

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 579**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 209/18 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2006 E 06799211 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 1948601**

54 Título: **Inhibidor de Fab I y proceso para su preparación**

30 Prioridad:

13.10.2005 US 726814 P

26.09.2006 US 827029 P

11.10.2006 US 548349

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

08.07.2016

73 Titular/es:

CRYSTALGENOMICS, INC. (100.0%)

5th F, Bldg. A, Korea Bio Park, 700

Daewangpangyo-ro, Bundang-gu

Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-400, KR

72 Inventor/es:

KIM, CHEOL MIN;

HYUN, YOUNG LAN;

SHIN,DONG KYU;

RO, SEONGGU y

CHO, JOONG MYUNG

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 576 579 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de Fab I y proceso para su preparación

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto para inhibir Fab I, implicada en la biosíntesis de ácidos grasos bacteriano.

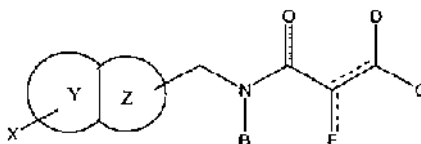
10 **Descripción de la técnica anterior**

La ácido graso sintasa (AGS) está implicada en la vía de biosíntesis general de los ácidos grasos saturados en todos los organismos, pero la organización estructural de la AGS varía considerablemente entre ellos. Las características distintivas de la AGS de los vertebrados y las levaduras son que todas las actividades enzimáticas están codificadas en una o dos cadenas peptídicas y que la proteína transportadora de acilo (PTA) existe en forma de un complejo. Por el contrario, en la AGS bacteriana, cada una de las etapas de síntesis es catalizada por una enzima monofuncional diferente y la PTA es una proteína individual. Por tanto, es posible inhibir selectivamente la AGS bacteriana mediante el bloqueo de una de las etapas de síntesis usando un agente inhibidor.

La reductasa de la enoil-PTA dependiente de NADH (Fab I) está implicada en la última etapa de las cuatro etapas de reacción implicadas en cada ciclo de la biosíntesis de ácidos grasos bacterianos. (Véase Payne et al., *Drug Discovery Today* 6, 2001, 537-544). La primera etapa, la condensación de malonil-PTA con acetil-CoA (Fab H), es catalizada por la β -cetoacil-PTA sintasa. La segunda etapa es la reducción del cetoéster por la β -cetoacil-PTA reductasa dependiente de NADPH (Fab G). La deshidratación posterior por la β -hidroxiacil-PTA deshidratasa (Fab A o Fab Z) conduce a trans-2-enoil-PTA. Finalmente, en la cuarta etapa, la trans-2-enoil-PTA se convierte en acil-PTA que tiene dos átomos de carbono adicionales mediante Fab I. Un ciclo de este tipo se repite, conduciendo con el tiempo a palmitoil-PTA (16C), después de lo cual el ciclo se detiene debido a la inhibición de la Fab I por palmitoil-PTA (véase Heath et al., *J. Biol. Chem.* 271, 1996, 1833-1836). Por tanto, Fab I es la enzima biosintética de la vía de síntesis global de la biosíntesis de ácidos grasos bacterianos.

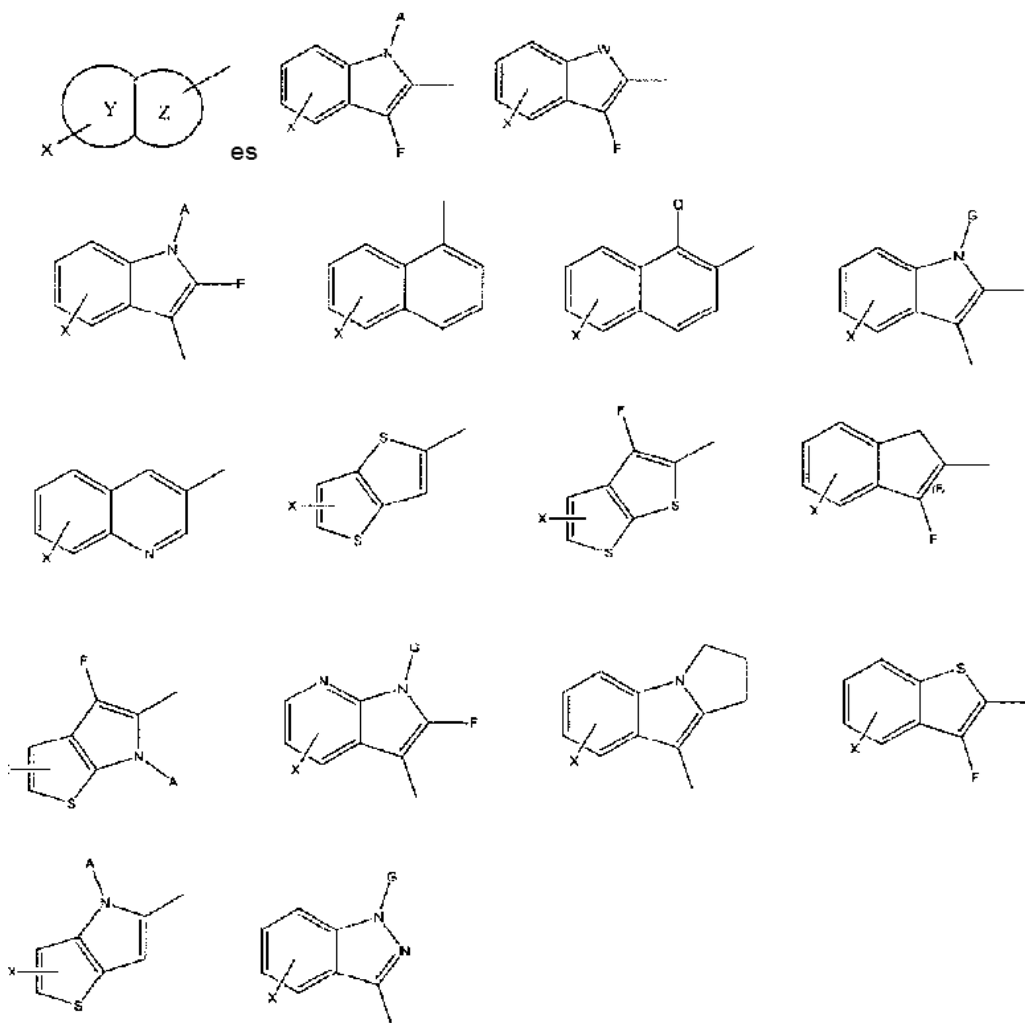
Estudios recientes han demostrado que Fab I es la diana de un agente antibacteriano de amplio espectro tal como el triclosán (véase McMurry et al., *Nature*, 1998, 394, 531-532) o la diazaborina (véase Baldock et al., *Science*, 1996, 274, 2107-2110). También, se ha notificado que la diazaborina actúa como un inhibidor irreversible de Fab I a través de la formación de un complejo covalente con Fab I (véase Baldock et al., *Biochem. Pham.* 1998, 55, 1541-1549), mientras que el triclosán es un inhibidor reversible de Fab I (véase Ward et al., *Biochem.* 38, 12514-12525).

