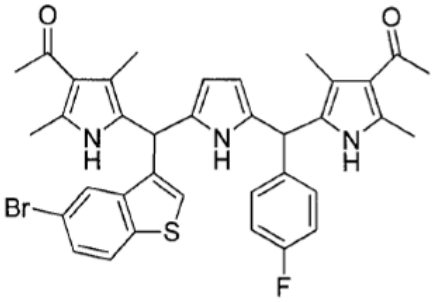
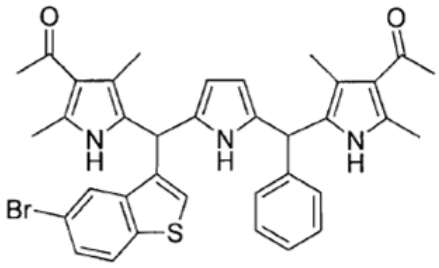
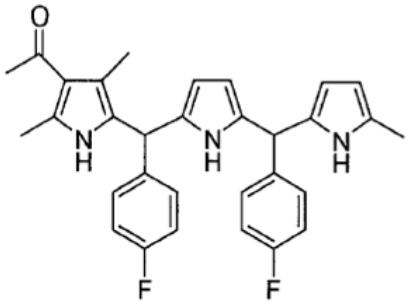
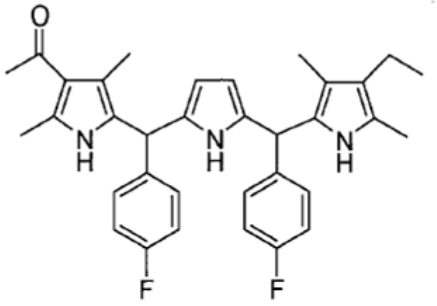






7i 7j





6e