

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 472**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 215/227 (2006.01)

C07D 215/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2006 PCT/EP2006/063552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2007 WO07000434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2006 E 06763888 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 1898909**

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

30 Prioridad:

28.06.2005 EP 05105755

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

27.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOUL, ANIL;
ANDRIES, KOENRAAD, JOZEF, LODEWIJK;
GUILLEMONT, JÉROME, EMILE, GEORGES;
MOTTE, MAGALI, MADELEINE, SIMONE y
LANÇOIS, DAVID, FRANCIS, ALAIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 610 472 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como agentes antibacterianos

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

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

15 Las consecuencias de la resistencia a agente antibióticos son graves. Las infecciones causadas por microbios resistentes no logran responder al tratamiento, provocando enfermedad prolongada y mayor riesgo de muerte. Los fracasos en el tratamiento también conducen a periodos más largos de infectividad, que aumentan las cantidades de personas infectadas moviéndose en la comunidad y, por tanto, exponiendo a la población general al riesgo de contraer una infección por cepa resistente.

20 Los hospitales son un componente crítico del problema de resistencia antimicrobiana en todo el mundo. La combinación de pacientes altamente susceptibles, el uso intensivo y prolongado de antimicrobianos, y la infección cruzada han provocado infecciones con patógenos bacterianos altamente resistentes.

25 La automedicación con antimicrobianos es otro factor principal que contribuye a la resistencia. Los antimicrobianos automedicados pueden ser innecesarios, a menudo se dosifican inadecuadamente o pueden no contener las cantidades adecuados de fármaco activo.

30 El cumplimiento de los pacientes con el tratamiento recomendado es otro problema principal. Los pacientes olvidan tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando comienzan a sentirse mejor o pueden ser incapaces de proporcionar un curso completo, creando de ese modo un entorno ideal para que los microbios se adapten en lugar de eliminarlos.

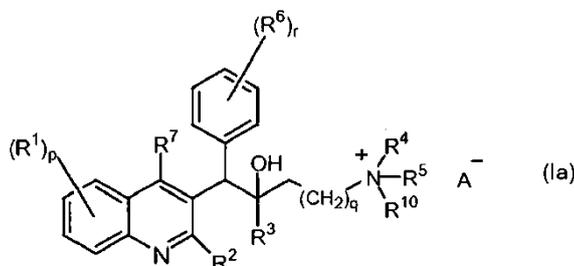
35 A causa de la resistencia emergente a múltiples antibióticos, los médicos se enfrentan a infecciones para las que no existe terapia eficaz. La morbilidad, mortalidad y costes financieros de dichas infecciones imponen una carga creciente a los sistemas de asistencia sanitaria en todo el mundo.

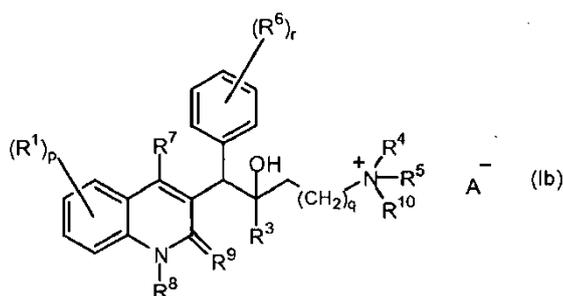
40 Por lo tanto, hay una alta necesidad de nuevos compuestos para tratar infecciones bacterianas, especialmente para el tratamiento de infecciones causadas por cepas resistentes.

45 El documento WO 2004/011436 describe derivados de quinolina sustituidos que tienen actividad contra micobacterias, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. Un compuesto particular de estos derivados de quinolina sustituidos se describe en Science (2005), 307, 223-227.

Ahora se ha descubierto que los derivados de quinolina descritos en el documento WO 2004/011436 también muestran actividad contra bacterias diferentes de micobacterias.

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



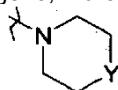


un *N*-óxido del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo don
 A^- es un contraión farmacéuticamente aceptable;

5 R^1 es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono- o di(alquilo)amino o un radical de



fórmula donde Y es CH_2 , O, S, NH o N-alquilo;

10 R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;

q es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 o 4;

R^4 y R^5 cada uno independientemente es hidrógeno, alquilo o bencilo;

15 R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o pirimidinilo;

20 R^6 es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

dos radicales R^6 vecinales puede tomarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$;

r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5;

R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

R^8 es hidrógeno o alquilo,

25 R^9 es oxo; o

R^8 y R^9 juntos forman el radical $-CH=CH-N=$;

R^{10} es alquilo, alquilcarbonilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-carbonilo, Het¹-alquilo o Het¹-carbonilo;

30 alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi u oxo;

35 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquilo, alquiloalquilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, y Ar-carbonilo;

40 Het¹ es un heterociclo monocíclico seleccionado de furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, alquilo y Ar;

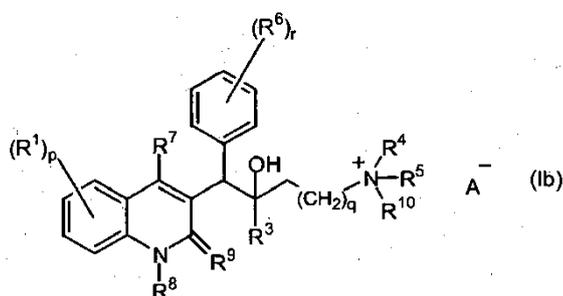
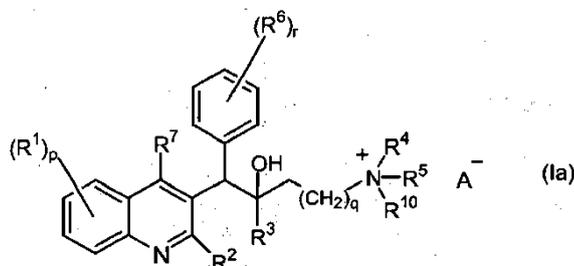
halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo; y

50 haloalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo.

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero, en particular un mamífero de sangre caliente, más en particular un ser humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al mamífero.

5

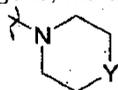
La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



10

un *N*-óxido del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo donde

- 15 A^- es un contraión farmacéuticamente aceptable;
 R^1 es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;
 p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;
 R^2 es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono- o di(alquilo)amino o un radical de



- 20 R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;
 q es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 o 4;
 R^4 y R^5 cada uno independientemente es hidrógeno, alquilo o bencilo;
 R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, pirrolidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, 25 pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o pirimidinilo;
 R^6 es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o
dos radicales R^6 vecinales pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$;
 r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5;
 R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;
 R^8 es hidrógeno o alquilo;
35 R^9 es oxo; o
 R^8 y R^9 juntos forman el radical $-CH=CH-N=$;
 R^{10} es alquilo, alquilcarbonilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-carbonilo, Het¹-alquilo o Het¹-carbonilo;
alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi u oxo;
40 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del

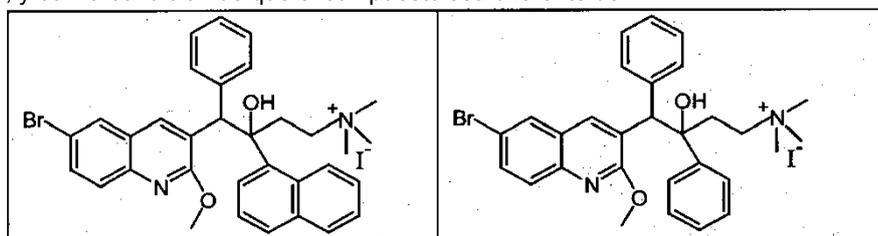
grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, y Ar-carbonilo;

Het¹ es un heterociclo monocíclico seleccionado de furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, alquilo y Ar;

halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo; y

haloalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo; con la condición de que cuando R¹⁰ es alquilo o bencilo, entonces R⁴ y R⁵ sean diferentes de hidrógeno; y con la condición de que el compuesto sea diferente de



un *N*-óxido de los mismos, una forma tautomérica de los mismos o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (la) y (lb) están interrelacionados porque, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la fórmula (lb), con R⁹ igual a oxo es el equivalente tautomérico de un compuesto de acuerdo con la fórmula (la) con R² igual a hidroxilo (tautomería ceto-enol).

En el marco de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi u oxo.

Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo o ciclohexilmetilo, más preferiblemente metilo o etilo. Una realización interesante de alquilo en todas las definiciones usadas anteriormente en este documento o a continuación en este documento es alquilo_{C1-6} que representa un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo, pentilo, hexilo. Un subgrupo preferido de alquilo_{C1-6} es alquilo_{C1-4} que representa un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo.

En el marco de esta solicitud, Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo. Preferiblemente, Ar es naftilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes halo.

En el marco de esta solicitud, Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, hidroxilo, alquilo, alquiloxi y Ar-carbonilo. Preferiblemente, Het es tienilo.

En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo y haloalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical

hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo. Preferiblemente, halo es bromo, flúor o cloro y, preferiblemente, haloalquilo es polihaloalquilo_{C₁₋₆} que se define como alquilo_{C₁₋₆} mono- o polihalosustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo. En caso de que esté unido más de un átomo de halo a un grupo alquilo dentro la definición de haloalquilo o polihaloalquilo_{C₁₋₆}, pueden ser iguales o diferentes.

En la definición de Het, se entiende que incluye todas las posibles formas isoméricas de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

El Ar, Het o Het¹ enumerados en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I) (véase, por ejemplo, R³), como se menciona anteriormente en este documento o a continuación en este documento, pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (Ia) o (Ib) a través de cualquier carbono del anillo o heteroátomo según lo apropiado, si no se especifica de otro modo. Por tanto, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo.

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

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

Los contraiones farmacéuticamente aceptables (A⁻) incluyen cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

Se entiende que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) donde uno o varios átomos terciarios de nitrógeno están oxidados en el llamado *N*-óxido.

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

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos o formas tautoméricas pueden contener uno o más centro de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isoméricas.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) y algunos de los compuestos intermedios tienen, invariablemente, al menos dos centros estereogénicos en su estructura que pueden conducir a al menos 4 estructuras estereoquímicamente diferentes.

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", como se usa anteriormente en este documento o a continuación en este documento, define todas las posibles formas estereoisoméricas que los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), y sus *N*-óxidos, sales de adición o derivados fisiológicamente funcionales pueden poseer. Salvo que se mencione o indique de otro modo, la denominación química de los compuestos se refiere a la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, contiendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que abarcan dobles enlaces pueden tener una estereoquímica *E* (*entgegen*) o *Z* (*zusammen*) en dicho doble enlace. Los términos *cis*, *trans*, *R*, *S*, *E* y *Z* son bien conocidos para los expertos en la materia.

Obviamente se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) estén abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Siguiendo las convenciones de nomenclatura CAS, cuando están presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida en una molécula, se asigna un descriptor *R* o *S* (basado en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos [*R*^{*},*R*^{*}] o [*R*^{*},*S*^{*}], donde *R*^{*} siempre se

especifica como el centro de referencia y $[R^*,R^*]$ indica centros con la misma quiralidad y $[R^*,S^*]$ indica centros de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral de numeración más baja en la molécula tiene una configuración *S* y el segundo centro es *R*, el estereodescriptor se especificaría como *S*- $[R^*,S^*]$. Si se usan " α " y " β ": la posición del sustituyente de mayor prioridad en el mismo átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillo que tiene el número de anillo más bajo, está siempre arbitrariamente en la posición " α " del plano medio determinado por el sistema de anillo. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillo respecto a la posición del sustituyente de mayor prioridad sobre el átomo de referencia se denomina " α ", si está sobre el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillo, o " β ", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillo.

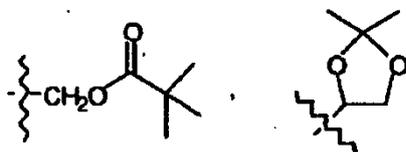
Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir, asociada con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente menos del 2% y mucho más preferiblemente menos del 1% del otro u otros isómeros. Por tanto, cuando se especifica un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, como (α S, β R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (α R, β S).