La publicación PCT N.º WO 2001/027103 desvela inhibidores de Fab I representados por la siguiente fórmula o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



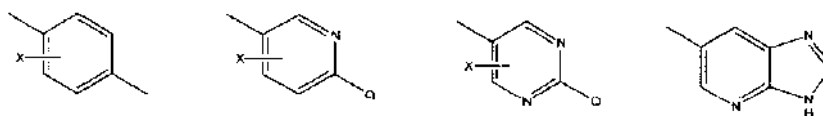
40

en la que,



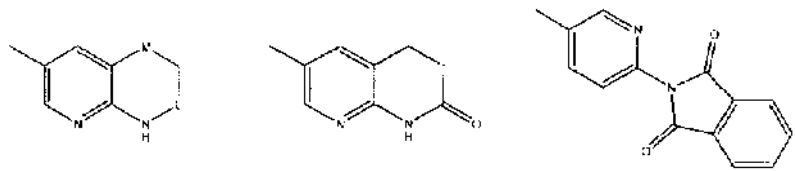
B es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

5



C es

10



D es H o alquilo C₁₋₄;

E es CH₂ cuando el enlace al que está unido es un doble enlace; o E es H o alquilo C₁₋₄ cuando el enlace al que está unido es un enlace sencillo,

en la que A es H o alquilo C₁₋₄;

15 F es H o alquilo C₁₋₄;

G es H, alquilo C₁₋₄ o alquilarilo C₀₋₆;

I es O o NR₂;

Q es H, alquilo C₁₋₄, N(R')₂, NHC(O)R', NHCH₂C(O)R' o NHC(O)CH=CHR';

X es cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, CH₂OH, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, NO₂, CF₃, CO₂R',

CON(R')₂, COR', F, Cl, Br, I o -S(O)_rCF₃ (r es 0, 1 o 2);

W es S u O;

M es CH₂ u O;

L es CH₂ o C(O); y

5 R' es cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄ o alquilarilo C₀₋₆.

Además, las Publicaciones PCT N.º WO 2004/052890 y WO 2004/064837 y la Patente Canadiense N.º 2.444.957 desvelan un inhibidor de Fab I para el tratamiento de bacterias.

10 Los presentes inventores han desarrollado un nuevo inhibidor de Fab I que tiene una amplia actividad antibacteriana frente a bacterias Gram positivas incluyendo el *Staphylococcus Aureus* resistente a la meticilina (MRSA por sus siglas en inglés).

Sumario de la invención

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que inhiba eficientemente Fab I y sea útil para el tratamiento de infecciones bacterianas.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que se selecciona entre

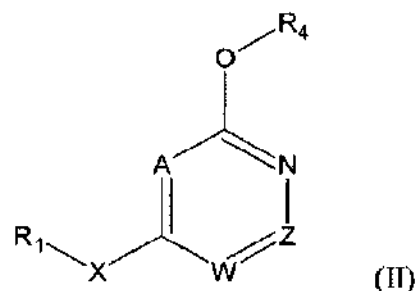
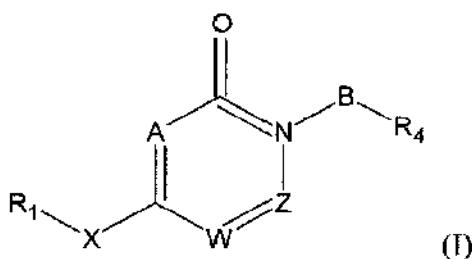
20 4-(4-benciloxi-butoxi)-1-(2,4-dicloro-bencil)-1H-piridin-2-ona;
 4-(5-benciloxi-pentiloxi)-1-(2,4-dicloro-bencil)-1H-piridin-2-ona;
 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(5-morfolin-4-il-pentiloxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 25 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(2-tiofen-3-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(3-pirrol-1-il-propoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 30 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-(5-bromotiofen-2-il)-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[3-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[3-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 35 1-[2-metil-3-(2-pirrol-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 40 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-furan-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-[2-(3-metil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-benzo[b]tiofen-3-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 45 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-metil-furan-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-etil-furan-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-[3-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 50 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-benzofuran-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(4,5-dimetil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-etil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 55 1-(3-amino-2,6-dicloro-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 N-{2-metil-3-[2-oxo-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-2H-piridin-1-il-metil]-fenil}-acetamida;
 1-[2-metil-3-(2-piperidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(4-bromo-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 60 1-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-(2-pirrolidm-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 N-(2-{2-metil-3-[2-oxo-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-2H-piridin-1-ilmetil]-fenilamino}-etil)-acetamida;
 1-{2-metil-3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 65 1-{2-metil-3-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-{2-metil-3-[(tiazol-4-ilmetil)-amino]-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;

