

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 827**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2015 PCT/EP2015/063752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193454**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2015 E 15729510 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3157911**

54 Título: **Nuevas fluoroquinolonas y su uso para tratar infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

18.06.2014 EP 14173040

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

29.06.2020

73 Titular/es:

**SORBONNE UNIVERSITÉ (100.0%)
21, rue de L'École de Médecine
75006 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**AUBRY, ALEXANDRA y
ANQUETIN, GUILLAUME**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 769 827 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

Nuevas fluoroquinolonas y su uso para tratar infecciones bacterianas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de la clase de fluoroquinolona que poseen una unidad estructural piperazina sustituida por una cadena de alquilo larga que incluye sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una infección causada por bacterias.

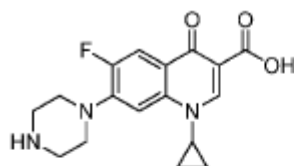
Antecedentes de la invención

10 Las infecciones bacterianas son responsables de enfermedades o síndromes tales como infección del tracto urinario, infección de piel y tejidos blandos, infección de transmisión sexual, tétanos, tifoidea, tuberculosis, cólera, sífilis, neumonía o salmonella. A pesar del alto número y la diversidad de agentes antibacterianos, las infecciones bacterianas son la principal causa de muerte en todo el mundo, especialmente en los países en desarrollo. Además, la aparición continua de bacterias resistentes a los fármacos es preocupante tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo.

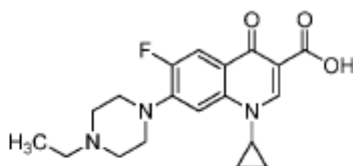
15 La prescripción excesiva de antibióticos parece ser una de las principales razones de la aparición de resistencias. Sin embargo, otros factores tales como el uso de antibióticos en la cría de animales y el creciente número de agentes antibacterianos en los productos de limpieza también son responsables de la aparición de resistencia. Además, incluso sin exposición a antibióticos, las mutaciones de ADN y la adquisición de ADN cromosómico adicional se producen naturalmente en bacterias que pueden generar resistencia.

20 Según su grado de resistencia, las bacterias resistentes a los fármacos se clasifican en tres grupos: multirresistentes (MDR), ampliamente resistentes a los medicamentos (XDR) y panresistencia (PDR) (Magiorakos, A.-P. et al, Clinical Microbiology and Infection, 2012, pp.268-281). De este modo, existe la necesidad de desarrollar antibióticos activos contra las bacterias de tipo salvaje, pero también contra las diferentes clases de bacterias resistentes a los fármacos. Además, cualquier bacteria que sobreviva a la exposición a un antibiótico se replicará y producirá descendencia de resistencia y, de este modo, los antibióticos deben poseer una capacidad máxima de erradicación bacteriana.

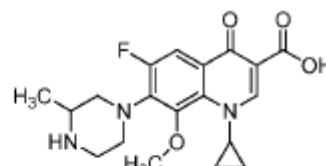
25 Las quinolonas forman una gran clase de antibióticos desarrollados en los años 60 que poseen actividades contra un amplio espectro de bacterias. La adición de un átomo de flúor en el anillo aromático condujo al descubrimiento, en los años 70, de fluoroquinolonas. Estas moléculas poseen propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con las quinolonas, tales como buena absorción oral, buena penetración en el tejido y una duración de actividad relativamente larga. Las fluoroquinolonas tal como la ciprofloxacina (US 4,670,444, EP0049355), enrofloxacin (US 4,670,444, EP0049355), gatifloxacina (US 4,980,470) y moxifloxacina (US 5,607,942) se usan actualmente para tratar diversos tipos de infecciones bacterianas como tratamiento inicial o terapia de segunda línea.



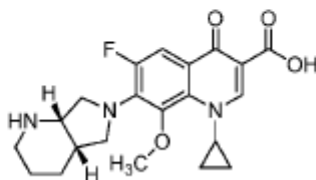
ciprofloxacina



enrofloxacin



gatifloxacina



moxifloxacina

35 El mecanismo de acción de la fluoroquinolona en las bacterias consiste en inhibir la enzima bacteriana ADN girasa necesaria para la replicación del ADN y la resistencia a la fluoroquinolona proviene principalmente de la mutación en la ADN girasa.

Por lo tanto, incluso si las fluoroquinolonas permiten tratar un gran alcance de infecciones bacterianas y poseen buenas propiedades farmacocinéticas, estas moléculas tienen la apariencia de una alta resistencia.

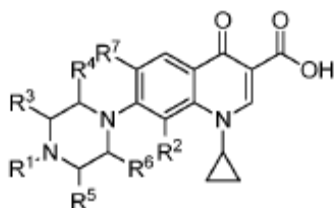
De este modo, existe la necesidad de desarrollar nuevos compuestos activos contra bacterias de tipo salvaje pero también contra bacterias resistentes a los fármacos que son MDR, XDR o PDR. Tales compuestos tienen que ser

capaces de superar los mecanismos de resistencia desarrollados por las bacterias contra los antibióticos usados actualmente y deben poseer una capacidad máxima de erradicación bacteriana mientras exhiben una baja toxicidad.

5 La presente invención se refiere a compuestos de la clase de fluoroquinolonas que poseen una unidad estructural piperazina sustituida por una cadena de alquilo larga. Los compuestos de la invención poseen una actividad bactericida mejorada en comparación con las fluoroquinolonas usadas actualmente contra las bacterias de tipo salvaje pero también contra las bacterias resistentes a los fármacos.

Resumen

Los compuestos de la invención tienen la fórmula general I:



10 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en los que:

- R¹ representa un grupo alquilo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado que comprende de 8 a 16 átomos de carbono,

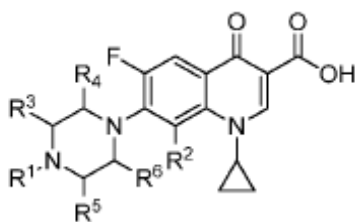
15 - R² representa un sustituyente seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, halo, hidroxilo, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, alcoxi, haloalcoxi o haloalquilo, preferiblemente R² representa un sustituyente seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, cloro, flúor, más preferiblemente R² es hidrógeno o metoxi, incluso más preferiblemente R² es un grupo metoxi,

- R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser idénticos o diferentes y cada uno representa un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, halo, hidroxilo, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, alcoxi, haloalcoxi o haloalquilo, preferiblemente R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son idénticos y representan cada uno un hidrógeno,

20 - R⁷ representa un halo, preferiblemente R⁷ representa un flúor,

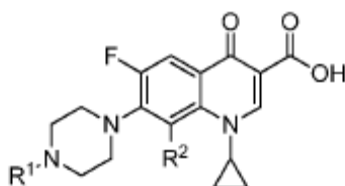
con la condición de que cuando R² sea un hidrógeno y R⁷ sea un flúor, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no sean un grupo metilo.

Según una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula general II correspondiente a la fórmula general I en la que R⁷ es un flúor:



25 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula general III correspondiente a los compuestos de fórmula general II en los que R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son idénticos y representan un átomo de hidrógeno:



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización preferida, los compuestos de la invención se seleccionan en un grupo que comprende el ácido 1-ciclopropil 6-fluoro-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-7-(4-decilpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-tridecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-pentadecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-7-(4-decilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-tridecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-pentadecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Según una realización, la presente invención también se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según una realización, el portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable se selecciona de etanol 5%, glicerina 15%, polietilenglicol 300 50%, polietilenglicol 400 9%, polisorbato 80 0.4%, propilenglicol 68%, 2-hidroxipropil-ciclodextrina 20%, metilcelulosa 0.5% y aceite de maíz. En una realización, el portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable se selecciona de polisorbato 80 0.4% o aceite de maíz.

Según otra realización, la composición farmacéutica o medicamento de la invención comprende además un agente terapéutico y/o ingrediente activo.

Según una realización, el compuesto, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención son útiles en el tratamiento de una infección bacteriana.

Según otra realización, el compuesto, composición farmacéutica o medicamento de la invención son útiles en el tratamiento de una infección bacteriana, en el que la infección bacteriana es causada por una bacteria del género seleccionado en el grupo que comprende *Mycobacterium* tal como *tuberculosis* o *leprae*; bacterias Gram positivas tales como *Streptococcus*, *Staphylococcus* o *Bacillus*; *enterobacteriaceae* tal como *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Salmonella* o *Yersinia*, bacilos Gram negativos no fermentados tales como *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, o *Acitenobacter*; anaerobios tales como *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, o *Veillonella*; *Helicobacter pylori* y patógenos implicados en infecciones de transmisión sexual tales como *Neisseria*, *Haemophilus*, *Chlamydia*, o *Mycoplasma*.