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden convertirse en las correspondientes formas de sales diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas posteriormente se separan, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por compuestos alcalinos. Una mera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden obtenerse también de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción suceda de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Se entiende que las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) comprenden aquellos compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) donde, por ejemplo, un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enol).

Los compuestos derivados (habitualmente llamados "profármacos") de compuestos farmacológicamente activos pueden degradarse *in vivo* para producir los compuestos. Los profármacos son habitualmente (pero no siempre) de menor potencia en el receptor diana que los compuestos en los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen que su administración sea difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser escasamente soluble solamente, puede transportarse escasamente a través del epitelio de la mucosa o puede tener una semivida en plasma indeseablemente corta. Puede encontrarse un análisis adicional sobre profármacos en Stella, V. J. et al., "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pág. 112-176, y *Drugs*, 1985, 29, pág. 455-473.

Las formas de profármaco de compuestos farmacológicamente activos generalmente serán las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, las formas estereoquímicamente isoméricas, las formas tautoméricas y las formas de *N*-óxido, que tienen un grupo ácido que se esterifica o amida. Se incluyen en dichos grupos ácidos esterificados grupos de la fórmula $-\text{COOR}^x$, donde R^x es un alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:

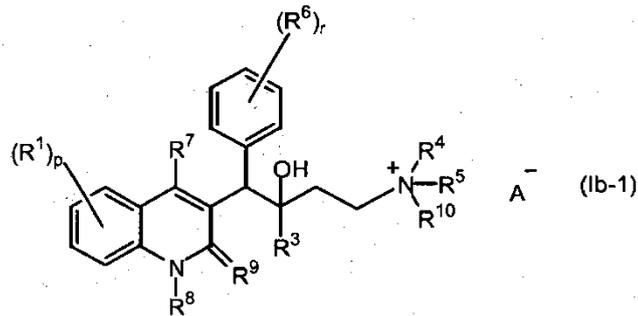
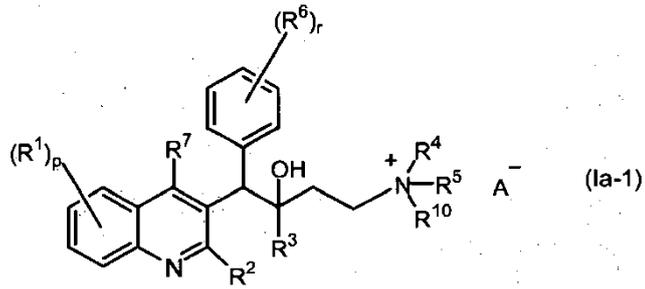


Los grupos amidados incluyen grupos de fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, donde R^y es H, alquilo C_{1-6} , fenilo o bencilo y R^z es -OH, H, alquilo C_{1-6} , fenilo o bencilo.

Los compuestos de acuerdo con la invención que tienen un grupo amino pueden derivatizarse con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con cinética de primer orden en solución acuosa.

Cada vez que se use en este documento, se entiende que la expresión "compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)" también incluye sus formas de *N*-óxido, sus formas tautoméricas o sus formas estereoquímicamente isoméricas. Son de especial interés aquellos compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) que son estereoquímicamente puros.

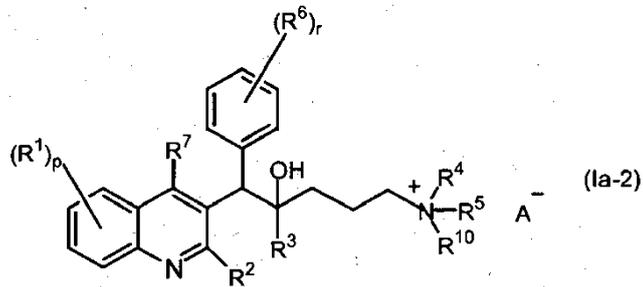
Una primera realización interesante de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia-1) o (Ib-1)



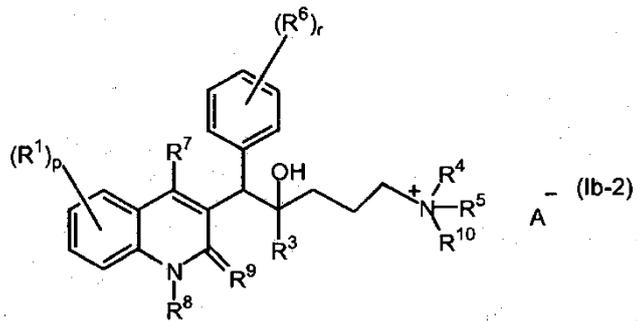
5

un *N*-óxido del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

Una segunda realización interesante de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia-2) o (Ib-2)



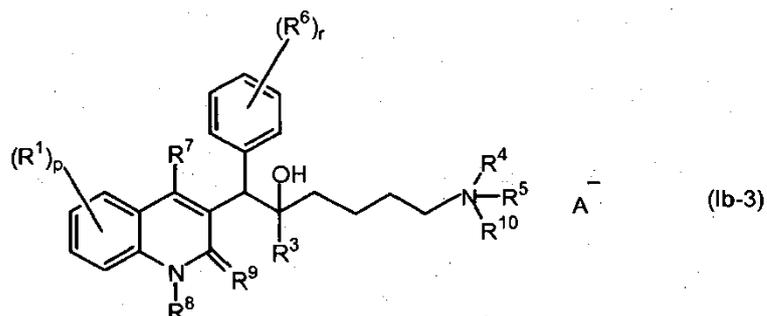
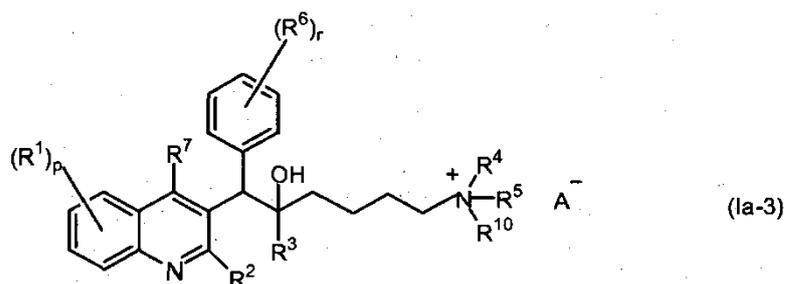
10



15

un *N*-óxido del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

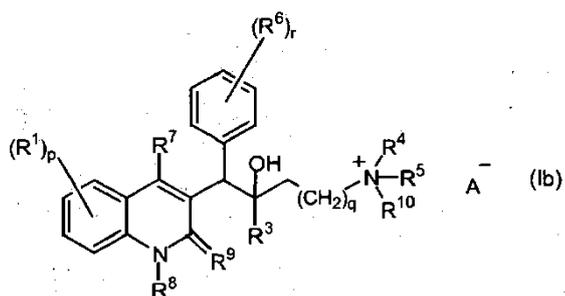
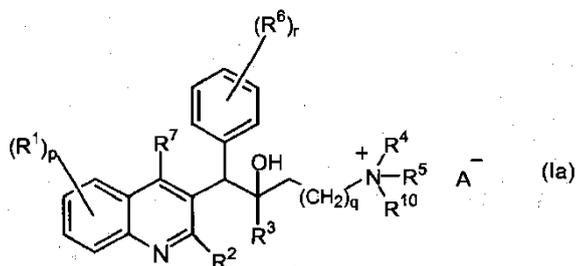
Una tercera realización interesante de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia-3) o (Ib-3)



5 un *N*-óxido del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

Una cuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (la) o (lb) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante, donde el compuesto

10



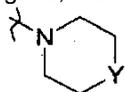
15 un *N*-óxido del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo donde

A⁻ es un contraión farmacéuticamente aceptable;

R¹ es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

20 p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

R² es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiltio, mono- o di(alquilo)amino o un radical de



fórmula donde Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo;

R³ es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;

q es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 o 4;

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

R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o pirimidinilo;

R⁶ es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

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

r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 o 5;

R⁷ es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

R⁹ es oxo;

R¹⁰ es alquilo, alquilcarbonilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-carbonilo, Het¹-alquilo o Het¹-carbonilo;

alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi u oxo;

Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, y Ar-carbonilo;

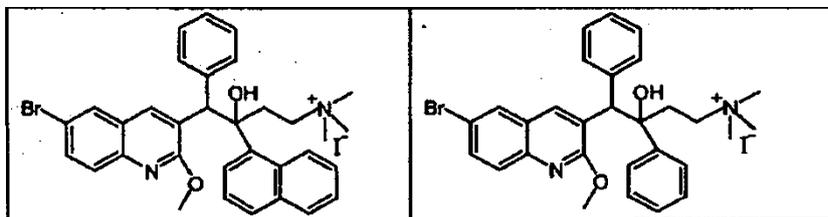
Het¹ es un heterociclo monocíclico seleccionado de furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, alquilo y Ar;

halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo; y

haloalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo;

opcionalmente con la condición de que cuando R¹⁰ es alquilo o bencilo, entonces R⁴ y R⁵ sean diferentes de hidrógeno; y

opcionalmente con la condición de que el compuesto sea diferente de



un N-óxido de los mismos, una forma tautomérica de los mismos o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

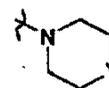
Una quinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante, donde

A es yoduro;

R¹ es hidrógeno, halo, ciano, Ar, Het, alquilo, y alquiloxi;

p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4; en particular 1 o 2;

R² es hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, alquiloxialquiloxi, alquiltio o un radical de fórmula



donde Y es O;

- R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo o Het;
 q es un número entero igual a cero, 1, 2 o 3;
 R^4 y R^5 cada uno independientemente es hidrógeno, alquilo o bencilo;
 R^6 es hidrógeno, halo o alquilo; o
 5 dos radicales R^6 vecinales pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
 r es un número entero igual a 1;
 R^7 es hidrógeno;
 R^8 es hidrógeno o alquilo;
 R^9 es oxo; o
 10 R^8 y R^9 juntos forman el radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}-$;
 R^{10} es alquilo, en particular alquilo C_{1-4} ;
 alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; donde cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo;
 15 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo y tetrahidronaftilo, cada homociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, haloalquilo, ciano, alquiloxi y morfolinilo;
 20 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, furanilo, tienilo, piridinilo y pirimidinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes alquilo o Ar-carbonilo; y
 halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro y bromo.

25 Una sexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde R^1 es hidrógeno, halo, Ar, alquilo o alquiloxi; preferiblemente, R^1 es halo; más preferiblemente, R^1 es bromo.

30 Una séptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde p es igual a 1; preferiblemente donde p es igual a 1 y R^1 es diferente de hidrógeno. Preferiblemente, el sustituyente R^1 está colocado en la posición 5, 6 o 7 del anillo de quinolina, más preferiblemente en la posición 6.

35 Una octava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde R^2 es hidrógeno, alquiloxi o alquiltio; preferiblemente, R^2 es alquiloxi, en particular alquiloxi C_{1-4} , más en particular metiloxi; o alquiltio, en particular alquiltio C_{1-4} , más en particular metiltio; más preferiblemente, R^2 es alquiloxi, en particular alquiloxi C_{1-4} , más en particular metiloxi.

40 Una novena realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde R^3 es Het, Ar o Ar-alquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo ese sustituyente preferiblemente un halo o haloalquilo, siendo mucho más preferiblemente un halo; preferiblemente, R^3 es Ar o Ar-alquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, siendo ese sustituyente preferiblemente un halo o haloalquilo, siendo mucho más preferiblemente un halo; más preferiblemente, R^3 es naftilo, fenilo, naftilalquilo C_{1-4} o fenilalquilo C_{1-4} , cada uno opcionalmente sustituido con halo, preferiblemente 3-fluoro; más preferiblemente, R^3 es naftilo, fenilo o fenilalquilo C_{1-4} ; preferiblemente, R^3 es naftilo, fenilo o feniletilo.

50 Una décima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde q es igual a 1, 2 o 3; preferiblemente, q es igual a 3.

55 Una decimoprimerá realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde R^4 y R^5 cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo, en particular hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; preferiblemente alquilo C_{1-4} ; mucho más preferiblemente metilo o etilo.