1-[3-(4-metoxi-benciloxi)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-{3-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-2-metil-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-hidroxi-2-metil-bencil)-4-{2-tiofen-2-il-etoxi}-1H-piridin-2-ona;
 1-{2-metil-3-[(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona; y
 1-{2-metil-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención como principio activo. El presente compuesto es eficaz para su uso en un método para el tratamiento de infecciones bacterianas y por tanto es adecuado para usarse para la fabricación de un medicamento eficaz en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención como se han definido anteriormente son realizaciones de compuestos de fórmula (I) o (II) o un análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos seleccionado entre sal, ácido, éster, amida y nitrilo:



en las que,

R₁ se selecciona entre

- (a) H,
- (b) alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈,
- (c) arilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₁₋₈,

(d) un análogo de un radical del grupo (c) que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y
 (e) un radical seleccionado entre (b), (c) y (d), sustituido con uno o más grupo o grupos seleccionados entre: hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, alquiloxi, amino, alquilamino, carboxilo, nitro, sulfonilamida, alquilsulfonilo, amida, dioxoisindol, trihaloalquilo y arilo o heteroarilo, en el arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupo o grupos seleccionados entre alquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, alquiloxi, amino, alquilamino, carboxilo, nitro, sulfonilamida, alquilsulfonilo, amida, dioxoisindol, trihaloalquilo y arilo;

A es C-R₂ o N; en la que

R₂ es H; bencilo; o alquilo C₃₋₈; opcionalmente sustituido con uno o más grupo o grupos seleccionados entre metilo, etilo, hidroxilo, hidroximetilo y hidroxietilo;

B es carbonilo, CH₂ o NH;

R₄ se selecciona entre (b)-(e) como se ha definido para R₁,

W es C-R₆ o N;

Z es C-R₅ o N;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más grupo o grupos seleccionados entre metilo, etilo, hidroxilo, hidroximetilo y hidroxietilo; y

X es C, N, O o S;

o un análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionado entre sal, ácido, éster, amida y nitrilo.

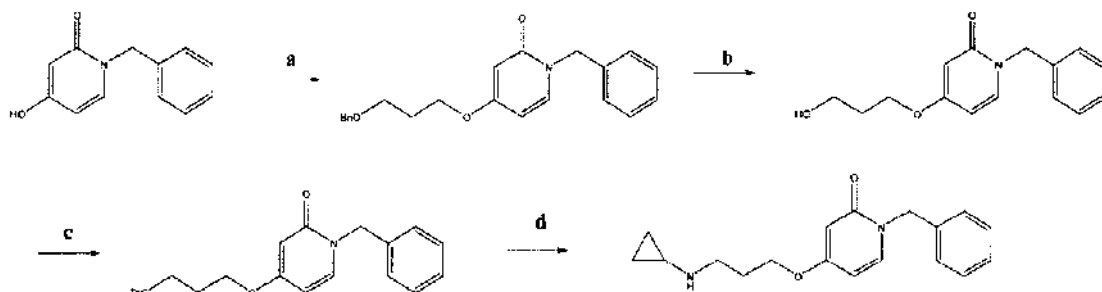
La expresión "enfermedades relacionadas con bacterias" como se usa en el presente documento significa enfermedades o afecciones que son provocadas por la infección bacteriana y pueden aliviarse o calmarse por un tratamiento con inhibidores de Fab I de y pueden incluir pero no se limitan a las infecciones de las vías urinarias, respiratorias o de la piel y la sepsis.

5 Ha de apreciarse que el compuesto de la invención puede contener centros asimétricos de configuración R o S y por tanto la presente invención incluye isómeros geométricos, estereoisómeros y mezclas racémicas del presente compuesto.

10 Estos compuestos de fórmula (I) o (II) pueden prepararse por alquilación o arilación simples usando un derivado de piridazina, un derivado de pirimidinona, un derivado de triazinona o un derivado de piridona.