Definiciones

En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- "arilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático, poliinsaturado que tiene un único anillo (esto es, fenilo) o múltiples anillos aromáticos fusionados entre sí (por ejemplo, naftilo) o unidos covalentemente, que por lo general contienen de 5 a 12 átomos; preferiblemente de 6 a 10, en el que al menos un anillo es aromático.

- "grupo alifático" se aplica a cualquier grupo carbonatado, acíclico o cíclico, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, opcionalmente sustituido, excluyendo compuestos aromáticos. De acuerdo con la invención, un grupo alifático comprende preferiblemente de 4 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 carbonos. De acuerdo con una realización preferida de la invención, los grupos alifáticos ramificados o no ramificados se seleccionan de grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo.

- "alquilo" se aplica a cualquier cadena de hidrocarburo lineal o ramificada saturada, opcionalmente sustituida, que comprende de 4 a 20 átomos de carbono, y preferiblemente de 5 a 16 átomos de carbono; más preferiblemente butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo.

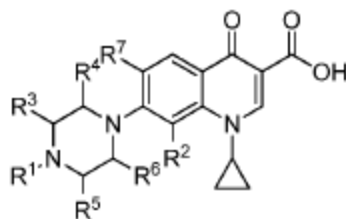
- "cicloalquilo" se aplica a un grupo alquilo cíclico o policíclico, opcionalmente ramificado, sustituido o no sustituido; preferiblemente un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- "carboxi" se refiere a un grupo -COOH.

- "alqueniolo" se aplica a cualquier cadena de hidrocarburo opcionalmente sustituida, lineal o ramificada, que lleve al menos un doble enlace.
- "alquinilo" se aplica a cualquier cadena de hidrocarburo opcionalmente sustituida lineal o ramificada que lleve al menos un triple enlace.
- 5 - "alcoxi" se aplica a un grupo O-alquilo. Un grupo alcoxi preferido para esta invención es el grupo metoxi.
- "grupo aromático" se aplica a un sistema mono o policíclico con 6 a 12, átomos de carbono que poseen uno o varios anillos aromáticos (cuando hay dos anillos, el término usado es un biarilo) entre los que se incluyen el grupo fenilo, el grupo bifenilo, el grupo 1-naftilo, el grupo 2-naftilo, el grupo antraceniolo, el grupo pireniolo, el grupo tetrahidronaftilo, el grupo indanilo y el grupo binaftilo. El término grupo aromático también se aplica a cualquier anillo aromático que comprenda al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, entre los que se incluyen quinolina, terpiridinilo, biperidinilo, guanina, fenantrolina, hidroxiquinolina. El grupo aromático puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de un grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente metilo, etilo, propilo, butilo, un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, particularmente bromo, cloro y yodo. Cuando el grupo aromático está sustituido, puede ser meta y/o para y/o orto sustituido.
- 10
- 15 - "halo" se refiere a un flúor, cloro, bromo o yodo. Un grupo halo preferido para esta invención es el grupo flúor.
- "hidroxilo" se refiere a - OH.
- "oxo" se refiere a una función - C = O.
- "nitro" se refiere a - NO₂.
- 20 - "ciano" se refiere a - CN.
- "amino" se refiere a un grupo -NH₂ o cualquier grupo derivado de -NH₂ por sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno por un grupo orgánico alifático o aromático, sustituido o no sustituido, en el que cuando el grupo alifático o aromático está sustituido, es por uno o varios sustituyentes, seleccionados del grupo que comprende halo, hidroxilo, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, haloalcoxi, haloalquilo. - Los grupos derivados de NH₂ son preferiblemente grupos alquilamino, en otras palabras, grupos N-alquilo que incluyen los grupos monoalquilamino y dialquilamino.
- 25
- "amido" se refiere a una función -NR-CO- en la que R es H o alquilo.
- "resistente a fármacos" se refiere a una cepa de bacterias resistente a al menos un fármaco, siendo dicha bacteria resistente a múltiples fármacos, ampliamente resistente a fármacos o panresistente.
- "resistente a múltiples fármacos" se refiere a una cepa de bacterias resistente a más de un agente antimicrobiano, preferiblemente resistente a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas.
- 30
- "ampliamente resistente a los fármacos" es equivalente a extremadamente resistente a los fármacos y se refiere a una cepa de bacterias resistente a al menos un agente en todas las categorías de antimicrobianos, excepto dos o menos.
- "panresistente" se refiere a una cepa de bacterias resistente a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos.
- 35 - "profármaco" se refiere a los derivados farmacológicamente aceptables de compuestos de fórmula I, II o III, tales como, por ejemplo, amidas o ésteres, cuyo producto de biotransformación in vivo genera el fármaco biológicamente activo. Los profármacos generalmente se caracterizan por una mayor biodisponibilidad y se metabolizan fácilmente en compuestos biológicamente activos in vivo.
- "solvato" se refiere a un compuesto de la invención que contiene cantidades estequiométricas o subestequiométricas de una o más moléculas solventes farmacéuticamente aceptables tales como etanol o agua.
- 40
- "tratar" y "tratamiento" tal como se usan en la invención pretenden aliviar, atenuar o anular una afección o enfermedad y/o sus síntomas acompañantes. "Tratar" y "tratamiento" significan preferiblemente que la infección bacteriana se erradica.
- "farmacéuticamente aceptable" se refiere a ingredientes de una composición farmacéutica que son compatibles entre sí y no perjudiciales para el paciente.
- 45
- "portador farmacéutico" se refiere a un vehículo o medio inerte usado como disolvente o diluyente en el que el agente farmacéuticamente activo se formula y/o administra. Ejemplos no limitantes de portador farmacéutico incluyen cremas, geles, lociones, soluciones, liposomas.

Descripción detallada

La invención se refiere a compuestos de fórmula general I:



y la sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que:

- 5 - R¹ representa un grupo alquilo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado que comprende de 8 a 16 átomos de carbono,
- R² representa un sustituyente seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, halo, hidroxilo, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, alcoxi, haloalcoxi, o haloalquilo, preferiblemente R² representa un sustituyente seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, cloro, flúor, más preferiblemente R² es un átomo de hidrógeno o grupo metoxi, incluso más preferiblemente R² es un grupo metoxi,
- 10 - R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser idénticos o diferentes y cada uno representa un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, halo, hidroxilo, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, alcoxi, haloalcoxi o haloalquilo, preferiblemente R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son idénticos y representan cada uno un átomo de hidrógeno,
- R⁷ representa un halo, preferiblemente R⁷ representa un flúor,
- con la condición de que cuando R² sea un hidrógeno y R⁷ sea un flúor, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no sean un grupo metilo.

15 Los compuestos de fórmula general I según la invención son aquellos en los que:

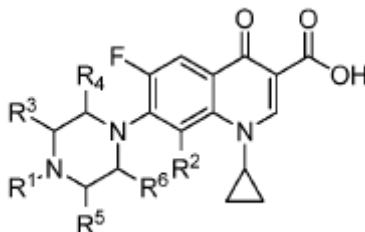
- R¹ representa un grupo alquilo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado que comprende de 8 a 16 átomos de carbono, y
- R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definieron anteriormente.

Según una realización, los compuestos preferidos de fórmula general I son aquellos en los que:

- 20 - R¹ representa un grupo alquilo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado que comprende de 8 a 12 átomos de carbono, y
- R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definieron anteriormente.

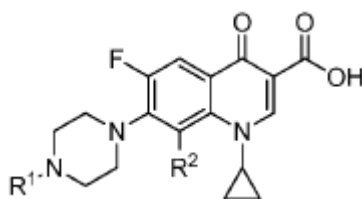
En una realización, los compuestos preferidos de fórmula general I son aquellos en los que R¹ es un grupo octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo; preferiblemente R¹ es un grupo octilo, nonilo o decilo.

25 Según una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula general II:



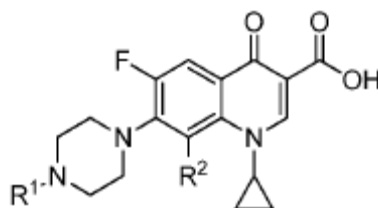
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, correspondientes a los compuestos de fórmula I en los que R⁷ es un átomo de flúor.

Según otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula general III:



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, correspondientes a compuestos de fórmula general II en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶ son idénticos y representan un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula general III:



5

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R² es un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, incluso más preferiblemente R² es un grupo metoxi y R¹ es como se definió anteriormente.