60 Una decimosegunda realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o pirimidinilo; preferiblemente R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de piperidinilo, morfolinilo o

piperazinilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con alquilo o Ar-alquilo; o R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de imidazolilo o piperidinilo.

5 Una decimotercera realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde R⁶ es hidrógeno, alquilo o halo; preferiblemente, R⁶ es hidrógeno o halo; más preferiblemente, R⁶ es hidrógeno.

10 Una decimocuarta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde r es 1 o 2; preferiblemente r es 1.

15 Una decimoquinta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde R⁷ es hidrógeno o metilo; preferiblemente R⁷ es hidrógeno.

Una decimosexta realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde, para compuestos de acuerdo con la fórmula (Ib) solamente, R⁸ es alquilo, preferiblemente metilo, y R⁹ es oxígeno.

20 Una decimoséptima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde R¹⁰ es alquilo; preferiblemente alquiloC₁₋₆; más preferiblemente alquiloC₁₋₄.

25 Una decimoctava realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde A⁻ es cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato; preferiblemente cloruro, bromuro o yoduro, más preferiblemente yoduro.

30 Una decimonovena realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia).

35 Una vigésima realización interesante se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante donde una o más, preferiblemente todas, las siguientes definiciones son aplicables:

R¹ es halo, en particular bromo;

p = 1;

R² es alquiloxi, en particular alquiloxiC₁₋₄, más en particular metoxi; o alquiltio, en particular alquiltioC₁₋₄, más en particular metiltio;

40 R³ es naftilo; fenilo; feniletilo o Het, en particular tienilo;

q = 1, 2 o 3;

R⁴ y R⁵ cada uno independientemente es alquilo, en particular alquiloC₁₋₄; o R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de imidazolilo o piperidinilo;

R⁶ es hidrógeno o halo;

45 r es igual a 1;

R⁷ es hidrógeno;

R¹⁰ es alquilo, en particular alquiloC₁₋₆, más en particular alquiloC₁₋₄.

50 Una vigesimoprimera realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una bacteria gram-positiva y/o una gram-negativa.

55 Una vigesimosegunda realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una bacteria gram-positiva.

Una vigesimotercera realización interesante es el uso de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una bacteria gram-negativa.

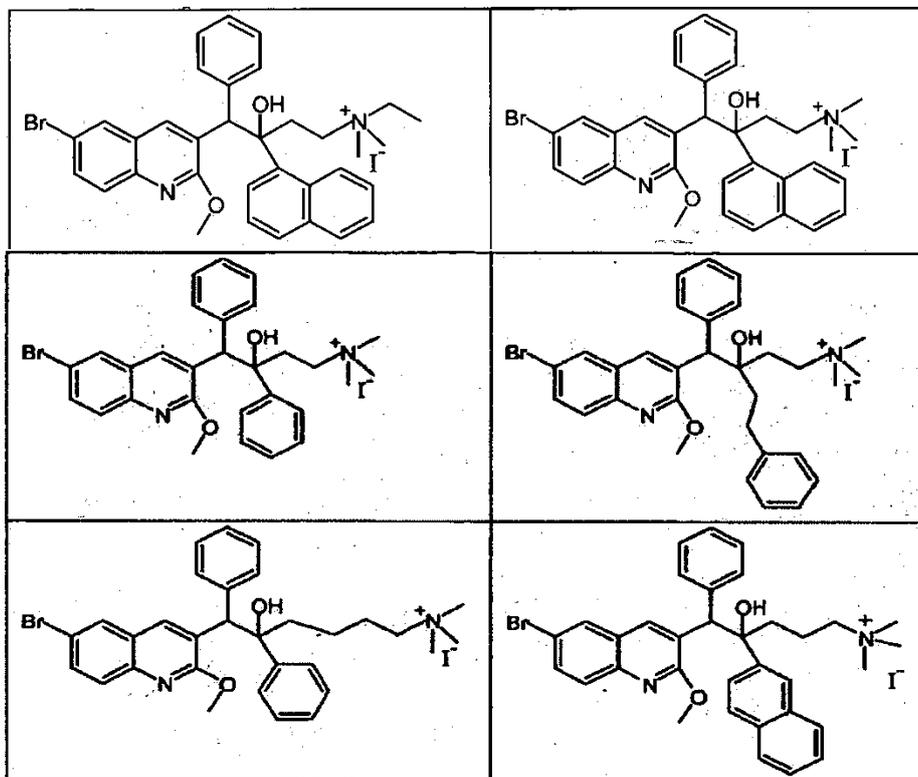
60 Una vigesimocuarta realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana donde el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene una IC₉₀ < 15 µl/ml contra al menos una bacteria, en particular una bacteria gram-positiva, preferiblemente una IC₉₀ < 10 µl/ml, más preferiblemente una IC₉₀ < 5 µl/ml; determinándose el valor de IC₉₀ como se describe a continuación en este documento.

65

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) o cualquier subgrupo de la misma como se menciona anteriormente en este documento como realización interesante, el término "alquilo" representa alquilo_{C1-6}, más preferiblemente alquilo_{C1-4}.

5

Los compuestos preferidos se seleccionan de los siguientes:



10

un N-óxido de los mismos o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

Los compuestos espacialmente preferidos se seleccionan del compuesto 121, 102, 103, 10, A, E, K y R (véanse las tablas a continuación en este documento), un N-óxido de los mismos, una forma tautomérica de los mismos o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

15

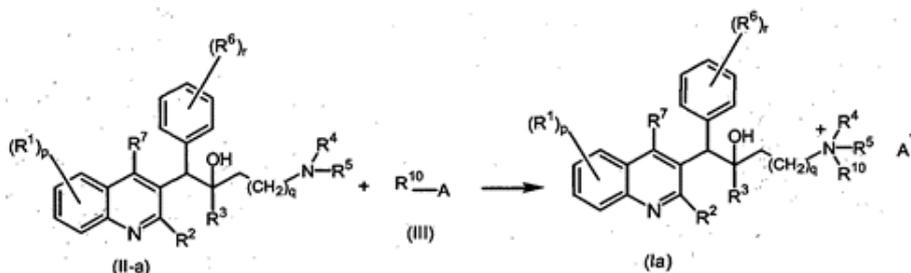
La presente invención también se refiere a los compuestos A a C y E a U, un N-óxido de los mismos o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en particular a los compuestos A, E, K y R o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

20

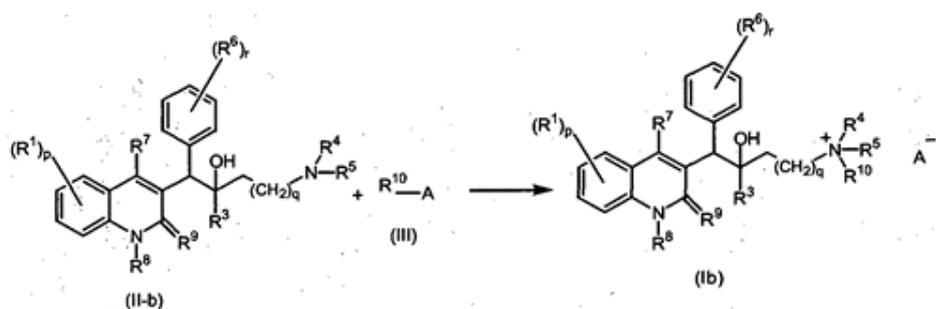
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 2004/011436. En general, los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse por una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida para los expertos en la materia.

25

En particular, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II-a) respectivamente (II-b) con un intermedio de fórmula (III) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetona.



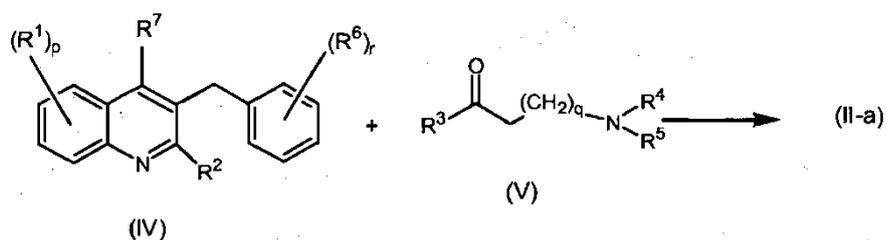
30



Los intermedios de acuerdo con la fórmula (II-a) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) con un compuesto intermedio de fórmula (V) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (1):

5

Esquema 1



usando *n*BuLi en una mezcla de diisopropilamina y tetrahidrofurano, donde todas las variables se definen como en la fórmula (Ia). La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura que varía entre -20 y -70°C.

10

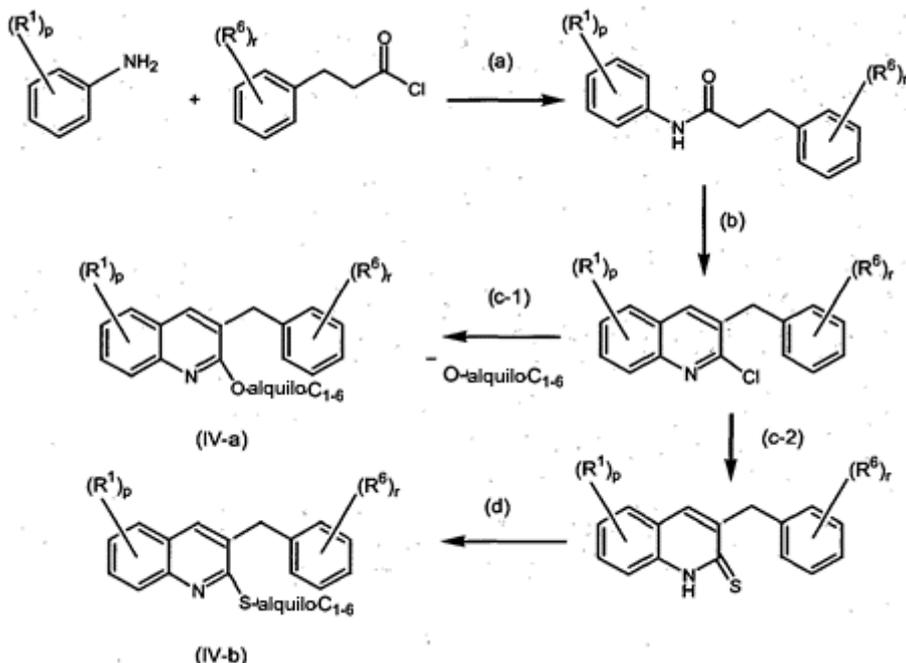
El mismo procedimiento de reacción puede usarse para sintetizar intermedios de fórmula (II-b).