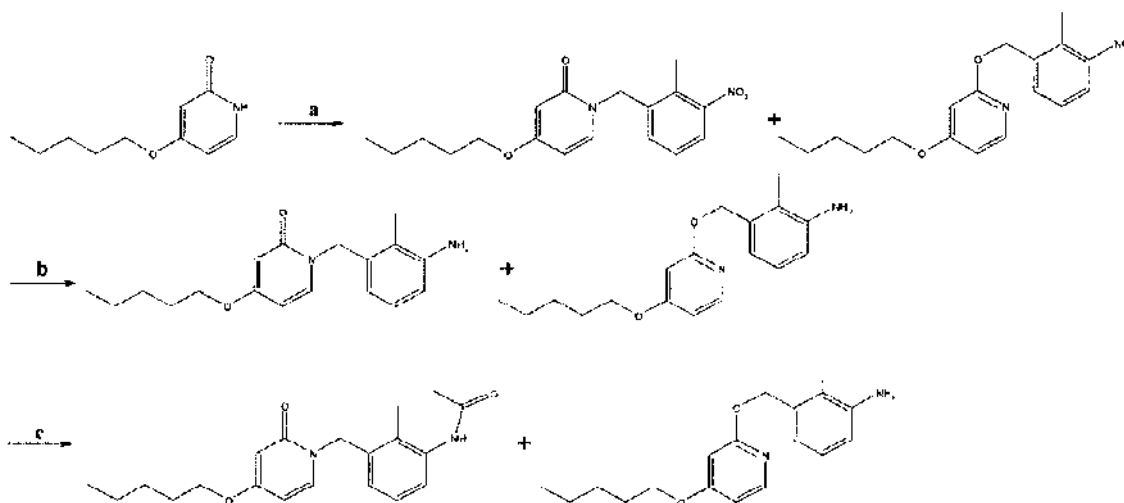
Un ejemplo preferido del compuesto de fórmula (I) es un compuesto de piridona que puede prepararse como se muestra en el Esquema de Reacción 1 o 2. Como se usa en el presente documento, NaH es hidruro de sodio, TsCl es cloruro de p-toluenosulfonilo, AC₂O es anhídrido acético, BuOH es butanol, t-BuOH es t-butanol, Pd/C es paladio sobre carbono, KOtBu es t-butoxido de potasio y Zn es polvo de cinc.

Esquema de Reacción 1



20 *Reactivos: (a) NaH, bromuro de benciloxipropilo, DMF; (b) Pd/C, H₂, MeOH; (c) TsCl, TEA, DCM; (d) ciclopropilamina, MeOH*

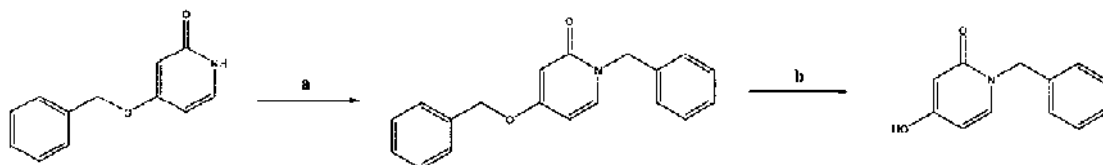
Esquema de Reacción 2



30 *Reactivos: (a) NaH, cloruro de 2-metil-3-nitrobencilo, DMF; (b) hidrazina, Zn, EtOH; (c) Anhídrido acético, TEA, DCM*

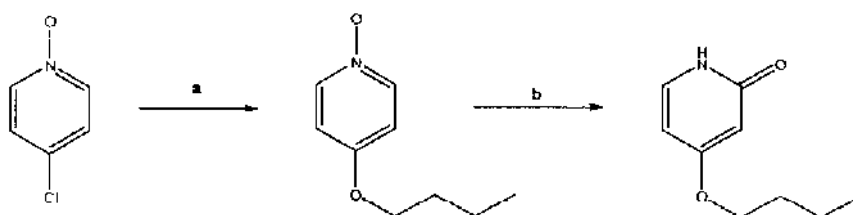
Los derivados de piridona utilizados como materiales de partida anteriormente pueden prepararse como se muestra en el Esquema de Reacción 3 o 4, respectivamente.

Esquema de Reacción 3



5 *Reactivos: (a) BNCl, NaH, DMF; (b) Pd/C, H₂, MeOH*

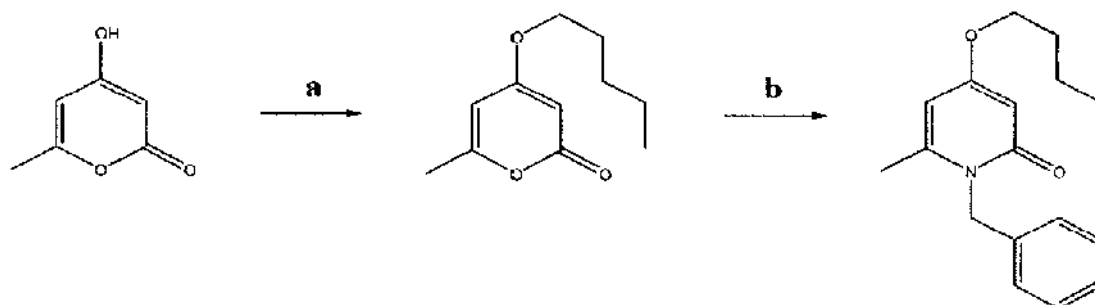
Esquema de Reacción 4



10 *Reactivos: (a) BuOH, KOtBu, t-BuOH; (b) Ac₂O, reflujo*

Otro ejemplo preferido del compuesto de fórmula (I) es un compuesto de piridona que está sustituido con un grupo metilo, que puede prepararse como se muestra en el Esquema de Reacción 5.