Según una realización, los compuestos preferidos de fórmula general III son aquellos en los que:

- R² es un grupo metoxi, y

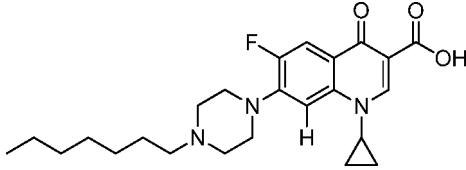
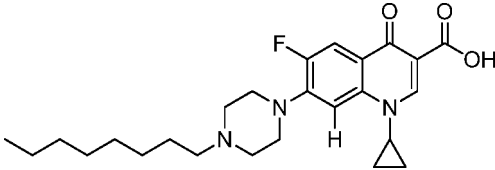
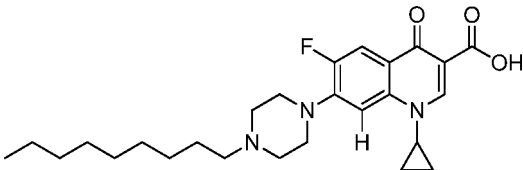
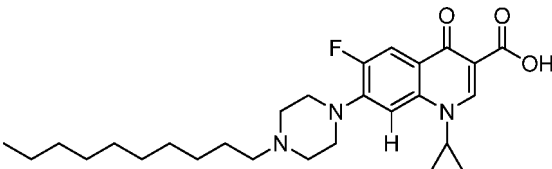
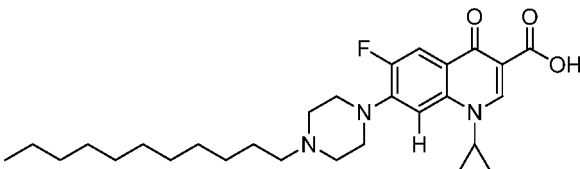
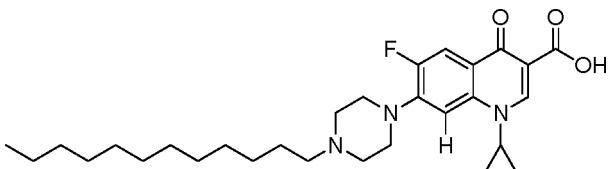
10 - R¹ representa un grupo alquilo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado que comprende de 8 a 12 átomos de carbono.

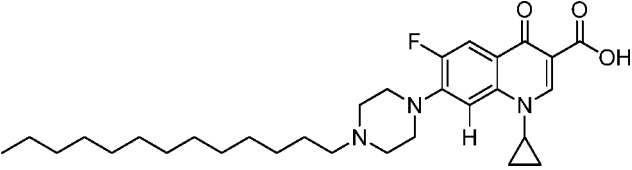
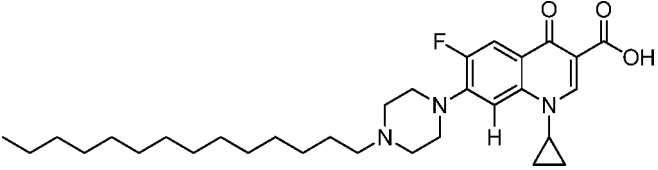
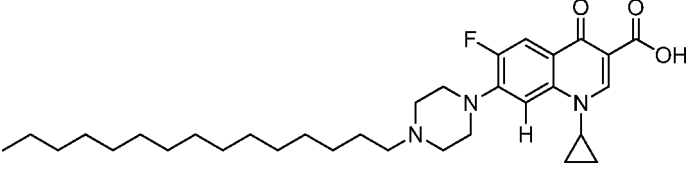
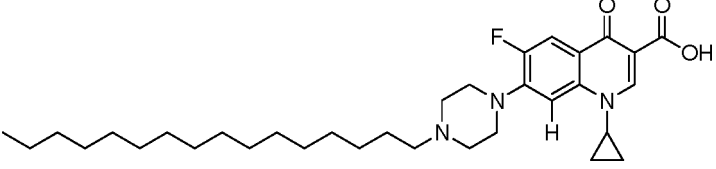
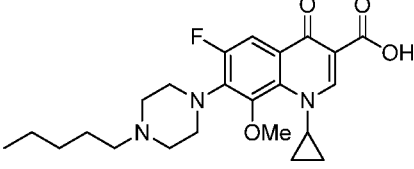
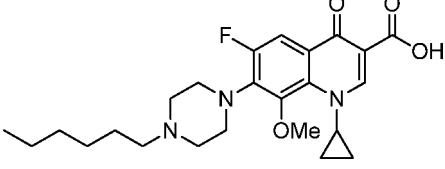
En una realización preferida, los compuestos preferidos de fórmula general III son aquellos en los que R² es un grupo metoxi y R¹ es un grupo octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo; preferiblemente R² es un grupo metoxi y R¹ es un grupo octilo, nonilo o decilo.

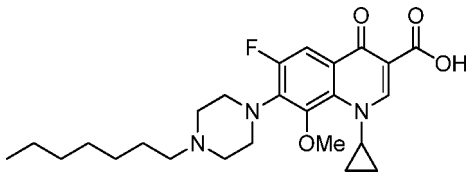
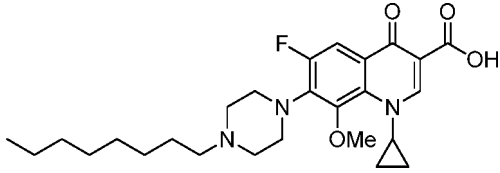
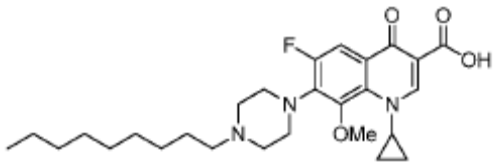
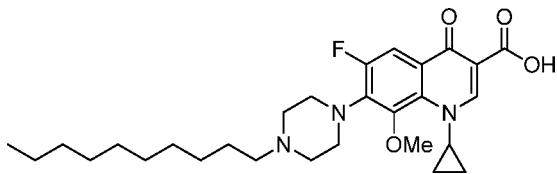
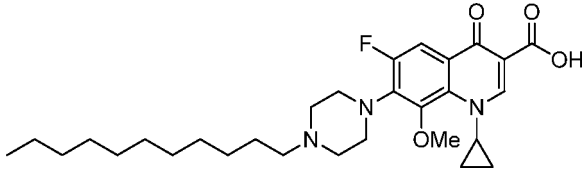
15 La presente solicitud se refiere a los compuestos enumerados en la tabla 1:

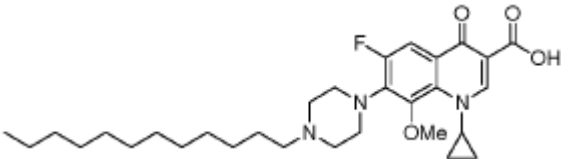
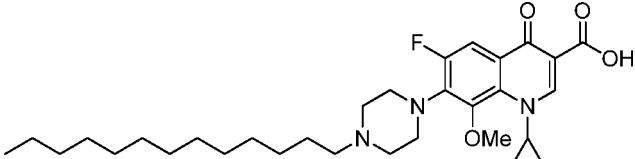
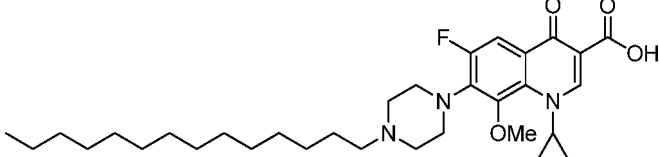
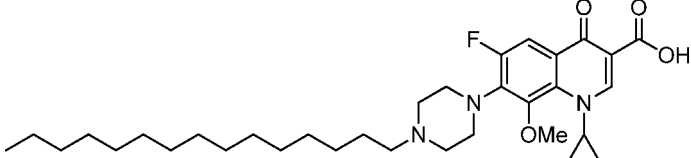
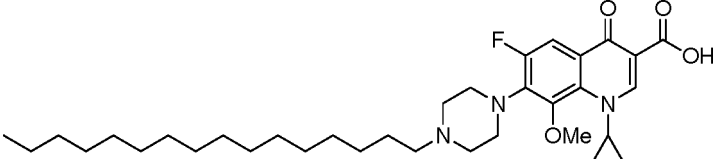
Tabla 1

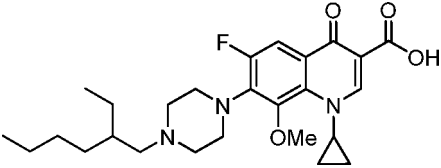
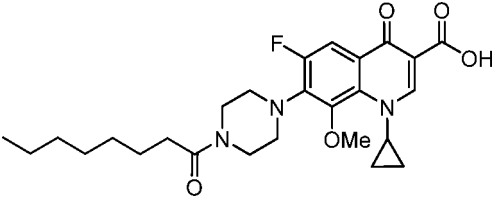
Com. No	Estructura y nombre químico
1 (Quin 15)	<p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
2	<p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>