15

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de fórmula (IV) y (V) son compuestos que están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales de reacción generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (IV-a) o (IV-b) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (2):

20

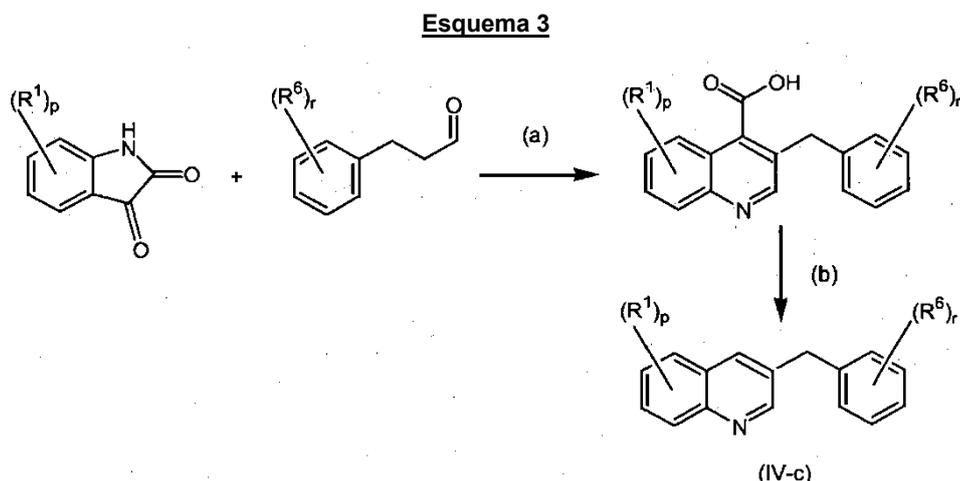
Esquema 2



donde todas las variables se definen como en la fórmula (Ia). El esquema de reacción (2) comprende la etapa (a) en

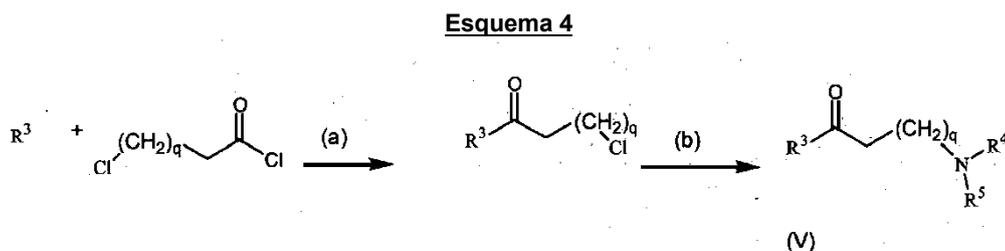
que una anilina apropiadamente sustituida se hace reaccionar con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-fenilpropionilo, cloruro de 3-fluorobenzenopropionilo o cloruro de *p*-clorobenzenopropionilo, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente adecuado inerte a la reacción, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura que varía entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una siguiente etapa (b), el aducto obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con cloruro de fosforilo (POCl₃) en presencia de *N,N*-dimetilformamida (formilación de Vilsmeier-Haack seguida de ciclación). La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura que varía entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una siguiente etapa (c-1), un grupo R² específico, donde R² es, por ejemplo, un radical alquiloC₁₋₆ se introduce haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) con un O-alquiloC₁₋₆ en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo HO-alquiloC₁₋₆. El compuesto intermedio obtenido en la etapa (b) también puede convertirse en un compuesto intermedio donde R² es, por ejemplo, un radical alquilioC₁₋₆ por reacción con S=C(NH₂)₂ en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol (etapa (c-2)) seguido de reacción con alquiloC₁₋₆-I en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K₂CO₃ y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-propanona.

Los compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (IV-c) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (3), donde en una primera etapa (a) una indolo-2,3-diona opcionalmente sustituida se hace reaccionar con un 3-fenilpropionaldehído opcionalmente sustituido en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico (reacción de Pfitzinger), después de lo cual el compuesto de ácido carboxílico se descarboxila en una siguiente etapa (b) a alta temperatura en presencia de un disolvente adecuado inerte a la reacción, tal como éter difenílico.



Es evidente que en las reacciones anteriores y en las siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si fuera necesario, purificarse adicionalmente de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es adicionalmente evidente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica, pueden aislarse de su mezcla por técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa. Típicamente, los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden separarse en sus formas isoméricas.

Los compuestos intermedios de fórmula (V) son compuestos que están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales de reacción generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (V) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (4):



El esquema de reacción (4) comprende la etapa (a) en que R³, en particular un Ar apropiadamente sustituido, más en particular un fenilo apropiadamente sustituido, se hace reaccionar por reacción de Friedel-Craft con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-cloropropionilo o cloruro de 4-clorobutirilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como, por ejemplo, AlCl₃, FeCl₃, SnCl₄, TiCl₄ o ZnCl₂ y un disolvente adecuado inerte a la reacción, tal

como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura que varía entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una siguiente etapa (b), un grupo amino ($-NR^4R^5$) se introduce haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (a) con una amina primaria o secundaria (HNR^4R^5).

En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse como patógenos gram-positivos o gram-negativos. Los compuestos antibióticos con actividad contra patógenos tanto gram-positivos como gram-negativos se considera generalmente que tienen un amplio espectro de actividad. Los compuestos de la presente invención se consideran activos contra patógenos bacterianos gram-positivos y/o gram-negativos. En particular, los presentes compuestos son activos contra al menos una bacteria gram-positiva, preferiblemente contra varias bacterias gram-positivas, más preferiblemente contra una o más bacterias gram-positivas y/o una o más bacterias gram-negativas.

Los presentes compuestos tienen actividad bactericida o bacteriostática.

Ejemplos de bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas incluyen estafilococos, por ejemplo *S. aureus*; enterococos, por ejemplo *E. faecalis*; estreptococos, por ejemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; bacilos, por ejemplo, *Bacillus subtilis*; *Listeria*, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, por ejemplo, *H. influenzae*; *Moraxella*, por ejemplo, *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*; y *Escherichia*, por ejemplo *E. coli*. Los patógenos gram-positivos, por ejemplo, estafilococos, enterococos y estreptococos son particularmente importantes a causa del desarrollo de cepas resistentes que son difíciles de tratar y también difíciles de erradicar de, por ejemplo, un entorno hospitalario una vez establecidos. Ejemplos de dichas cepas son *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos negativos a coagulasa resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistente.

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

Los compuestos de la presente invención son especialmente activos contra *Staphylococcus aureus*, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente tal como, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), y *Streptococcus pneumoniae*, en particular contra *Staphylococcus aureus*.

En particular, los compuestos de la presente invención son activos sobre aquellas bacterias cuya viabilidad depende del funcionamiento apropiado de la ATP sintasa F1F0. Sin limitarse a teoría alguna, se muestra que la actividad de los presentes compuestos recae en la inhibición de la ATP sintasa F1F0, en particular la inhibición del complejo F0 de la ATP sintasa F1F0, más en particular la inhibición de la subunidad c del complejo F0 de la ATP sintasa F1F0, lo que conduce a la eliminación de las bacterias por reducción de los niveles celulares de ATP de las bacterias.

Cada vez que se usa anteriormente en este documento o a continuación en este documento, que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana, se entiende que los compuestos pueden tratar una infección con una o más cepas bacterianas.

Cada vez que se usa anteriormente en este documento o a continuación en este documento, que la infección bacteriana es diferente de una infección micobacteriana, se entiende que la infección bacteriana es diferente de una infección con una o más cepas micobacterianas.

La dosificación exacta y frecuencia de administración de los presentes compuestos depende del compuesto particular de fórmula (Ia) o (Ib) usado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, género, dieta, tiempo de administración y estado físico general del paciente particular, el modo de administración, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido para los expertos en la materia. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

El compuesto de la presente invención puede administrarse en una forma farmacéuticamente aceptable opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos y composiciones que comprenden los compuestos pueden administrarse por vías tales como vía tópica, local o sistémica. La aplicación sistémica incluye cualquier método de introducción del compuesto en los tejidos del cuerpo, por ejemplo, administración intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, rectal y oral. La dosificación específica de antibacteriano a administrarse, así como la duración del tratamiento, puede ajustarse según lo necesario.

Las infecciones bacterianas que pueden tratarse por los presentes compuestos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, las encías y la mucosa, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de los huesos y las articulaciones, infecciones de la piel y la estructura de la piel, endocarditis bacteriana,

quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer, o pacientes con trasplante de órganos.

5 Dado el hecho de que los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son activos contra infecciones bacterianas, los presentes compuestos pueden combinarse con otros agentes antibacterianos para combatir de forma eficaz infecciones bacterianas.

10 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes con la condición de que el uno o más agentes antibacterianos diferentes sean diferentes de agentes antimicobacterianos.

15 La presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes con la condición de que el uno o más agentes antibacterianos diferentes sean diferentes de agentes antimicobacterianos, para su uso como una medicina.

20 Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes con la condición de que el uno o más agentes antibacterianos diferentes sean diferentes de agentes antimicobacterianos, también está comprendida por la presente invención.

25 La presente invención también se refiere al uso de una combinación o composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para el tratamiento de una infección bacteriana o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana.

30 La presente composición farmacéutica puede tener diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones habitualmente empleadas para fármacos de administración sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de los compuestos particulares, opcionalmente en forma de sal de adición, como ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho vehículo una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma monodosis adecuada, en particular, para administración por vía oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma oral de dosificación, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcohol en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. A causa de su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas orales monodosis más ventajosas en cuyo caso se emplean, obviamente, vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida.

45 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá del 0,05 al 99% en peso, más preferiblemente del 0,1 al 70% en peso de los ingredientes activos y del 1 al 99,95% en peso, más preferiblemente del 30 al 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en la composición total.

50 La relación ponderal del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y (b) el otro u otros agentes antibacterianos cuando se dan como una combinación puede determinarse por los expertos en la materia. Dicha relación y la dosificación exacta y frecuencia de administración depende del compuesto particular de fórmula (Ia) o (Ib) y el otro u otros agentes antibacterianos usados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, género, dieta, tiempo de administración y estado físico general del paciente particular, el modo de administración, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido para los expertos en la materia. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

60 Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) y el uno o más agentes antibacterianos diferentes pueden combinarse en una única preparación o pueden formularse en preparaciones diferentes de modo que puedan administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente. Por tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes con la condición de que el uno o más agentes antibacterianos diferentes sean diferentes de agentes antimicobacterianos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el

tratamiento de una infección bacteriana.

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma monodosis por la facilidad de administración y la uniformidad de dosificación. Forma monodosis, como se usa en este documento, se refiere a unidades físicamente concretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Ejemplos de dichas formas monodosis son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y múltiples segregados de los mismos. La dosificación diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad bacteriana indicada.

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

Antibióticos específicos que pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) son, por ejemplo, bencilpenicilina (potasio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potasio), feneticilina de potasio, propicilina, carbenicilina (disodio, fenilsodio, indanilsodio), sulbenicilina, ticarcilina de disodio, meticilina de sodio, oxacilina de sodio, cloxacilina de sodio, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina de sodio, amoxicilina, ciclacilina, hecetilina, sulbactam de sodio, clorhidrato de talampicilina, clorhidrato de bacampicilina, pivmecillinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxil, cefradina, cefroxadina, cefapirina de sodio, cefalotina de sodio, cefacetil de sodio, cefsulodina de sodio, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona de sodio, cefamandol, clorhidrato de vefotiam, cefazolina de sodio, ceftizoxima de sodio, cefotaxima de sodio, clorhidrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona de sodio, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetano, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, clorhidrato de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, clorhidrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomomicina, dihidroestreptomomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, clorhidrato de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, kasugamicina, polioxina, blasticidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, kitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanosulfonato de sodio, enramicina, mikamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, palmitato clorhidrato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, sicanina.

Parte experimental

De algunos compuestos, la configuración estereoquímica absoluta del átomo o átomos de carbono estereogénicos en los mismos no se determinó de forma experimental. En esos casos, la forma estereoquímicamente isomérica que se aisló primero se denominó como "A" y la segunda como "B", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isoméricas "A" y "B" pueden caracterizarse de forma inequívoca por los expertos en la materia, usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

En caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisoméricas, pueden separarse adicionalmente, mediante lo cual las primeras fracciones respectivas aisladas se denominan "A1" respectivamente "B1" y las segundas como "A2" respectivamente "B2", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isoméricas "A1", "A2" y "B1", "B2" pueden caracterizarse de forma inequívoca por los expertos en la materia, usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

Para algunos de los compuestos, las configuraciones estereoquímicas se indican en las estructuras. Las configuraciones son configuraciones relativas que indican que los grupos implicados están localizados en el mismo

plano o el opuesto de la molécula ( = mismo plano;  = plano opuesto).

5 Los presentes compuestos que también se describen en el documento WO 2004/011436 albergan el mismo número de compuesto que en el documento WO 2004/011436. El n.º ej. en las siguientes tablas y en los protocolos de síntesis de este documento a continuación se refieren a los números de Ejemplo del documento WO 2004/011436, que indica el protocolo de acuerdo con el cual se prepararon los compuestos.

10 Se indican compuestos adicionales mediante letras.

Síntesis de compuestos A, B y C

15 Una solución de compuesto 15 del documento WO 2004/011436 (preparado de acuerdo con B7) (0,1 g, 0,18 mmol) y yoduro de etilo (0,02 ml, 0,19 mmol) en acetona (2 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó en éter diisopropílico y acetona. Rendimiento: 0,02 g de compuesto A (diastereoisómero B) (16%, pf = 244°C).