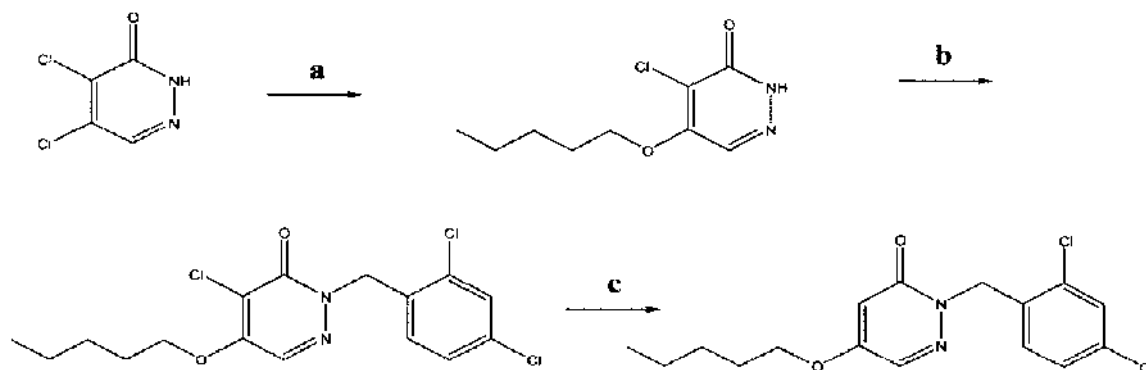
15 Esquema de Reacción 5



20 *Reactivos: (a) NaH, bromuro de pentilo, DMF; (b) bencil amina, EtOH, reflujo*

Otro ejemplo preferido más del compuesto de la fórmula es un compuesto de piridazina, que puede prepararse como se muestra en el Esquema de Reacción 6.

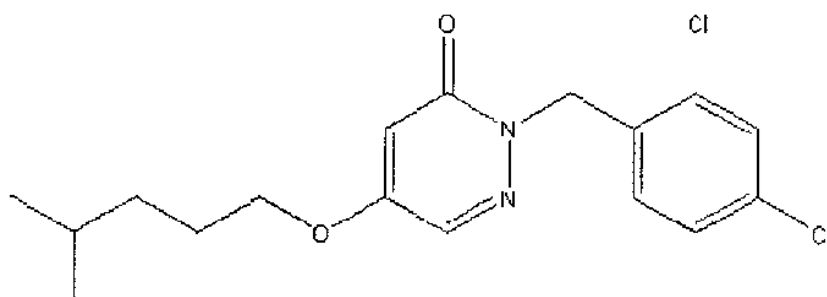
25 Esquema de Reacción 6



Reactivos: (a) NaH, pentanol, DMF; (b) cloruro de 2,4-diclorobencilo, NaH, DMF; (c) Pd/C, H₂, MeOH

30

Sustituir el 4-metilpentanol por pentanol en el Esquema de Reacción 6 producirá 2-(2,4-diclorobencil)-5-4-metilpentiloxi)piridazin-3(2H)-ona:



2-(2,4-diclorobencil)-5-(4-metilpentiloxi)piridazin-3(2H)-ona

5

El compuesto de la invención inhibe eficazmente la actividad de Fab I.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende la presente compuesto como principio activo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con bacterias.

10

La composición farmacéutica de la invención puede comprender excipientes, diluyentes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Los excipientes, extensores, adyuvantes y vehículos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas tales como la albúmina sérica humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato disódico, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio o sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol, lanolina, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, monoestearato de aluminio, gelatina y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares.

15

25

Pueden prepararse diversas formulaciones de la presente invención usando tensioactivos tales como TWEEN™ o SPAN™, agentes emulsionantes, diluyentes, etc. y pueden administrarse por vía oral, sublingual, parenteral, por pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, la composición se administra por vía oral, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

30

Las formulaciones inyectables estériles pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse mediante un método convencional usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

35

40

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos o gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un vehículo inerte tal como citrato sódico o fosfato dicálcico; o con cargas, extensores, aglutinantes, humectantes, agentes disgregantes tales como carbonato de calcio o ciertos silicatos complejos, retardadores de la solución tales como parafina, aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, agentes humectantes tales como alcohol cetílico o monoestearato de glicerol, adsorbentes y lubricantes tales como estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos y similares, o mezclas de los mismos. En forma de cápsulas, el compuesto activo puede mezclarse con agentes tamponantes y también puede mezclarse con excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

45

50

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden estar, como alternativa, en forma de suspensiones acuosas, soluciones, jarabes, etc. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para su uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Las formulaciones para la administración oral pueden incluir un recubrimiento y pueden formularse con ciertos agentes de modo que se libere el compuesto activo en una parte particular del tracto digestivo.

5 Las formulaciones para la administración tópica pueden ser útiles en que el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante la aplicación tópica, por ejemplo, el ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. También pueden usarse parches tópicos transdérmicos para la administración tópica.

10 Para la aplicación tópica a la piel o el tracto intestinal inferior, las composiciones pueden formularse en forma de pomadas, lociones, cremas o en forma de pulverizaciones que contienen el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos adecuados. Las pomadas pueden contener aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca filante, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante o agua como vehículos adecuados. Las lociones, cremas o pulverizaciones pueden contener aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico o agua como vehículos adecuados.

15 Para su uso oftálmico, las composiciones pueden formularse como suspensiones o soluciones micronizadas en solución salina estéril de pH ajustado isotónica, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, las composiciones pueden formularse en pomadas oftálmicas tales como vaselina.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración mediante aerosol nasal o inhalación pueden estar en forma de soluciones en solución salina. Las soluciones pueden contener alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración rectal o vaginal pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como una cera de supositorio, manteca de cacao o polietilenglicol que se funden a la temperatura corporal.

30 Si es necesario, el compuesto de la invención puede usarse con otros antimicrobianos tales como la penicilina o la cefalosporina.