3	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-heptilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
4 (Quin 16)	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
5	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
6 (Quin 9)	 <p>ácido 1-ciclopropil-7-(4-decilpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
7	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
8	 <p>ácido 1-ciclopropil-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>

<p>9</p>	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-tridecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
<p>10</p>	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
<p>11</p>	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-pentadecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
<p>12 (Quin 10)</p>	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
<p>13 (Quin 17)</p>	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
<p>14</p>	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>

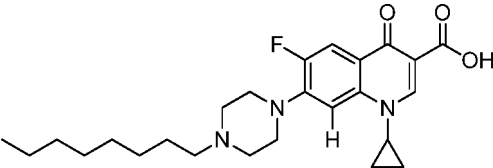
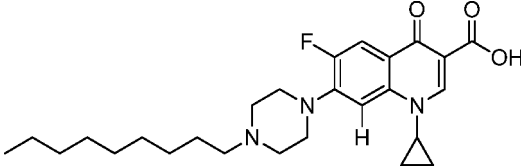
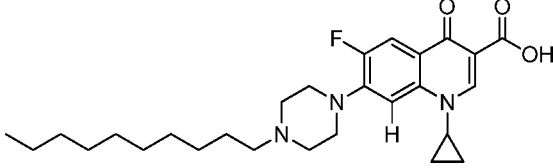
15	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-heptilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
16 (Quin 18)	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
17	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
18 (Quin 19)	 <p>ácido 1-ciclopropil-7-(4-decilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
19	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>

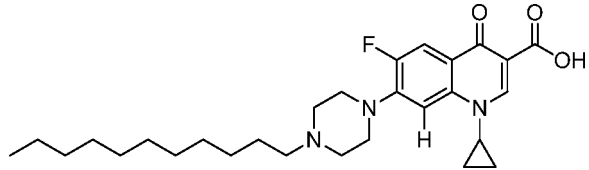
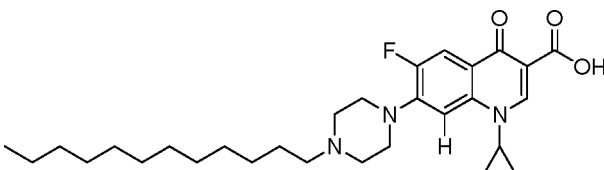
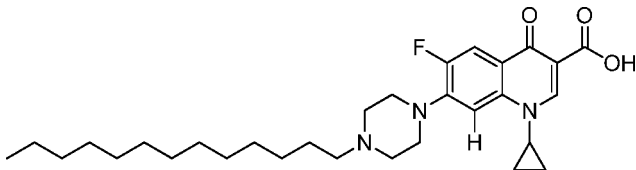
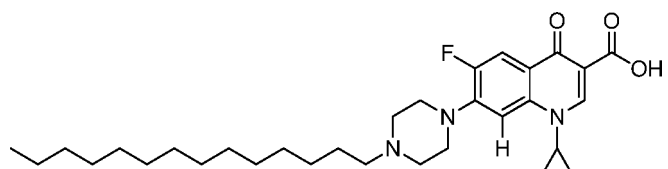
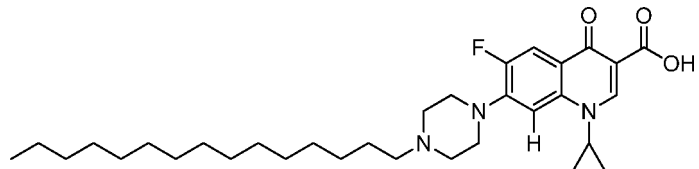
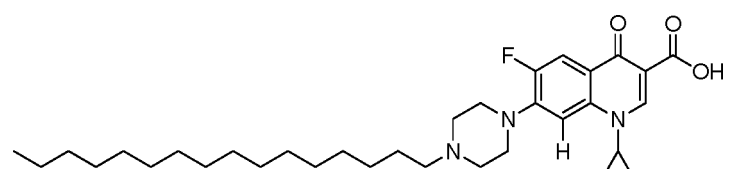
20	 <p>ácido 1-ciclopropil-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
21	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-tridecylpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
22	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-tetradecylpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
23	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-pentadecylpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
24 (Quin 20)	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecylpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>

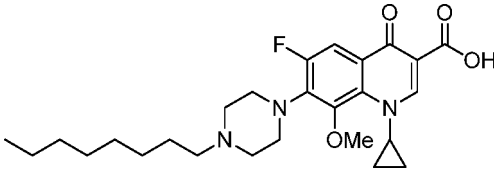
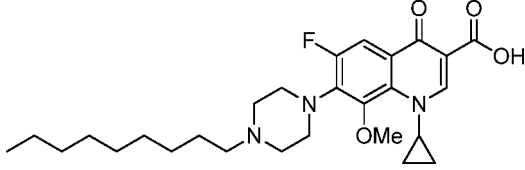
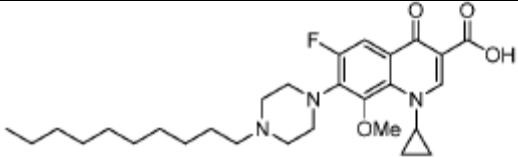
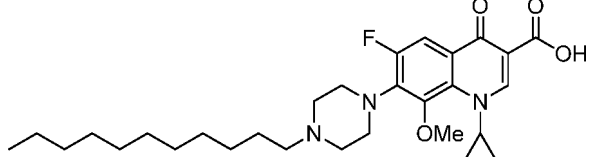
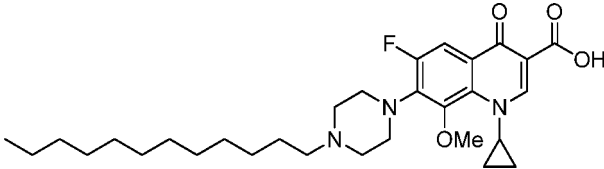
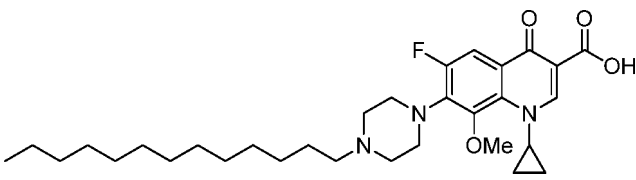
25	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-(2-etilhexil)piperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
26	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octanóilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>

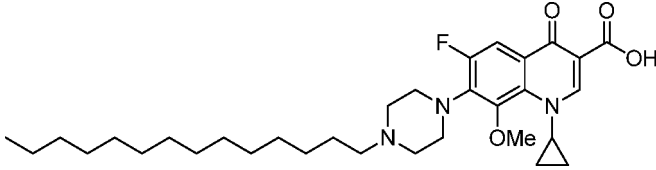
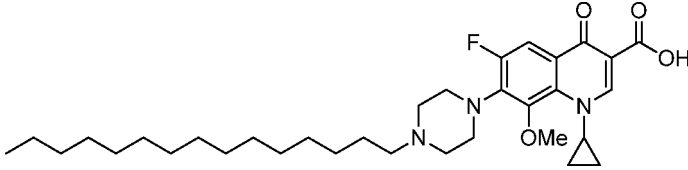
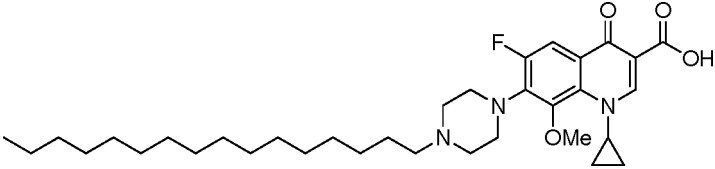
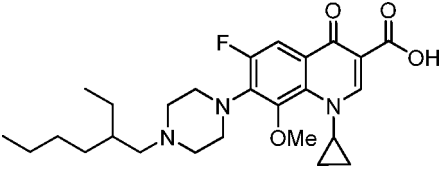
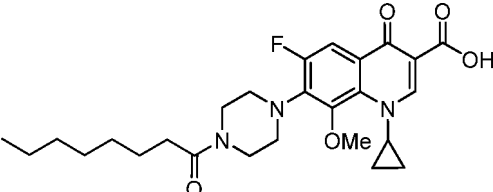
En una realización preferida, los compuestos de la invención son los enumerados en la tabla 1a:

Tabla 1a

Com. No	Estructura y nombre químico
4 (Quin 16)	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
5	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
6 (Quin 9)	 <p>ácido 1-ciclopropil-7-(4-decylpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>

7	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
8	 <p>ácido 1-ciclopropil-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
9	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-tridecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
10	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
11	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-pentadecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
12 (Quin 10)	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>

16 (Quin 18)	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
17	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
18 (Quin 19)	 <p>ácido 1-ciclopropil-7-(4-decilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
19	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
20	 <p>ácido 1-ciclopropil-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
21	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-tridecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>

22	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
23	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-pentadecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
24 (Quin 20)	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
25	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-(2-etilhexil)piperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>
26	 <p>ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octanoilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico</p>

Según una realización más preferida, los compuestos de la invención se seleccionan en el grupo que comprende el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 18), ácido 1-ciclopropil-7-(4-decilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 19) y ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 20).