20 El compuesto B (diastereoisómero A) se preparó de acuerdo con el protocolo anterior, pero partiendo de compuesto 14 del documento WO 2004/011436 (preparado de acuerdo con B7). Rendimiento: 71%, pf = 204°C.

25 El compuesto C (diastereoisómero B) se preparó de acuerdo con el protocolo anterior partiendo de compuesto 15 del documento WO 2004/011436 (preparado de acuerdo con B7) y haciendo reaccionar este compuesto 15 con yoduro de butilo. Rendimiento: 50%, pf = 182°C.

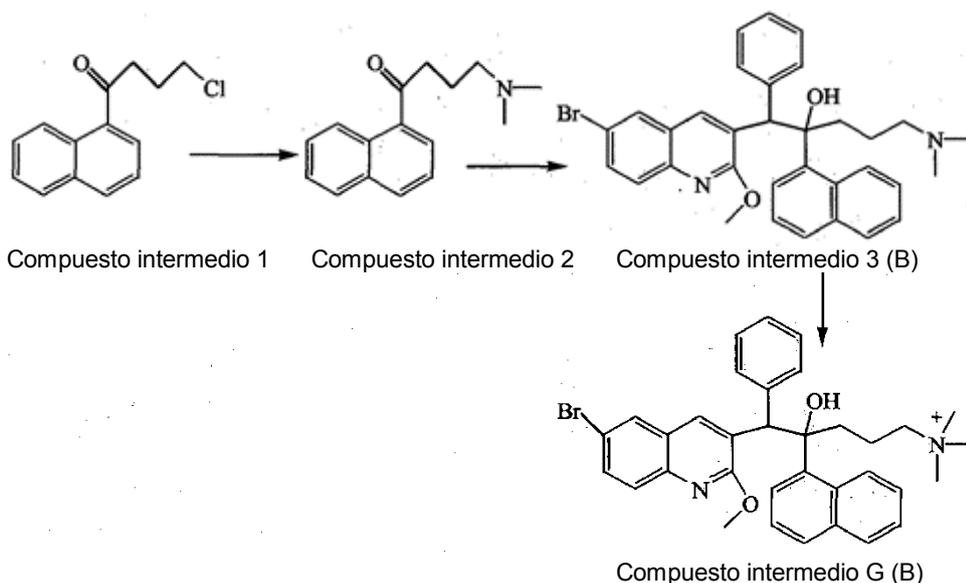
Síntesis de compuestos E y F

30 Una solución de compuesto 95 (0,1 g, 0,187 mmol) del documento WO 2004/011436 (preparado de acuerdo con B1) y yoduro de metilo (0,02 ml, 0,281 mmol) en acetona (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó en éter diisopropílico. Rendimiento: 0,115 g de compuesto E (diastereoisómero A) (91%, pf > 250°C).

35 El compuesto F (diastereoisómero B) se preparó de acuerdo con el protocolo anterior, pero partiendo de compuesto 96 del documento WO 2004/011436 (preparado de acuerdo con B1). Rendimiento: 87%, pf > 250°C.

Síntesis de compuesto G

40 El compuesto G se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



45

Síntesis de compuesto intermedio 1

5 El compuesto intermedio 1 se preparó del mismo modo que el compuesto intermedio 12 del documento WO 2004/011436 (de acuerdo con A8) con cloruro de 4-clorobutirilo. El residuo (70,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt; 70:30; 20-45 µm). Se recogieron dos fracciones (F1 y F2) y el disolvente se evaporó. F1: 45,5 g de compuesto intermedio 1 (rendimiento = 63%).

Síntesis de compuesto intermedio 2

10 Una solución de compuesto intermedio 1 (2 g, 0,0086 mol), clorhidrato de dimetilamina (1,4 g, 0,0172 mol) y carbonato potásico (2,4 g, 0,0174 mol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 80°C durante 12 horas. El disolvente se evaporó y el residuo (2,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 93/7/0,5; 20-45 µm) produciendo 1 g de compuesto intermedio 2 como un aceite (rendimiento = 49%).

Síntesis de compuesto intermedio 3

15 Se añadió lentamente nBuLi 1,6 M (3,3 ml, 0,0024 mol) a -20°C bajo un flujo de N₂ a una solución de diisopropilamina (0,33 ml, 0,0024 mol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos, después se enfrió a -70°C. Se añadió lentamente una solución de compuesto intermedio 3 del documento WO 2004/011436 (preparado de acuerdo con A3) (0,6 g, 0,0018 mol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h 30 min. Se añadió lentamente una solución del presente compuesto intermedio 2 (0,54 g, 0,0022 mol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas, se hidrolizó a -30°C con agua en hielo, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (5,3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 99/1/0,1; 20-45 µm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Las fracciones se cristalizaron por separado en éter diisopropílico y éter dietílico produciendo 0,04 g de diastereoisómero A (4%) y 0,04 g del presente compuesto intermedio 3 (diastereoisómero B) (4%).

Síntesis de compuesto G

30 Una solución de compuesto intermedio 3 (0,04 g, 0,07 mmol) y yoduro de metilo (0,01 ml, 0,14 mmol) en acetona (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó en éter diisopropílico y acetona produciendo 0,047 g de compuesto G (diastereoisómero B) (93%).

Síntesis de compuestos H e I

35 Una solución de compuesto 197 del documento WO 2004/01146 (0,15 g, 0,257 mmol) (preparado de acuerdo con B7) y yoduro de metilo (0,02 ml, 0,257 mmol) en acetona (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó en éter dietílico produciendo 0,154 g de compuesto I (diastereoisómero A) (83%, pf = 188°C).

45 El compuesto H (diastereoisómero B) se preparó de acuerdo con el protocolo anterior, pero partiendo de compuesto 191 del documento WO 2004/011436 (preparado de acuerdo con B7). Rendimiento: 0,154 g de compuesto H (75%, pf = 172°C).

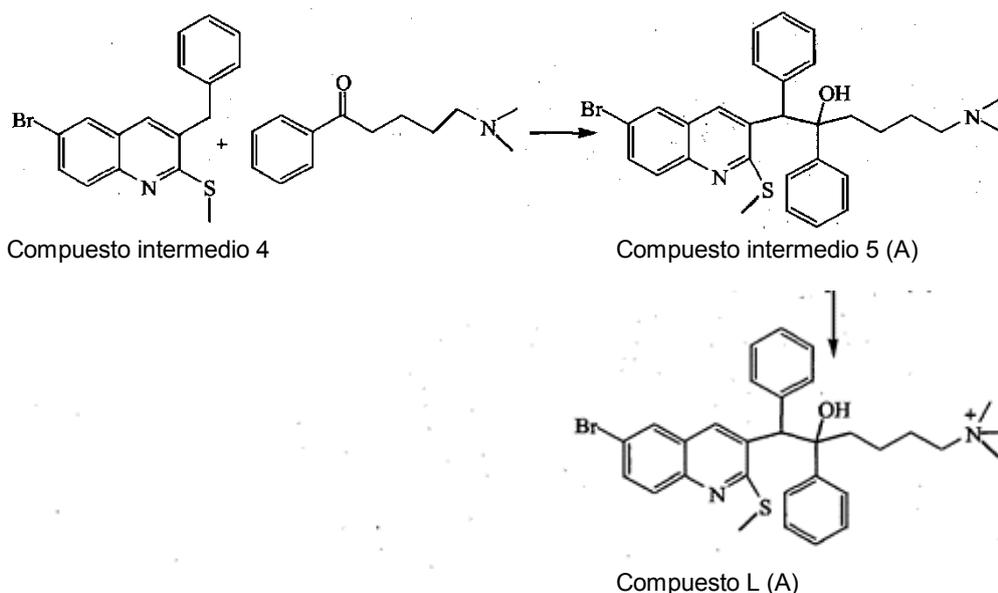
Síntesis de compuestos K y J

50 Una solución de compuesto 66 del documento WO 2004/011436 (0,10 g, 0,187 mmol) (preparado de acuerdo con B1) y yoduro de metilo (0,018 ml, 0,281 mmol) en acetona (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con acetona y se secó a 70°C produciendo 0,08 g de compuesto J (diastereoisómero B) (53%, pf = 175°C).

55 El compuesto K (diastereoisómero A) se preparó de acuerdo con el protocolo anterior, pero partiendo de compuesto 65 del documento WO 2004/011436 (preparado de acuerdo con B1). Rendimiento: 64% de compuesto K (245°C).

Síntesis de compuesto L

60 El compuesto L se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema

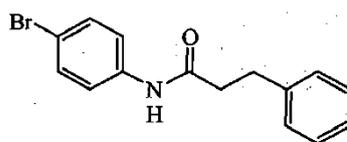


5

Síntesis de compuesto intermedio 4

a) Preparación de compuesto intermedio 4a

10

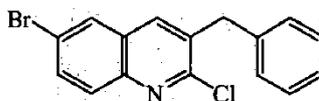


Se añadió gota a gota cloruro bencenopropanoilo (0,488 mol) a temperatura ambiente a una solución de 4-bromobencenammina (0,407 mol) en Et₃N (70 ml) y CH₂Cl₂ (700 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y NH₄OH concentrado, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El residuo (119,67 g) se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 107,67 g de compuesto intermedio 4a.

15

b) Preparación de compuesto intermedio 4b

20

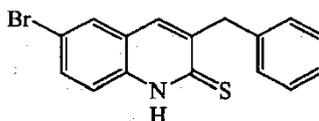


La reacción se realizó dos veces. Se añadió gota a gota POCl₃ (1,225 mol) a 10°C a *N,N*-dimetilformamida (0,525 mol). Después se añadió el compuesto intermedio 4a (0,175 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a 80°C, se vertió en hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 77,62 g (67%) de compuesto intermedio 4b.

25

c) Preparación de compuesto intermedio 4c

30

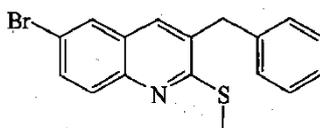


Una mezcla de compuesto intermedio 4b (0,045 mol) y tiourea (0,05 mol) en etanol (150 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 8 horas y después se llevó a temperatura ambiente. Se añadió una solución de KOH (0,068 mol) en agua (15 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora y se vertió en hielo. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con H₂O y se secó. Rendimiento: 11 g (74%) de compuesto intermedio 4c.

35

d) Preparación de compuesto intermedio 4

40

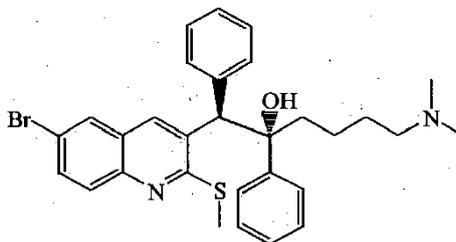


Se añadió lentamente CH_3I (0,037 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de compuesto intermedio 4c (0,033 mol) y K_2CO_3 (0,037 mol) en 2-propanona (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 11,2 g. Parte de esta fracción (2 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se retiró por filtración y se secó. Rendimiento: 1,45 g (70%) de compuesto intermedio 4.

Síntesis de compuesto intermedio 5

10

Preparación de compuesto intermedio 5



Se añadió gota a gota $n\text{BuLi}$ 1,6 M en hexano (0,0035 mol) a -20°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0035 mol) en tetrahidrofurano (7 ml) bajo un flujo de N_2 . La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos, después se enfrió hasta -70°C . Se añadió una solución de compuesto intermedio 4 (0,003 mol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora. Se añadió una solución de 5-(dimetilamino)-1-fenil-1-pentanona (J.Am.Chem.Soc. 1972, 94(11), 3877-3883) (0,0035 mol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas. Se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,3; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. El residuo 1 se cristalizó en éter diisopropílico. El precipitado se retiró por filtración y se secó. Rendimiento: (2%) de compuesto intermedio 5 (diastereoisómero A).