35 Una sola dosis del compuesto de la invención puede variar de aproximadamente 50 a 1500 mg, aunque la dosis puede variarse dependiendo de la edad, el peso corporal y los síntomas del paciente. Una dosis diaria típica del compuesto de fórmula (I) o (II) puede variar de aproximadamente 50 a 5000 mg o de aproximadamente 150 a 3000 mg para los adultos, y puede ser de aproximadamente 50 a 2000 mg o de aproximadamente 100 a 2000 mg, o de aproximadamente 300 a 2500 mg, o de aproximadamente 500 a 4000 mg, o de aproximadamente 500 a 5000 mg.

40 Además, la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades relacionadas con bacterias, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un paciente que necesite dicho tratamiento. El paciente que se trate mediante el método anterior puede incluir un mamífero humano o no humano.

45 La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que la presente invención no está restringida por los Ejemplos específicos.

Ejemplo de Preparación 1: Síntesis de 4-pentiloxi-1H-piridin-2-ona

50 Una solución de pentanol (2,7 g, 31°mmol) y terc-butóxido (3,5 g, 31°mmol) en un disolvente de terc-butanol se agitó durante 1 h a temperatura ambiente seguido de la adición de N-óxido de 4-nitropiridina (4 g, 28,6 mmol). Después de que se realizara la reacción, la solución resultante se trató con acetato de etilo y agua, se separó y el disolvente orgánico se secó completamente. Después de la adición de tolueno, el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió anhídrido acético (40 ml) a la mezcla residual y se calentaron a reflujo durante 3 horas. Se secó el anhídrido acético completamente seguido de la adición de MeOH (20 ml) y NaOH 3 N (5 ml) y se agitaron durante 1 h. Se secó el MeOH adecuadamente, después, la mezcla residual se volvió neutra con HCl 6 N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (80 ml) y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH, 10:1) para obtener el compuesto del título (2,3 g, 56%).

55 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,93 (t, 3H), 1,33-1,44 (m, 4H), 1,72-1,79 (m, 2H), 3,91 (t, 2H), 5,91-6,08 (m, 2H), 7,40 (d, 1H)

Ejemplo de Referencia 1: 4-benciloxi-1-(2-cloro-bencil)-1H-piridin-2-ona

60 Una solución de 4-benciloxi-1H-piridona (300 mg, 1,49°mmol) y NaH (60 mg, 1,49°mmol) en un disolvente de DMF se agitó durante 30 min seguido de la adición de cloruro de 2-clorobencilo (240 mg, 1,49°mmol) agitando adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente. La solución resultante se trató con agua y diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1:1) para obtener el compuesto del título (320 mg, 67%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,00 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,97 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 7,17-7,39 (m, 10H)

Ejemplos de 1 a 15: El procedimiento del Ejemplo de Referencia 1 se repitió excepto por el material de partida para obtener el compuesto del título.

5 **Ejemplo 1:** 4-(4-benciloxi-butoxi)-1-{2,4-dicloro-bencil}-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,68-1,94 (m, 4H), 3,54 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,90-5,93 (m, 2H), 7,16-7,42 (m, 9H)

10 **Ejemplo 2:** 4-(5-benciloxi-pentiloxi)-1-(2,4-dicloro-bencil)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,52-1,85 (m, 6H), 3,51 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,90-5,94 (m, 2H), 7,16-7,42 (m, 9H)

15 **Ejemplo 3:** 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(5-morfolin-4-il-pentiloxi)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,46-1,61 (m, 4H), 1,75-1,84 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,44 (s a, 4H), 3,73 (t, 4H), 3,92 (t, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,90-5,92 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,41 (s, 1H)

20 **Ejemplo 4:** 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,30 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,90-5,97 (m, 2H), 6,87-6,98 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,41 (s, 1H)

Ejemplo 5: 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(2-tiofen-3-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,12 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,88-5,97 (m, 2H), 6,95-7,41 (m, 7H)

25 **Ejemplo 6:** 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,18 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,82-5,97 (m, 2H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,10-7,25 (m, 3H), 7,40 (s, 1H)

30 **Ejemplo 7:** 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(3-pirrol-1-il-propoxi)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,20 (m, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,86 (d, 1H), 5,94 (dd, 1H), 6,12-6,18 (m, 2H), 6,60-6,66 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,40 (s, 1H)

35 **Ejemplo 8:** 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,01 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,65 (s a, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,84 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,88-7,02 (m, 4H), 7,16 (dd, 1H)

40 **Ejemplo 9:** 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-1H-piridin 2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,01 (s, 3H), 4,16 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,83 (dd, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,16 (t, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,02 (t, 1H)

Ejemplo 10: 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,46 (s a, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,81 (dd, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 8,56 (s, 1H)

45 **Ejemplo 11:** 1-(3-amino-2 metil-bencil)-4-(2-(5-bromotiofen-2-il)-etoxi)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,95 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,49 (s a, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,81 (dd, 1H), 5,88 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H)

50 **Ejemplo 12:** 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-etoxi)-1H-piridin2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,02 (s, 3H), 3,12 (dt, 2H), 4,09 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,85 (dd, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (t, 1H)

55 **Ejemplo 13:** 1-[3-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,96 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,88 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,84 (dd, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,92 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H)

60 **Ejemplo 14:** 1-[3-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,25 (dt, 2H), 0,57 (dt, 2H), 1,06-1,19 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,98 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,73 (s a, 1H), 4,14 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,82 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,87-6,95 (m, 3H), 7,10 (t, 1H)

Ejemplo 15: 1-[2-Metil-3-(2-pirrol-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,85 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,51 (t, 3H), 4,14 (t, 4H), 5,05 (s, 2H), 5,84 (dd, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,17 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,65 (m, 3H), 6,90 (m, 3H), 7,10-7,17 (m, 2H)

65 **Ejemplo 16:** Síntesis de 1-[2-Metil-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
 Una mezcla de ácido {2-metil-3-[2-oxo-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-2H-piridin-1-ilmetil]-fenilamino}-acético (50 mg,

0,13°mmol), TBTU (60 mg, 0,19°mmol), pirrolidina (0,02 ml, 0,25°mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,63°mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la solución resultante se evaporó, se extrajo con diclorometano (20ml) y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH, 20;1) para obtener el compuesto del título (41 mg, 71%).