5

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador,

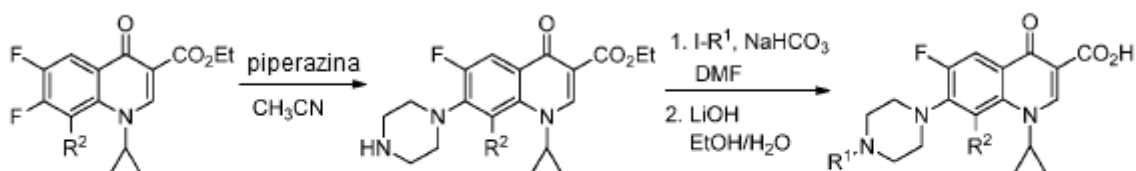
diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. La invención también cubre una composición farmacéutica que contiene, además de al menos un compuesto de la invención, o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos.

5 Según otra realización, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el medicamento de la invención comprende además de al menos un compuesto de la invención, o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingredientes activos, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos.

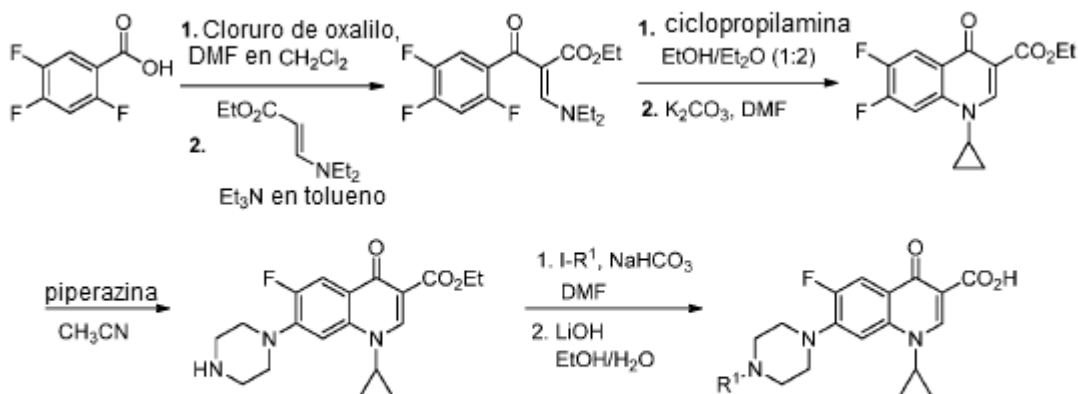
10 Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos incluyen, pero no se limitan a, fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, enrofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, levofloxacina y esparfloxacino.

15 Según una realización, los compuestos que tienen la fórmula III general se sintetizan según la ruta descrita en el esquema 1, comenzando a partir de una fluoroquinolona como precursora por sustitución del átomo de flúor en la posición 7 por una piperazina. La adición de una cadena de alquilo larga en la posición 4 del grupo piperazina proporciona los compuestos finales de la fórmula general III:



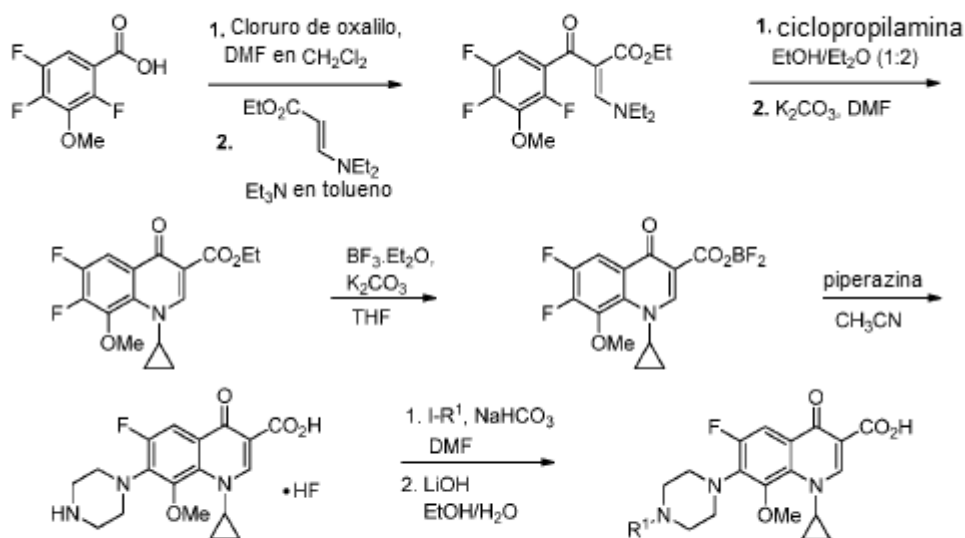
Esquema 1: Síntesis de los compuestos de fórmula general III

Según una realización de la invención, los compuestos tienen la fórmula general III en los que R² es un átomo de hidrógeno y se preparan según la siguiente ruta a partir del ácido 2,4,5-trifluorobenzoico:



Esquema 2: Síntesis de los compuestos de fórmula general III en la que R² = H

20 Según otra realización, los compuestos tienen la fórmula general III en los que R² es un grupo metoxi y se preparan según la siguiente ruta a partir del ácido 2,4,5-trifluoro-3-metoxi-benzoico:



Esquema 3: Síntesis de los compuestos de fórmula general III en la que $R^2 = \text{OMe}$

Según una realización, los compuestos de la invención no poseen un centro quiral. De este modo, su coste de producción debería ser menor que las quinolonas ya conocidas, tales como DC-159a, levofloxacin o moxifloxacin. Además, la síntesis es convergente y versátil y permite la preparación de diversos compuestos.

5 La presente invención también se refiere al tratamiento de infecciones bacterianas. Las moléculas de la familia de las quinolonas y las fluoroquinolonas son activas contra un amplio espectro de bacterias. El mecanismo por el cual las quinolonas y las fluoroquinolonas erradican las bacterias es mediante la inhibición de las topoisomerasas tipo II, esto es, la ADN girasa (activa como un complejo de GyrA y GyrB) y la ADN topoisomerasa IV. Las mutaciones en la topoisomerasa tipo II son, por lo tanto, la principal forma en que las bacterias desarrollan resistencias a las quinolonas y fluoroquinolonas. En el caso particular de *Mycobacterium tuberculosis*, la ADN girasa es la única topoisomerasa tipo II y, de este modo, el único objetivo de las quinolonas y las fluoroquinolonas. Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que son resistentes a las quinolonas y las fluoroquinolonas poseen principalmente de este modo al menos una mutación en las subunidades GyrA y/o GyrB de la ADN girasa. Curiosamente y sin estar unidos por ninguna teoría, los compuestos de la presente invención inhiben el crecimiento de bacterias mientras que solo inhiben débilmente la ADN girasa a baja concentración.

Sin estar dispuestos a unirse con ninguna teoría, los compuestos de la invención pueden inhibir el crecimiento de bacterias mediante un mecanismo original que no implica ADN girasa o un mecanismo que implica ADN girasa y otra vía u objetivo celular.

20 Según una realización, los compuestos, la composición farmacéutica y el medicamento de la invención son útiles para el tratamiento de una infección bacteriana.

En otra realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de infección causada por al menos una bacteria que es una bacteria Gram negativa o Gram positiva.

25 Ciertas bacterias tales como *Salmonella*, *Legionella* y *Mycobacterium*, especialmente *Mycobacteria tuberculosis* poseen la capacidad de mantenerse con vida en los macrófagos. En una realización, los compuestos de la invención pueden penetrar en macrófagos y tienen actividad bactericida allí.