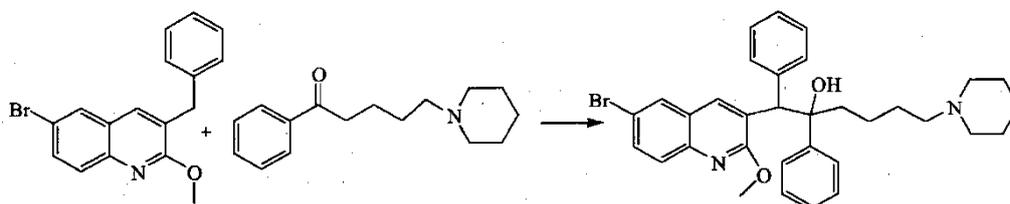
25

Síntesis de compuesto L

Una solución de compuesto intermedio 5 (0,27 g, 0,49 mmol) y yoduro de metilo (0,046 ml, 0,74 mmol) en acetona (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se recogió en éter diisopropílico/ CH_2Cl_2 , el precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó a 70°C produciendo 0,17 g de compuesto L (diastereoisómero A) (51%, $\text{pf} = 233^\circ\text{C}$).

30

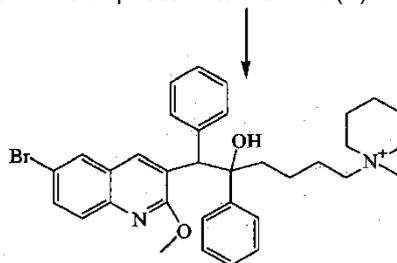
Síntesis de compuesto U



35

Compuesto intermedio del documento WO 2004/011436

Compuesto intermedio 6 (A)



Compuesto U (A)

Síntesis de compuesto intermedio 6

5 Se añadió lentamente *n*BuLi 1,6 M (1,15 ml, 1,83 mmol) a -20°C bajo un flujo de N₂ a una solución de diisopropilamina (0,256 ml, 1,83 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos, después se enfrió a -70°C. Se añadió lentamente una solución de compuesto intermedio 3 del documento WO 2004/011436 (0,5 g, 1,52 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora. Se añadió lentamente una solución de 1-fenil-5-(1-piperidinil)-1-pentanona (0,45 g, 1,83 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1,5 horas, se hidrolizó a -70°C con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (0,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 97/3/0,1; kromasil 10 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. La primera fracción de producto produjo compuesto intermedio 6 (A). Rendimiento: 0,085 g de compuesto intermedio 6 (diastereoisómero A) (10%, pf = 129°C). La segunda fracción de producto se cristalizó en éter diisopropílico para dar diastereoisómero B (rendimiento = 6%, pf = 166°C).

Síntesis de compuesto U

20 Una solución de compuesto intermedio 6 (A) (0,020 g, 0,035 mmol) y yoduro de metilo (0,0032 ml, 0,052 mmol) en acetona (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a 60°C. Rendimiento: 0,014 g de compuesto U (diastereoisómero A) (55%, pf = 170°C).

Síntesis de compuestos R y S

25 Una solución de compuesto 126 del documento WO 2004/011436 (0,2 g, 0,3 mmol) y yoduro de metilo (0,0558 g, 0,3 mmol) en acetona (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y después se cristalizó en éter diisopropílico y acetona. Rendimiento: 0,147 g de compuesto R (B) (95%, pf = 224°C).

30 El compuesto S (diastereoisómero A) se preparó de acuerdo con el protocolo anterior, pero partiendo de compuesto 125 del documento WO 2004/011436. Rendimiento: 0,069 g de compuesto S (65%, pf = 214°C).

Síntesis de compuestos M, N, O, P, Q y T

35 El compuesto M (A) se preparó de acuerdo con el protocolo del compuesto R, pero partiendo de compuesto 24 del documento WO 2004/011436. Rendimiento: 0,025 g de compuesto M (A) (43%).

40 El compuesto N (B) se preparó de acuerdo con el protocolo del compuesto R, pero partiendo de compuesto 37 del documento WO 2004/011436. Rendimiento: 0,048 g de compuesto N (B) (85%). El compuesto O (B) se preparó de acuerdo con el protocolo del compuesto R, pero partiendo de compuesto 39 del documento WO 2004/011436. Rendimiento: 0,043 g de compuesto O (B) (75%).

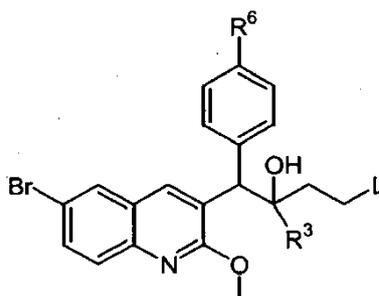
45 El compuesto P (B) se preparó de acuerdo con el protocolo del compuesto, pero partiendo de compuesto 50 del documento WO 2004/011436. Rendimiento: 0,032 g de compuesto P (B) (56%).

El compuesto Q (A) se preparó de acuerdo con el protocolo del compuesto R, pero partiendo de compuesto 45 del documento WO 2004/011436. Rendimiento: 0,149 g de compuesto Q (A) (91%).

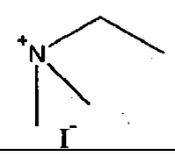
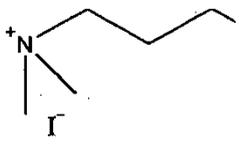
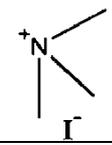
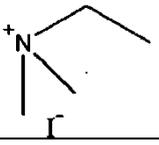
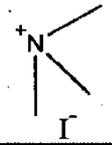
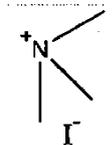
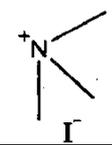
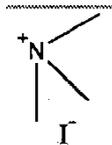
50 El compuesto T (A) se preparó de acuerdo con el protocolo del compuesto R, pero partiendo de compuesto 32 del documento WO 2004/011436. Rendimiento: 0,038 g de compuesto T (A) (66%).

Las tablas 1 y 2 enumeran compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) de acuerdo con la presente invención.

Tabla 1:



N.º comp.	N.º ej.	R ⁶	R ³	L	Estereoquímica y puntos de fusión
-----------	---------	----------------	----------------	---	-----------------------------------

A		H	1-naftilo		(B); 244°C
C		H	1-naftilo		(B); 182°C
121	B5	H	1-naftilo		(A1); 210°C
B		H	1-naftilo		(A); 204°C
103	B5	H	1-naftilo		(B); > 250°C
E		H	fenilCH ₂ -CH ₂ -		(A); > 250°C
F		H	fenilCH ₂ -CH ₂ -		(B); > 250°C
102	B5	H	1-naftilo		(A2); 210°C
57	B5	H	fenilo		(A); 244°C
10	B5	H	fenilo		(B); 198°C

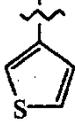
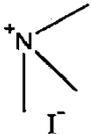
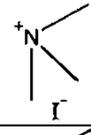
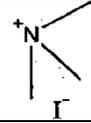
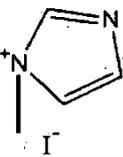
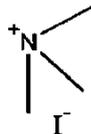
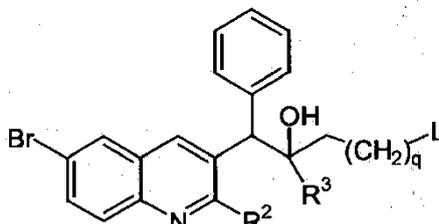
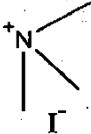
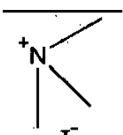
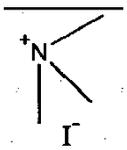
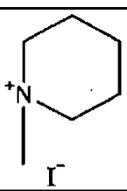
M		H			(A); 268°C
N		Cl	fenilo		(B); 255°C
O		H	3-fluorofenilo		(B); 184°C
P		H	fenilo		(B); 246°C
Q		H	2-naftilo		(A)

Tabla 2:



N.º comp.	R ²	R ³	q	L	Estereoquímica y puntos de fusión
G	OCH ₃	1-naftilo	2		(B)
H	OCH ₃	2-naftilo	3		(B); 172°C
K	OCH ₃	fenilo	3		(A); 245°C
J	OCH ₃	fenilo	3		(B); 175°C

I	OCH ₃	2-naftilo	3		(A); 188°C
L	SCH ₃	fenilo	3		(A); 233°C
R	OCH ₃	2-naftilo	2		(B); 224°C
S	OCH ₃	2-naftilo	2		(A); 214°C
T	SCH ₃	fenilo	1		(A); 266°C
U	OCH ₃	fenilo	3		(A); 170°C

Métodos analíticos

Método general

5 El gradiente de HPLC se suministró por un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que consiste en una bomba cuaternaria con desgasificador, un tomamuestras automático, y un detector DAD. El flujo desde la columna se separó al detector MS. Los detectores MS se configuraron con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1 de LCMS

15 Además del procedimiento general: Se realizó análisis LCMS (ionización por electronebulización en modo positivo y también negativo (pulsado) explorando de 100 a 1000 amu) en una columna Sunfire C18 (Waters, Milford, MA; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 0,8 ml/minuto. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% de acetato amónico 6,5 mM + 30% de acetonitrilo +35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 100% de A durante 1 minuto hasta 100% de B en 4 minutos, 100% de B a un caudal de 1,2 ml/minuto durante 4 minutos hasta 100% de A a 0,8 ml/minuto en 3 minutos, y se reequilibra con 20 100% de A durante 1,5 minutos.

La masa del compuesto G (sin contraión) se registró con el método 1 de LCMS (espectrometría de masas por cromatografía líquida). El pico precursor (MH⁺) es 583.

Método 2 de LCMS

Además del procedimiento general: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna Kromasil C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato amónico 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; fase móvil C: 0,2% de ácido fórmico + 99,8% de agua ultrapura) para ejecutar

una condición de gradiente de 30% de A, 40% de B y 30% de C (mantenido durante 1 minuto) hasta 100% de B en 4 minutos, 100% de B durante 5 minutos y se reequilibra con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 5 µl.

- 5 El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 900 en 0,8 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,08 segundos.

La masa del compuesto Q (sin contraión) se registró con el método 2 de LCMS (espectrometría de masas por cromatografía líquida). El pico precursor (MH+) es 569. El tiempo de retención (R_t) es 6,20.

10

Ejemplos farmacológicos

Preparación de suspensiones bacterianas para ensayo de susceptibilidad:

- 15 Las bacterias usadas en este estudio se cultivaron durante una noche en matraces que contenían 100 ml de caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson - n.º cat. 275730) en agua desionizada estéril, con agitación, a 37°C. Las soluciones madre (0,5 ml/tubo) se almacenaron a -70°C hasta su uso. Las titulaciones de las bacterias se realizaron en placas de microtitulación y se determinaron las unidades formadoras de colonias (CFU). En general, se usó un nivel de inóculo de aproximadamente 100 CFU para el ensayo de susceptibilidad.

20

Ensayo de susceptibilidad antibacteriana: determinación de IC_{90}

Ensayo en placa de microtitulación

- 25 Se cargaron placas de microtitulación de plástico de 96 pocillos, estériles, de fondo plano con 180 µl de agua desionizada estéril, suplementada con BSA al 0,25%. Posteriormente, se añadieron soluciones madre (7,8 x concentración de ensayo final) de los compuestos en volúmenes de 45 µl en la columna 2. Se hicieron diluciones en serie de factor cinco (45 µl en 180 µl) directamente en las placas de microtitulación desde la columna 2 hasta alcanzar la columna 11. Se incluyeron muestras de control no tratadas con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo en cada placa de microtitulación. Dependiendo del tipo de bacterias, se añadieron aproximadamente 10 de 60 CFU por pocillo del inóculo de bacterias (100 TCID₅₀), en un volumen de 100 µl en medio de caldo Mueller-Hinton 2,8 x, a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen del medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en la fila A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 24 horas en una atmósfera normal (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, un día después de la inoculación, se cuantificó el crecimiento bacteriano de forma fluorométrica. Por lo tanto, se añadió resazurina (0,6 mg/ml) en un volumen de 20 µl a todos los pocillos 3 horas después de la inoculación, y las placas se volvieron a incubar durante una noche. Un cambio en el color de azul a rosa indicaba el crecimiento de bacterias. La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por ordenador (Cytofluor Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. El % de inhibición del crecimiento conseguido por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos convencionales. La IC_{90} (expresada en µg/ml) se definió como la concentración inhibitoria del 90% para el crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

40

Método de dilución en agar

- 45 Los valores de MIC₉₉ (la concentración mínima para obtener el 99% de inhibición del crecimiento bacteriano) pueden determinarse realizando el método convencional de dilución en agar de acuerdo con las normas NCCLS* donde los medios usados incluyen agar Mueller-Hinton.

*Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: normas aprobadas - sexta edición

50

Ensayos de eliminación en el tiempo

- La actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos puede determinarse en un ensayo de eliminación en el tiempo usando el método de microdilución en caldo*. En un ensayo de eliminación en el tiempo sobre *Staphylococcus aureus* y *S. aureus* resistente a metilina (MRSA), el inóculo de partida de *S. aureus* y MRSA es 10⁶ CFU/ml en caldo Mueller Hinton. Los compuestos antibacterianos se usan a la concentración de 0,1 a 10 veces la MIC (es decir, IC_{90} determinada en ensayo de placa de microtitulación). Los pocillos que no reciben agente antibacteriano constituyen el control de crecimiento de cultivo. Las placas que contienen el microorganismo y los compuestos de ensayo se incuban a 37°C. Después de 0, 4, 24, y 48 h de incubación, las muestras se retiran para la determinación de los recuentos viables por dilución en serie (10⁻¹ a 10⁻⁶) en PBS estéril y la siembra (200 µl) en agar Mueller Hinton. Las placas se incuban a 37°C durante 24 h y se determina la cantidad de colonias. Las curvas de eliminación pueden construirse representando el log₁₀CFU por ml frente al tiempo. Un efecto bactericida se define habitualmente como la disminución 3-log₁₀ en la cantidad de CFU por ml en comparación con el inóculo no tratado. El efecto remanente potencial de los fármacos se elimina por diluciones en serie y contando las colonias a la dilución más alta usada para la siembra en placa. No se observa efecto remanente a la dilución de 10⁻² usada para la siembra en placa. Esto produce un límite de detección de 5 x 10² CFU/ml o < 2,7 log CFU/ml.

65

*Zurenko, G.E. et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 (1996).

Resultados

5 Se realizó un ensayo de eliminación en el tiempo con compuesto 102 y el fármaco de control ciprofloxacina.

10 El compuesto 102 demostró actividad bactericida sobre *S. aureus*, como el antibiótico de control ciprofloxacina. Se observaron actividades bactericidas a 1 y 10 veces la MIC90 (1 y 10 x MIC es igual a 2,3 y 23 ug/ml para el compuesto 102). A 0,1 veces la MIC, las muestras tratadas seguían al control en el crecimiento.

15 También para MRSA, el compuesto 12 demostró marcada actividad bactericida en comparación con ciprofloxacina para la que estas cepas han desarrollado resistencia. MRSA es resistente no solamente a meticilina, sino también a flouroquinolinas como ciprofloxacina y por tanto no se observó efecto bactericida usando este fármaco. Sobre MRSA a las 24 horas, el compuesto 12 era principalmente bacteriostático, pero después de 48 horas, mostró marcada reducción en los recuentos viables.

Determinación de los niveles celulares de ATP

20 Para analizar el cambio en la concentración celular total de ATP (usando el kit de bioluminiscencia de ATP, Roche), los ensayos se realizaron cultivando un cultivo de reserva de *S. aureus* (ATCC29213) en 100 ml de matraces Mueller Hinton e incubando en una incubadora de agitación durante 24 h a 37°C (300 rpm). Se mide la OD₄₀₅ nm y se calculan las CFU/ml. Se diluyen los cultivos hasta 1 x 10⁶ CFU/ml (concentración final para la medición de ATP: 1 x 10⁵ CFU/100 µl por pocillo) y se añade compuesto de ensayo a 0,1 hasta 10 veces la MIC (es decir, IC₉₀ determinada en ensayo de placa de microtitulación). Se incuban estos tubos durante 0, 30 y 60 minutos a 300 rpm y 37°C. Se usan 0,6 ml de suspensión bacteriana de los tubos con tapa a presión y se añaden a nuevos tubos Eppendorf de 2 ml. Se añaden 0,6 ml de reactivo de lisis celular (kit de Roche), se agitan con vórtice a velocidad máxima y se incuban durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se enfrían en hielo. Se deja que el luminómetro se caliente hasta 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems con inyector). Se llena una columna (= 6 pocillos) con 100 µl de la misma muestra. Se añaden 100 µl de reactivo luciferasa a cada pocillo usando el sistema inyector. Se mide la luminiscencia durante 1 segundo.

Tabla 3: Valores de IC₉₀ (µg/ml) determinados de acuerdo con el ensayo de placa de microtitulación.

N.º comp.	IC90 (µg/ml)													
	BSU	ECO	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
A	43639	25922	35218	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
B													0,4	
121	2,8	12,4		2,8	2,8	0,5	13,9	2,8	3,5	3,5	3,5	2,2	0,4	2,2
C													0,4	
G													0,4	
H													0,5	
103	2,8	11,1	17,5	2,8	2,8	0,5	13,9	2,8	3,5	2,8	2,8	2,2	2,0	2,2
E													2,1	
F													2,1	
K													2,1	
J													2,1	
102	2,8	13,9		2,8	2,8	2,2	13,9	2,5	3,1	2,5	3,5	2,2	2,8	2,8
I													2,9	
57	2,6			12,9	12,9	2,6		12,9	16,3	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9
10	10,3			12,9	5,8	1,2		10,3	16,3	1,3	5,8	11,5	14,5	8,2
L	2,2		11		2,2	2,2	2,2	0,4	2,2	0,4			2,2	
M									8,34	8,34			1,7	
N			17,55		1,75		9,87		1,75	1,75			1,8	
O					8,53				1,7	1,7			1,9	
P					10,84		10,84		2,16	2,16			2,2	
Q					1,8		4,53		1,8	1,8			1,8	
R			9,27		1,17		2,07		0,46	0,74			0,4	
S					1,85		1,85		0,47	1,85			0,4	
U					1,86		9,33		2,09	1,86			1,9	
T					3,8		8,5		1,7	1,7			1,7	

35 BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 significa *Escherichia coli* (ATCC25922); ECO 35218 significa *Escherichia coli* (ATCC35218); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212

ES 2 610 472 T3

5 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH significa *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) (un aislado clínico de la universidad de Antwerp).

ATCC significa American type tissue culture.

10

carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;

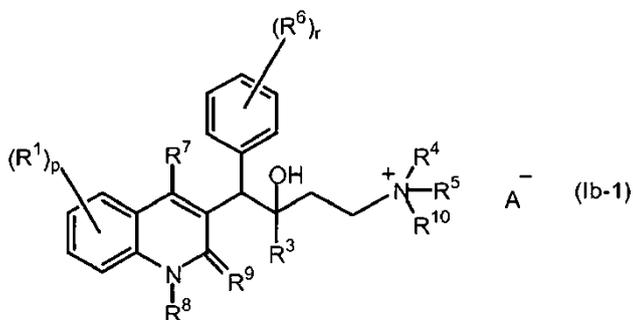
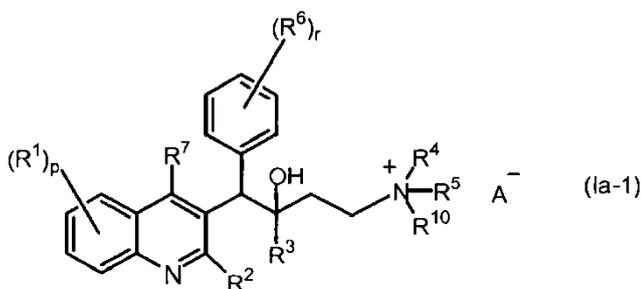
Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de *N*-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, y Ar-carbonilo;

Het¹ es un heterociclo monocíclico seleccionado de furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo de halo, alquilo y Ar;

halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo; y

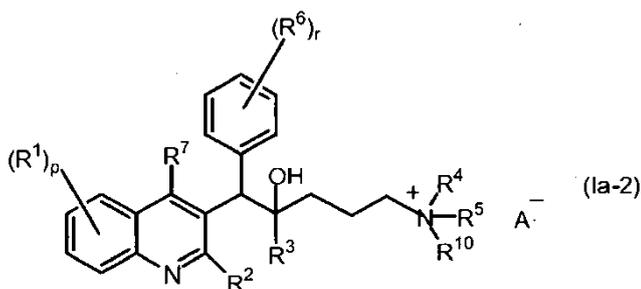
haloalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo.

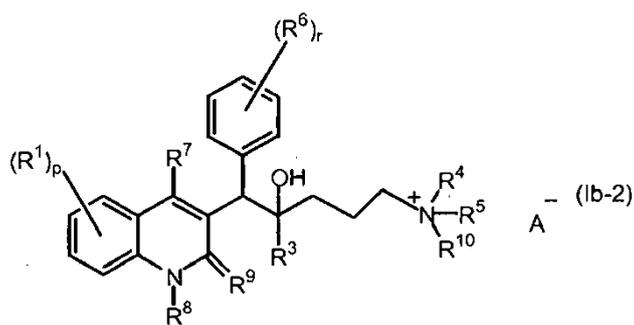
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un compuesto que tiene la siguiente fórmula



un *N*-óxido del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

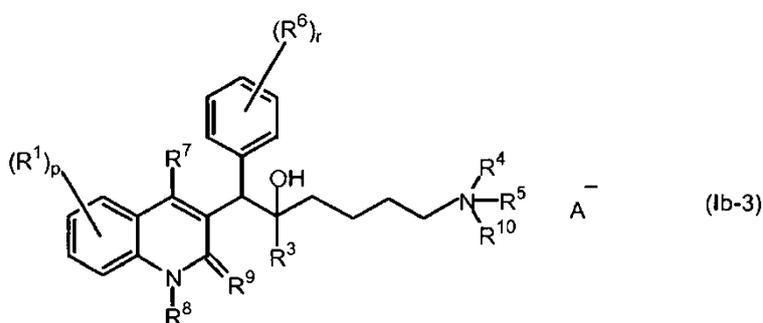
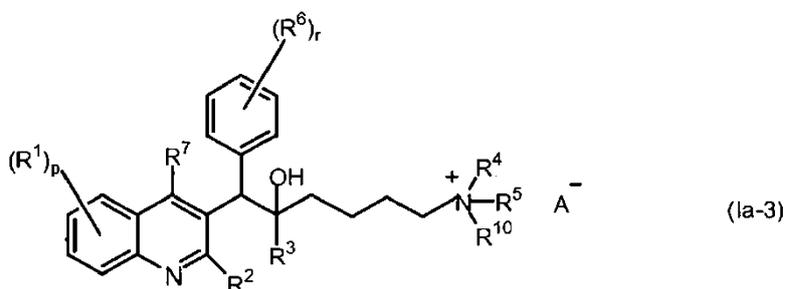
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un compuesto que tiene la siguiente fórmula





un *N*-óxido del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

- 5 4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) es un compuesto que tiene la siguiente fórmula



10 un *N*-óxido del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

- 15 5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es halo.
6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que p es igual a 1.
7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² es alquiloxi o alquiltio.
- 20 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R² es alquiloxiC₁₋₄.
9. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ es Het, Ar o Ar-alquilo.
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R³ es Ar o Ar-alquilo.
- 25 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R³ es tienilo, naftilo, fenilo, naftilalquiloC₁₋₄ o fenilalquiloC₁₋₄.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R³ es naftilo, fenilo o fenilalquiloC₁₋₄.
- 30 13. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁴ y R⁵ son alquiloC₁₋₄ o R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de imidazolilo o piperidinilo.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R⁴ y R⁵ son alquiloC₁₋₄.

15. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁶ es hidrógeno o halo.

16. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que r es igual a 1.

5 17. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁷ es hidrógeno.

18. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹⁰ es alquilo.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R¹⁰ es alquiloC₁₋₆.