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,88-1,95 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 5H), 3,27 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,83 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,87-6,94 (m, 3H), 7,10 (t, 1H) 7,16 (dd, 1H)

10 **Ejemplos 17 a 19:** El procedimiento del Ejemplo 16 se repitió excepto por el material de partida para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 17: 1-[2-metil-3-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,53-1,74 (m, 6H), 2,07 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,83 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,84-6,96 (m, 3H), 7,10 (t, 1H) 7,16 (dd, 1H)

15 **Ejemplo 18:** 1-{2-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,07 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,45 (d, 4H), 3,28 (t, 2H), 3,48 (d, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,83 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,52 (dd, 2H), 6,88-6,97 (m, 3H), 7,08-7,17 (m, 2H)

20 **Ejemplo 19:** 1-[2-Metil-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etilarnino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,08 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,62-3,79 (m, 6H), 3,90 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,83 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,08-7,18 (m, 2H)

25 **Ejemplos 20 a 51:** El procedimiento del Ejemplo de Referencia 1 se repitió excepto por el material de partida para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 20: 1-(3-Aniino-2-metil-bencil)-4-(2-furan-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,01 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,81 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,29 (d, 1H)

30 **Ejemplo 21:** 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,02 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,96 (d, 1H), 6,06 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,21 (d, 1H)

35 **Ejemplo 22:** 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,01 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,70 (s a, 2H), 4,10 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,84 (dd, 1H), 2,92 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (t, 1H)

40 **Ejemplo 23:** 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-[2-(3-metil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,20 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,93-5,97 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,17-7,20 (m, 3H), 7,40 (s, 1H)

45 **Ejemplo 24:** 1-(3-Amino-2-metil-bencil)-4-(2-benzo[b]tiofen-3-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,00 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 4,31 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,96-6,01 (m, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,14-7,42 (m, 5H), 7,84 (t, 1H)

50 **Ejemplo 25:** 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CD₃OD + unas pocas gotas de CDCl₃, 300 MHz) δ 1,97 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,92-5,97 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H)

55 **Ejemplo 26:** 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,00 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 3,73 (s a, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,82 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,27-7,39 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,77 (d, 1H)

60 **Ejemplo 27:** 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-metil-furan-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,00 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,80-5,86 (m, 2H), 5,94-5,96 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,00 (t, 1H)

Ejemplo 28: 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-etil-furan-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,59 (c, 2H), 3,04 (t, 2H), 3,68 (s a, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,80 (dd, 1H), 5,86 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,00 (t, 1H)

65 **Ejemplo 29:** 1-[3-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,99 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,60 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,06 (s,

2H), 5,83 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,09-7,18 (m, 2H)

Ejemplo 30: 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,01 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 3,70 (s a, 2H), 4,12 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,84 (dd, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 6,91-6,93 (m, 2H), 7,02 (t, 1H)

Ejemplo 31: 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-benzofuran-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,05 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,82 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,51-6,71 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,17-7,28 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H)

Ejemplo 32: 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃ + unas pocas gota de CD₃OD, 300 MHz) δ 1,86 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,82 (dd, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,26 (s, 1H)

Ejemplo 33: 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(4,5-dimetil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,00 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,85 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,1 (d, 1H), 7,01 (t, 1H)

Ejemplo 34: 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-etil-2-tiofen-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,28 (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,78 (c, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,69 (s a, 2H), 4,11 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,84 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,55-6,70 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 7,01 (t, 1H)

Ejemplo 35: 1-(3-amino-2,6-dicloro-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,25 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,30 (s a, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,81 (dd, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,70-6,93 (m, 4H), 7,13-7,16 (m, 2H)

Ejemplo 36: N-{2-metil-3-[2-oxo-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-2H-piridin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 2,02 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,87 (d, 1H), 5,99 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,94-6,96 (m, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,43 (d, 1H)

Ejemplo 37: 1-[2-metil-3-(2-piperidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,59 (s a, 2H), 1,83-1,87 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,90-2,94 (m, 4H), 3,06 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,60 (s a, 1H); 5,03 (s, 2H), 5,86 (dd, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H)

Ejemplo 38: 1-[2-metil-3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,00 (s, 3H), 2,47 (t, 4H), 2,69 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,70 (t, 4H), 4,14 (t, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,83 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,88-6,95 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,15 (t, 1H)

Ejemplo 39: 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(4-bromo-2-tiofen-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,99 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,69 (s a, 2H), 4,10 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,83 (dd, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H)

Ejemplo 40: 1-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,15 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,85-5,90 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,15-6,16 (m, 2H), 6,60-6,72 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,18 (d, 1H)

Ejemplo 41: 1-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,26 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,89-5,92 (m, 4H), 6,78-6,94 (m, 4H), 7,14-7,18 (m, 2H)

Ejemplo 42: 1-[2-metil-3-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,78 (s a, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,55 (s a, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,33 (s a, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,81-5,85 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,09-7,18 (m, 2H)

Ejemplo 43: N-{2-[2-metil-3-[2-oxo-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-2H-piridin-1-ilmetil]-fenilamino]-etil}-acetamida