30 Según una realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de infección bacteriana causada por al menos una bacteria del género seleccionado en el grupo que comprende pero no se limita a *Mycobacterium* tal como *tuberculosis* o *leprae*; bacterias Gram positivas tales como *Streptococcus*, *Staphylococcus* o *Bacillus*; *enterobacteriaceae* tal como *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Salmonella* o *Yersinia*, bacilos Gram negativos no fermentados tal como *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, o *Acitenobacter*; anaerobios tales como *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, o *Veillonella*; *Helicobacter pylori* y patógenos implicados en infecciones de transmisión sexual tales como *Neisseria*, *Haemophilus*, *Chlamydia*, o *Mycoplasma*.

Según una realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de infección bacteriana causada por al menos una bacteria seleccionada en el grupo que comprende pero no se limita a *Mycobacterium leprae*, complejo *Mycobacterium tuberculosis* tal como *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas tales como *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium nonchromogenicium*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium marinum*, o *Mycobacterium ulcerans*; bacterias Gram positivas tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus epidermidis*, o *Streptococcus pyogenes*; enterobacteriaceae tal como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Shigella flexneri*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Yersinia enterocolitica*, o *Salmonella enteritidis*; bacilos Gram negativos no fermentados tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acitenobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, o *Stenotrophomonas maltophilia*; anaerobios tales como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium varium*, *Eubacterium lentum*, *Propionibacterium acens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, o *Veillonella parvula*; *Helicobacter pylori* y patógenos implicados en infecciones de transmisión sexual tales como *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, o *Mycoplasma genitalium*.

Según una realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de infección bacteriana causada por al menos una bacteria seleccionada en el grupo que comprende pero no se limita a *Mycobacterium leprae*, complejo *Mycobacterium tuberculosis* tal como *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas tales como *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium avium* y complejo *avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium nonchromogenicium*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium marinum*, o *Mycobacterium ulcerans*; bacterias Gram positivas tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus epidermidis*, o *Streptococcus pyogenes*; enterobacteriaceae tal como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Shigella flexneri*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Yersinia enterocolitica*, o *Salmonella enteritidis*; bacilos Gram negativos no fermentados tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acitenobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, o *Stenotrophomonas maltophilia*; anaerobios tales como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium varium*, *Eubacterium lentum*, *Propionibacterium acens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, o *Veillonella parvula*; *Helicobacter pylori* y patógenos implicados en infecciones de transmisión sexual tales como *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, o *Mycoplasma genitalium*.

En una realización preferida, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* de tipo salvaje, pero también las cepas MDR, XDR y las cepas PDR.

Según una realización, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una infección causada por al menos una cepa multirresistente, ampliamente resistente a fármacos o panresistente de una bacteria seleccionada en el grupo que comprende pero no se limita a *Mycobacterium leprae*, complejo *Mycobacterium tuberculosis* tal como *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas tales como *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium nonchromogenicium*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium marinum*, o *Mycobacterium ulcerans*; bacterias Gram positivas tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus epidermidis*, o *Streptococcus pyogenes*; enterobacteriaceae tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Shigella flexneri*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Yersinia enterocolitica*, o *Salmonella enteritidis*; bacilos Gram negativos no fermentados tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acitenobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, o *Stenotrophomonas maltophilia*; anaerobios tales como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium varium*, *Eubacterium lentum*, *Propionibacterium acens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, o *Veillonella parvula*; *Helicobacter pylori* y patógenos implicados en infecciones de transmisión sexual tales como *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, o *Mycoplasma genitalium*.

Según una realización, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una infección causada por al menos una cepa multirresistente, ampliamente resistente a fármacos o panresistente de una bacteria seleccionada en el grupo que comprende pero no se limita a *Mycobacterium leprae*, complejo *Mycobacterium tuberculosis* tal como *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas tales como *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium avium* y complejo *avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium nonchromogenicium*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium marinum*, o *Mycobacterium ulcerans*; bacterias Gram positivas tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*

5 *pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus epidermidis*, o *Streptococcus pyogenes*; enterobacteriaceae tal como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Shigella flexneri*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Yersinia enterocolitica*, o *Salmonella enteritidis*; bacilos Gram negativos no fermentados tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, o *Stenotrophomonas maltophilia*; anaerobios tales como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium varium*, *Eubacterium lentum*, *Propionibacterium acens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, o *Veillonella parvula*; *Helicobacter pylori* y patógenos implicados en infecciones de transmisión sexual tales como *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, o *Mycoplasma genitalium*.

10 Según una realización, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una infección causada por al menos una cepa de una bacteria resistente a múltiples fármacos, ampliamente resistente a fármacos o panresistente, siendo dicha bacteria preferiblemente *Mycobacterium tuberculosis*.

15 Según otra realización de la invención, la cepa de bacteria es resistente a las fluoroquinolonas principalmente debido a una o múltiples mutaciones en la subunidad GyrA de la ADN girasa, debido a una o múltiples mutaciones en la subunidad GyrB de la ADN girasa, o debido a múltiples mutaciones en las subunidades GyrA y GyrB de la ADN girasa.

20 Según una realización, *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a las fluoroquinolonas debido a una mutación en la subunidad GyrA de la ADN girasa, seleccionándose dicha mutación en un grupo que comprende pero no se limita a D89N, D94A, D94N, D94G, D94H, D94F, D94Y, D94V, A74S, A90V, T80A, G88A, G88C, S91A, y S91P (Maruri et al., J. Antimicrob. Chemother., 2012, p1-13).

Según una realización, *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a las fluoroquinolonas debido a una mutación en la subunidad GyrB de la ADN girasa, seleccionándose dicha mutación en un grupo que comprende pero no se limita a N538D, N538T, D500A, D500N, D500H, T539P, E540D, y E540V (Maruri et al., J. Antimicrob. Chemother., 2012, p1-13).

25 Según otra realización, *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a las fluoroquinolonas debido a múltiples mutaciones en la subunidad GyrA de la ADN girasa, seleccionándose dicha mutación múltiple en el grupo que comprende pero no se limita a A74S+D94G, T80A+A90E, T80A+A90G+D94G, G88A+A90V, G88A+D94T, A90V+G94A, A90V+P102H, A90V+S91P, A90V+D94N, A90V+D94G, S91P+D94G, S91P+D94G+G94A, D94A+D94Y, D94N+D94G, D94N+D94G+D94Y, y D94G+D94A (Maruri et al., J. Antimicrob. Chemother., 2012, p1-13).

30 Según otra realización, *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a las fluoroquinolonas debido a múltiples mutaciones en las subunidades GyrA y GyrB de la ADN girasa, seleccionándose dicha mutación múltiple en un grupo que comprende, pero no se limita a A90V+T500P, D94A+D461N, D94G+N499K, D94G+N499T, y D94N+A504V (Maruri et al., J. Antimicrob. Chemother., 2012, p1-13).

35 Según una realización, los compuestos de la invención son útiles como tratamiento inicial. Según otra realización, los compuestos de la invención son útiles como terapia de segunda línea.

Preferiblemente, el sujeto es un animal de sangre caliente, más preferentemente un ser humano.

40 Según una realización, los compuestos de la invención se pueden administrar como parte de una terapia de combinación. De este modo, se incluyen dentro del alcance de la presente invención realizaciones que comprenden la coadministración y composiciones y medicamentos que contienen, además de un compuesto de la presente invención, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos.

45 En las combinaciones de realización de la presente invención descritas anteriormente, el compuesto de la invención, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y otros agentes terapéuticamente activos se pueden administrar en términos de formas de dosificación, ya sea por separado o en conjunto, y en términos de su tiempo de administración, ya sea en serie o simultáneamente. De este modo, la administración de un agente componente puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del (los) otro (s) agente (s) componente (s).

50 En general, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden formular como una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

55 Mediante ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en una forma apropiada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración tópica (incluyendo ocular), para la administración por inhalación, por un parche cutáneo, por un implante, por un supositorio, etc. Tales formas de administración apropiadas, que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración, así como los métodos y portadores, los diluyentes y excipientes para uso en la preparación de los mismos serán claros para el experto en la materia; se hace referencia a la última edición de

Remington's Pharmaceutical Sciences. Según una realización, los compuestos de la invención se administran *per os* (administración oral) o por medios intravenosos.

5 Algunos ejemplos preferidos, pero no limitativos, de tales preparaciones incluyen comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos para deshacer en la boca, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, gotas, soluciones inyectables
10 estériles y polvos envasados estériles (que generalmente se reconstituyen antes del uso) para administración como bolo y/o administración continua, que se pueden formular con portadores, excipientes y diluyentes que son apropiados per se para tales formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, metil - y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites
15 comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas apropiadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias que se usan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, rellenos, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del compuesto o compuestos activos contenidos en el mismo.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden empaquetar adecuadamente, por ejemplo, en una caja, blíster, vial, botella, bolsita, ampolla o en cualquier otra
20 soporte o contenedor de dosis única o multidosis apropiado (que puede estar debidamente etiquetado); opcionalmente con uno o más folletos que contienen información del producto y/o instrucciones de uso.