10

20. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A⁻ es yoduro.

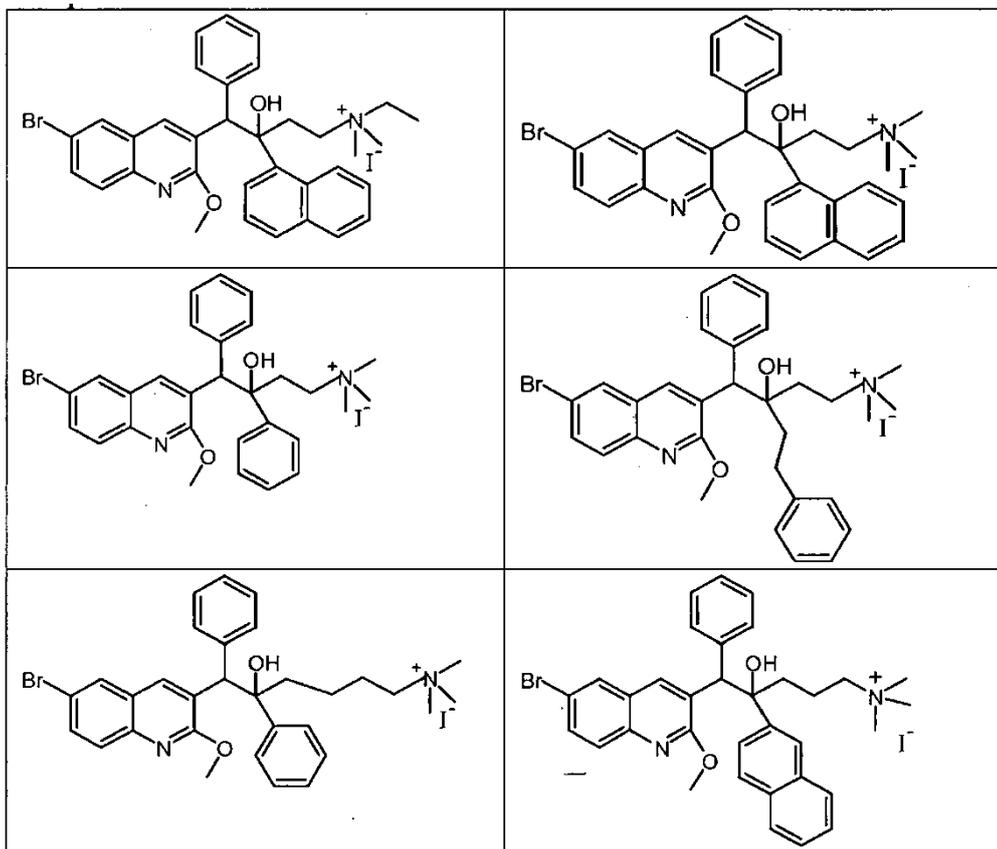
21. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia).

15

22. Uso de un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es halo; p = 1; R² es alquiloxi o alquiltio; R³ es naftilo, fenilo, feniletilo o tienilo; q = 1, 2 o 3; R⁴ y R⁵ son alquiloC₁₋₄ o R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado de imidazolilo o piperidinilo; R⁶ es hidrógeno o halo; r es igual a 1; R⁷ es hidrógeno; R¹⁰ es alquiloC₁₋₆; A⁻ es yoduro.

20

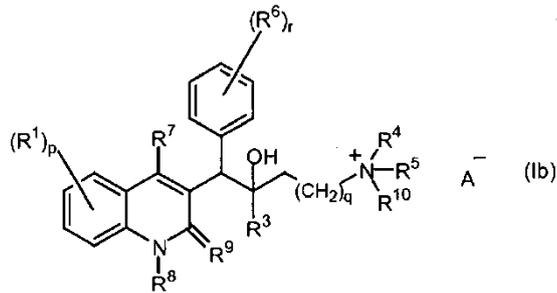
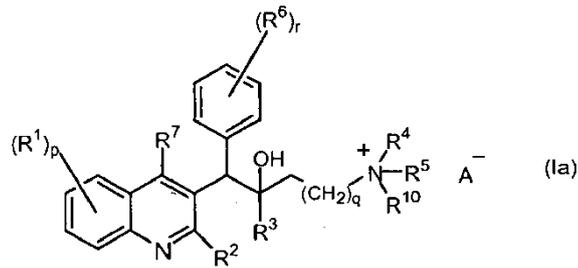
23. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos



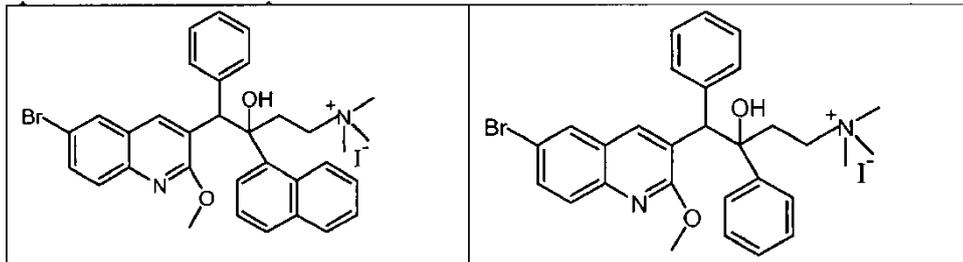
25 un N-óxido de los mismos o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

24. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la infección bacteriana es una infección con una bacteria gram-positiva.

30 25. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)

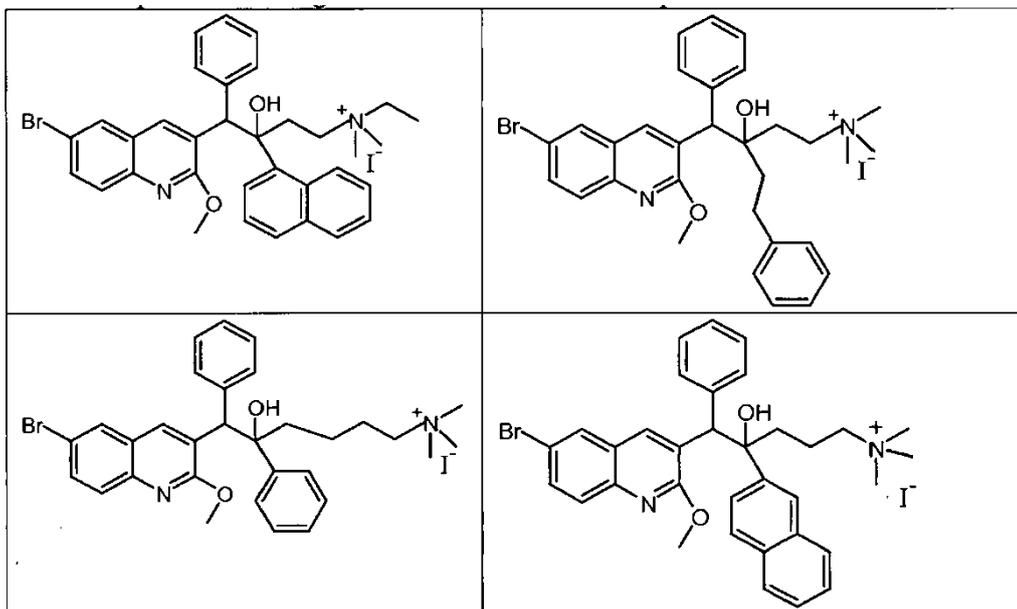


- 5 un *N*-óxido del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que R^1 , p , R^2 , R^3 , q , R^4 , R^5 , R^6 , r , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y A^- se definen como en la reivindicación 1; con la condición de que cuando R^{10} es alquilo o bencilo, entonces R^4 y R^5 sean diferentes de hidrógeno; y con la condición de que el compuesto sea diferente de



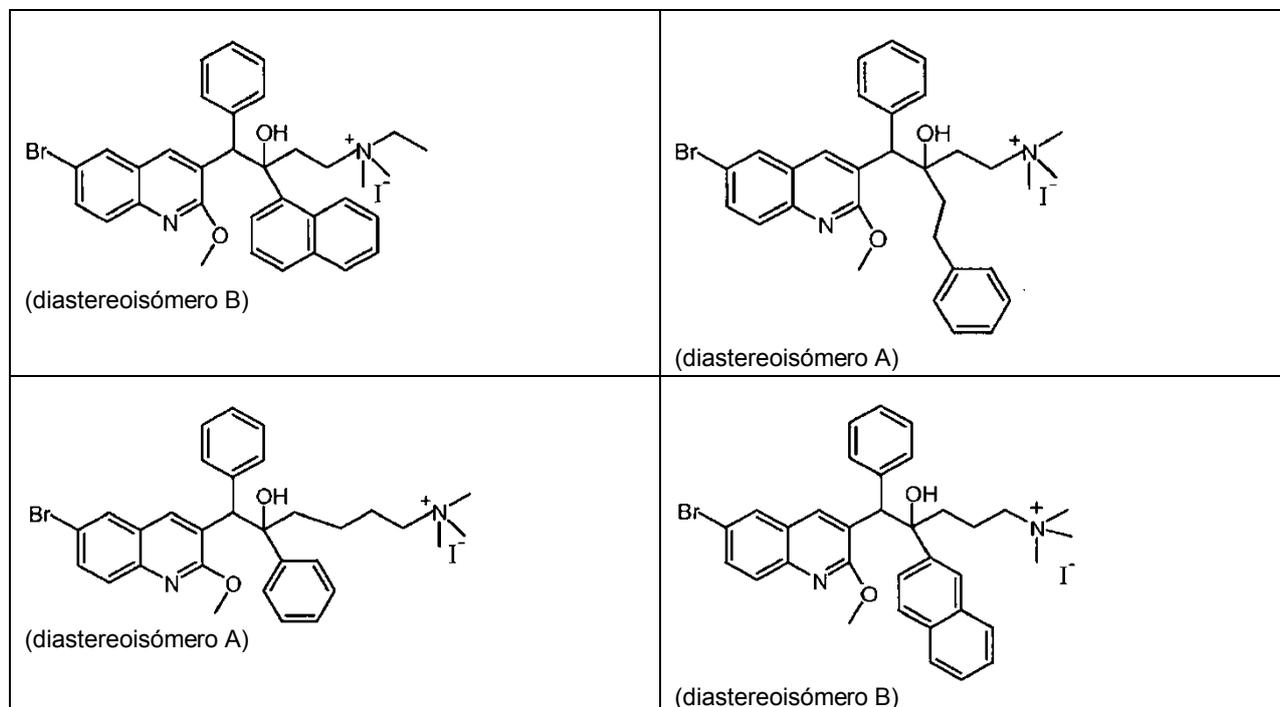
- 10 un *N*-óxido de los mismos, una forma tautomérica de los mismos o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

- 15 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el compuesto se selecciona de:



un N-óxido de los mismos o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el compuesto se selecciona de:



5 o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en el que la forma estereoquímicamente isomérica que se aisló primero se denomina como "A" y la segunda como "B".

10 28. Una combinación de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes con la condición de que el uno o más agentes antibacterianos diferentes sean diferentes de agentes antimicobacterianos, en la que la combinación es para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

15 29. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes con la condición de que el uno o más agentes antibacterianos diferentes sean diferente de agentes antimicobacterianos, en la que la composición es para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

20 30. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

25 31. Un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes con la condición de que el uno o más agentes antibacterianos diferentes sean diferentes de agentes antimicobacterianos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana causada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

30 32. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, combinación de acuerdo con la reivindicación 28, composición de acuerdo con la reivindicación 29, compuesto de acuerdo con la reivindicación 30 o producto de acuerdo con la reivindicación 31, en el que la infección bacteriana es una infección con *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), estafilococos negativos a coagulase resistentes a metilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina o *Enterococcus faecium* multirresistente.

35 33. Uso, combinación, composición, compuesto o producto de acuerdo con la reivindicación 32, en el que la infección bacteriana es una infección con *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*.

40 34. Uso, combinación, composición, compuesto o producto de acuerdo con la reivindicación 33, en el que la infección bacteriana es una infección con *Staphylococcus aureus* (MRSA).