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,94 (s, 6H), 3,25 (t, 4H), 3,49 (c, 2H), 4,10 (t, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,83-5,89 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,87-6,94 (m, 3H), 7,06 (t, 1H), 7,14 (d, 1H)

Ejemplo 44: 1-[2-metil-3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,03 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,86 (dd, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,64 (s, 1H)

Ejemplo 45: 1-{2-metil-3-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-bencil}-4-(2-etoxitiofen-2-il)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,07 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,86 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,42 (d, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,88-7,11 (m, 4H), 7,16 (dd, 1H), 7,30 (d, 2H), 8,55 (d, 2H)

5 **Ejemplo 46:** 1-{2-metil-3-[(tiazol-4-ilmetil)-amino]-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,04 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,56 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,84 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,88-7,20 (m, 6H), 8,85 (s, 1H)

10 **Ejemplo 47:** 1-[3-(4-metoxi-benciloxi)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,15 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,16 (t, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,88 (dd, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,90-6,96 (m, 6H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,35 (d, 2H)

15 **Ejemplo 48:** 1-{3-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-2-metil-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,98 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,85-5,95 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,14 a 7,19 (m, 2H)

20 **Ejemplo 49:** 1-(3-hidroxi-2-metil-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃ + unas pocas gotas de CD₃OD, 300 MHz) δ 1,96 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,85-5,88 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,76-6,90 (m, 4H), 7,04 (d, 1H)

25 **Ejemplo 50:** 1-{2-metil-3-[(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃ + unas pocas gotas de CD₃OD, 300 MHz) δ 1,57-1,67 (m, 3H), 1,79-1,89 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,98-3,04 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,78-5,81 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,73-6,85 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 7,00 (d, 1H)

30 **Ejemplo 51:** 1-{2-metil-3-[2-(metil-1-pirrolidm-2-il)-etilamino]-bencil}-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,67-1,79 (m, 3H), 1,90-1,98 (m, 6H), 2,24 (c, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,10-3,30 (m, 5H), 4,14 (t, 2H), 4,88 (s a, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,82 (dd, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,08-7,17 (m, 2H)

35 **Ejemplo de Ensayo 1:** Concentración inhibitoria mínima (CIM)

Las actividades antibacterianas de los compuestos sintetizados en los Ejemplos se evaluaron mediante la medición de sus valores de CIM para las cepas patrón. Específicamente, el valor de CIM se midió mediante la realización de los siguientes etapas: diluir un compuesto de ensayo de acuerdo con un método de dilución con factor de dilución 2; dispersar la dilución resultante en un caldo de agar Müller-Hinton; inocular 2 ml del cultivo de cepa patrón que tiene una concentración de 10⁷ UFC(unidad formadora de colonias)/ml; e incubar la mezcla durante 20 horas a 37 °C. Los valores de CIM resultantes estaban en el intervalo de 128 a 0,2 µg/ml, preferentemente, de 1 a 0,2 µg/ml. Estos resultados revelan que los compuestos de la presente invención tienen una actividad antibacteriana superior frente a diversas cepas bacterianas infecciosas incluyendo una cepa de MRSA.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre

- 5 4-(4-benciloxi-butoxi)-1-(2,4-dicloro-bencil)-1H-piridin-2-ona;
 4-(5-benciloxi-pentiloxi)-1-(2,4-dicloro-bencil)-1H-piridin-2-ona;
 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(5-morfolin-4-il-pentiloxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(2-tiofen-3-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 10 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(3-pirrol-1-il-propoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 15 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-(5-bromotiofen-2-il)-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[3-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[3-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-(2-pirrol-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 20 1-[2-metil-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-furan-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 25 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(2,4-dicloro-bencil)-4-[2-(3-metil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-benzo[b]tiofen-3-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 30 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-metil-furan-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-etil-furan-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-[3-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 35 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-(2-benzofuran-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(4,5-dimetil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(5-etil-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2,6-dicloro-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 40 N-(2-metil-3-[2-oxo-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-2H-piridin-1-il-metil]-fenil)-acetamida;
 1-[2-metil-3-(2-piperidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-amino-2-metil-bencil)-4-[2-(4-bromo-tiofen-2-il)-etoxi]-1H-piridin-2-ona;
 1-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 45 1-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 N-(2-(2-metil-3-[2-oxo-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-2H-piridin-1-ilmetil]-fenilamino)-etil)-acetamida;
 1-[2-metil-3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 50 1-[2-metil-3-[(tiazol-4-ilmetil)-amino]-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[3-(4-metoxi-benciloxi)-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[3-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-2-metil-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-(3-hidroxi-2-metil-bencil)-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona;
 1-[2-metil-3-[(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona; y
 55 1-[2-metil-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-bencil]-4-(2-tiofen-2-il-etoxi)-1H-piridin-2-ona.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 como principio activo.

60 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que está en forma de una formulación seleccionada entre formulaciones orales, sublinguales, de inhalación, tópicas, rectales y de inyección, y que comprende el compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad de 50 a 5000 mg, preferentemente de 150-3000 mg o de 50-2000 mg.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 o 3, que está presente en forma de

- 65 (i) una forma de dosificación oral seleccionada entre un comprimido, una cápsula, una píldora,
 (ii) un polvo, gránulos o un concentrado para su reconstitución con un disolvente para proporcionar una

- forma de dosificación oral o
- (iii) una formulación de inyección para la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional o intracraneal.

5 5. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento de infecciones bacterianas.

6. Uso de un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento eficaz en el tratamiento de infecciones bacterianas.