Por lo general, dependiendo de la afección que se va a prevenir o tratar y la ruta de administración, el compuesto activo de la invención se administrará habitualmente entre 0.001 y 200 mg por kilogramo de peso corporal, preferiblemente entre 1 y 160 mg por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, aproximadamente 25, 50, 100, 150 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar como una dosis diaria única, dividida en una o más dosis
25 diarias, o esencialmente de forma continua, por ejemplo, usando una infusión por goteo. Según una realización, el compuesto de la invención se administra a una concentración que varía de 0 a 40 mg/ml; preferiblemente a una concentración de 10 o 20 mg/ml.

Según una realización, el compuesto de la invención se administra en un volumen que varía desde más de 0 a 100 ml/kg; preferiblemente el volumen de administración es 10 ml/kg.

30 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra la evolución de los ratones de supervivencia infectados con la cepa H37rv de *M. tuberculosis* de tipo salvaje y tratados por sonda con Quin18 y Quin19.

La figura 2 es un gráfico que muestra la evolución de los ratones de supervivencia infectados con la cepa H37rv de *M. tuberculosis* de tipo salvaje y tratados por vía intravenosa con Quin18.

35 La figura 3 es un gráfico que muestra el peso corporal de los ratones tratados desde D0 a D14 con Quin 18 o Quin 19 a diferentes dosis.

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

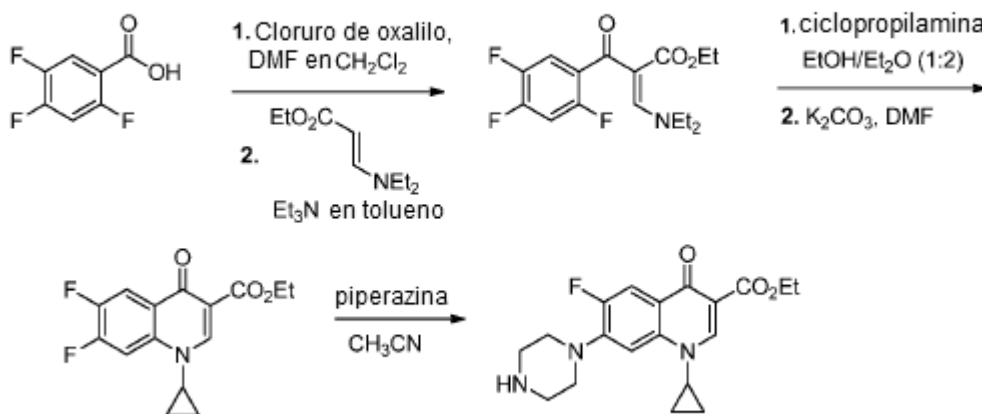
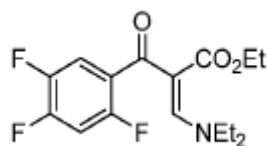
1. Síntesis de los compuestos de la invención.

40 Materiales y métodos

Todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. La cromatografía en capa fina se realizó en láminas de plástico TLC de gel de sílice 60F254 (espesor de capa de 0.2 mm) de Merck. La purificación por cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice 60 (malla 70-230 ASTM, Merck). Los puntos de fusión se determinaron ya sea en un aparato digital de punto de fusión (Electrothermal IA 8103) y no están corregidos o
45 en un banco Kofler tipo WME (Wagner & Munz). Los espectros de IR, ¹H, ¹⁹F y ¹³C RMN confirmaron las estructuras de todos los compuestos. Los espectros IR se registraron en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR y los espectros de RMN se registraron, usando CDCl₃, CD₃CN, D₂O o DMSO-d₆ como disolvente, en un espectrómetro BRUKER AC 300 o 400 a 300 o 400 MHz para ¹H, 75 o 100 MHz para ¹³C y 282 o 377 MHz para espectros de ¹⁹F. Los desplazamientos químicos (δ) se expresaron en partes por millón en relación con la señal indirectamente (i) a CHCl₃ (δ7.27) para ¹H y (ii) a CDCl₃ (δ77.2) para ¹³C y directamente (iii) a CFCI₃ (estándar interno) (δ 0) para ¹⁹F. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y las multiplicidades de pico se designan de la siguiente manera: s, singlete; br s, singlete ancho; d, doblete; dd, doblete de doblete; t, triplete; q, cuádruplete; quint, quintuplete; m, multiplete. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron del "Service Central d'analyse de Solaize" (Centre Nationale de la Recherche Scientifique) y se registraron en un espectrómetro Waters usando ionización por
55 electropulverización-TOF (ESI-TOF).

Resultados

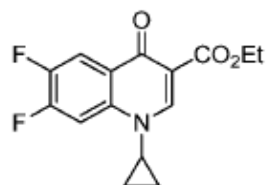
Ejemplo 1: Síntesis del precursor para la preparación de compuestos de fórmula general III en los que R² es un átomo de hidrógeno

5 $\alpha(Z)$ -[(diethylamino)metileno]-2,4,5-trifluoro- β -oxo-bencenopropanoato de etilo

Una solución anhidra de CH₂Cl₂ (50 mL) del ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (3.49 g, 19.81 mmol), cloruro de oxalilo (2.18 mL, 25.75 mmol) y cinco gotas de DMF se agitaron durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió luego a evaporación concentrada a presión reducida, se solubilizó en tolueno (30 mL) y se agregó gota a gota a una solución de tolueno (20 mL) de trietilamina (8.26 mL, 59.43 mmol) y 3-(diethylamino)-2E-propenoato de etilo (4.40 g, 25.75 mmol). Después de 18 h de agitación a 90 °C, la mezcla de reacción enfriada se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (95:5 a 60:40 de hexano/AcOEt) para dar el $\alpha(Z)$ -[(diethylamino)metileno]-2,4,5-trifluoro- β -oxo-bencenopropanoato de etilo (4.180 g, 12.7 mmol, 64% para las dos etapas) como un aceite incoloro.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.97 (t, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz), 1.03 (br s, 3H, NCH₂CH₃), 1.33 (br s, 3H, NCH₂CH₃), 3.45 (br s, 4H, NCH₂CH₃), 3.98 (q, 2H, OCH₂CH₃, ³J = 7.1 Hz), 6.87 (Td, 1H, H₅, ³J_{H-F} = 9.7 Hz, ⁴J_{H-F} = 6.3 Hz), 7.45 (m, 1H, H₈), 7.75 (s, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃, δ): -115.6 (dd, F₂, ⁵J_{F-F} = 15.5 Hz, ⁴J_{F-F} = 5.3 Hz), -130.2 (br s, F₄); -142.8 (dd, F₅, ³J_{F-F} = 21.5 Hz, ⁵J_{F-F} = 15.5 Hz).

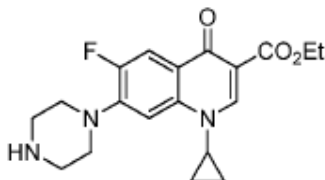
Preparación del éster etílico de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato



20 Se añadió $\alpha(Z)$ -[(diethylamino)metileno]-2,4,5-trifluoro- β -oxo-bencenopropanoato de etilo (1.977 g, 6.10 mmol) en EtOH/Et₂O 1:2 (50 mL) a ciclopropilamina (0.98 mL, 10.40 mmol). Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en DMF (40 mL) y luego se agregó K₂CO₃ (3.386 g, 24.4 mmol). Después de 16 h de agitación a 100 °C, se agregó agua fría (20 mL). El precipitado de color amarillo se filtró y se secó proporcionando el éster etílico de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (1.336 g, 4.56 mmol, 76%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN , δ): 1.07 [m, 2H, $\text{CH}_2(\text{cPr})$], 1.26-1.30 [m, 2H, $\text{CH}_2(\text{cPr})$], 1.32 [t, 3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz], 3.50 (tt, 1H, $\text{CH}(\text{cPr})$, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.8$ Hz), 4.26 (q, 2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz), 7.95 (dd, 1H, H_5 , $^3J_{\text{H-F}} = 12.1$ Hz, $^4J_{\text{H-F}} = 6.6$ Hz), 7.95 (dd, 1H, H_8 , $^3J_{\text{H-F}} = 10.8$ Hz, $^4J_{\text{H-F}} = 8.8$ Hz), 8.53 (s, 1H, H_2). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3CN , δ): -131.1 y -142.4 (2d, 2F, F_6 y F_7 , $^3J_{\text{F-F}} = 21.7$ Hz); MP = 181-182°C.

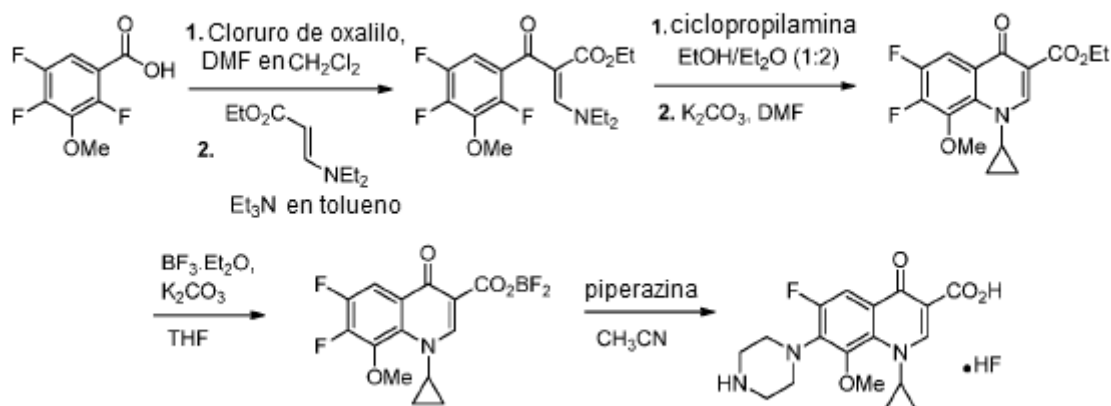
5 Preparación de éster etílico del 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato



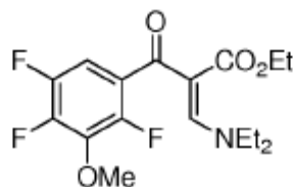
10 Una solución de piperazina (387 mg, 4.50 mmol) y éster etílico de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (600 mg, 2.05 mmol) en CH_3CN anhidro (10 mL) se calentó a reflujo durante una semana. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo en bruto se repartió en $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ 1:1. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (657 mg, 1.83 mmol, 89%) como un polvo de color amarillo.

15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN , δ): 1.04-1.08 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{cPr})$), 1.26-1.29 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{cPr})$), 1.32 (t, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz), 2.96 (dd, 4H, H_1 , H_4 , $^3J_{\text{H-H}} = 3.9$ Hz, 5.9 Hz), 3.19 (dd, 4H, H_2 , H_3 , $^3J_{\text{H-H}} = 3.9$ Hz, 5.9 Hz), 3.50 (tt, 1H, $\text{CH}(\text{cPr})$, $^3J_{\text{H-H}} = 3.7$ Hz, 7.0 Hz), 4.25 (q, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz), 7.42 (d, 1H, H_8 , $^4J_{\text{H-F}} = 7.4$ Hz), 7.83 (d, 1H, H_5 , $^3J_{\text{H-F}} = 13.7$ Hz), 8.47 (s, 1H, H_2). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3CN , δ): -125.9 (s, 1F, F_6).

Ejemplo 2: Síntesis del precursor para la preparación de compuestos de fórmula general III en el que R^2 es un grupo metoxi



Preparación del $\alpha(\text{Z})$ -[(dietilamino)metileno]-2,4,5-trifluoro-3-metoxi- β -oxo-bencenopropanoato de etilo

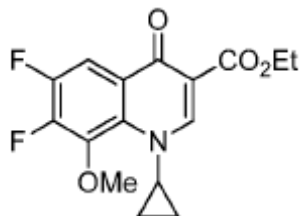


20

25 Se agitó una solución anhidra de CH_2Cl_2 (30 mL) del ácido 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoico (1.36 g, 6.60 mmol), cloruro de oxalilo (0.80 mL, 9.17 mmol) y cinco gotas de DMF, durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió luego a evaporación concentrada a presión reducida, se solubilizó en tolueno (15 mL) y se agregó gota a gota a una solución de tolueno (15 mL) de trietilamina (3 mL, 16.5 mmol) y 3-(dietilamino)-2E-propenoato de etilo (1.29 g, 7.54 mmol). Después de 5 h de agitación a 90 °C, la mezcla de reacción enfriada se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (95:5 a 60:40 de hexano/AcOEt) para dar el $\alpha(\text{Z})$ -[(dietilamino)metileno]-2,4,5-trifluoro-3-metoxi- β -oxo-bencenopropanoato de etilo (1.88 g, 5.22 mmol, 79% para las dos etapas) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.77 (t, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{H-H}=7.1 Hz), 0.84 (br s, 3H, NCH₂CH₃), 1.08 (br s, 3H, NCH₂CH₃), 3.25 (br s, 4H, NCH₂CH₃), 3.76 (q, 2H, OCH₂CH₃, ³J_{H-F}=7.1 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.87 (ddd, 1H, HAR, ³J_{H-F}=10.1 Hz, ⁴J_{H-F}=8.5 Hz, ⁴J_{H-F}=6.0 Hz), 7.53 (s, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃, δ): -135.1 (dd, F₂, ³J_{F-F}=13.8 Hz, ⁴J_{F-F}=7.6 Hz), -141.5 (dd, F₅, ³J_{F-F}=20.6 Hz, ⁵J_{F-F}=13.7 Hz), -149.2 (br d, F₄, ³J_{F-F}=6.5 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ): 10.8, 14.2, 13.4, 45.0, 53.8, 59.4, 61.5, 101.6, 109.5, 126.2, 137.1, 145.1, 146.6, 149.1, 154.4, 167.3, 184.5.

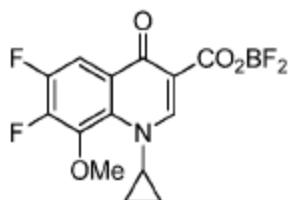
Preparación de éster etílico del 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato



α(Z)-[(dietilamino)metileno]-2,4,5-trifluoro-3-metoxi-β-oxo-bencenopropanoato de etilo (850 mg, 2.37 mmol) en EtOH/Et₂O 1:2 (20 mL) se agregó a ciclopropilamina (0.38 mL, 5.48 mmol). Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en DMF (10 mL) y luego se agregó K₂CO₃ (1.32 g, 9.57 mmol). Después de 5 h de agitación a 100 °C, se agregó agua fría (5 mL). El precipitado de color amarillo se filtró y se secó proporcionando éster etílico de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (627 mg, 1.94 mmol, 82%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.04 y 1.19 [m, 4H, CH₂(cPr)], 1.37 (t, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz), 3.97 (tt, 1H, CH(cPr), ³J_{H-H} = 7.5 Hz, ³J_{H-H} = 3.7 Hz), 4.07 (d, 3H, OCH₃, ⁵J_{H-H} = 1.9 Hz), 4.35 (q, 2H, OCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.1 Hz), 7.97 (dd, 1H, H₅, ³J_{H-F} = 10.0 Hz, ⁴J_{H-F} = 8.8 Hz), 8.56 (s, 1H, H₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃, δ): -136.9 y -145.1 (2d, 2F, F₆ y F₇, ³J_{F-F} = 21.3 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ): 9.2 [CH₂(cPr)], 14.5 (OCH₂CH₃), 39.8 [CH(cPr)], 61.1 (OCH₂CH₃), 62.9 (d, OCH₃, ⁴J_{C-F} = 7.7 Hz), 108.7 (dd, C₅, ²J_{C-F} = 18.7 Hz, ³J_{C-F} = 1.1 Hz), 110.1 (C₃), 126.1 (dd, C₁₀, ³J_{C-F} = 5.9 Hz, ⁴J_{C-F} = 1.8 Hz), 131.6 (dd, C₉, ³J_{C-F} = 3.7 Hz, ⁴J_{C-F} = 2.2 Hz), 140.4 (d, C₈, ²J_{C-F} = 12.1 Hz), 148.2 (dd, C₇, ¹J_{C-F} = 253.7 Hz, ²J_{C-F} = 15.6 Hz), 149.2 (dd, C₆, ¹J_{C-F} = 251.4 Hz, ²J_{C-F} = 12.4 Hz), 150.7 (C₂), 165.2 [C(O)O], 172.3 (C₄). MP = 183-184 °C.

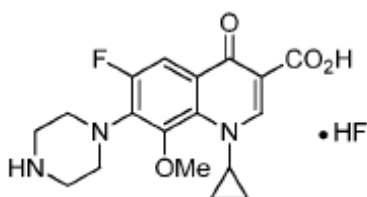
Preparación del 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolina-carboxilato-O3,O4)difluoro- boro



A una solución de éster etílico 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (621 mg, 1.92 mmol) y K₂CO₃ (305 mg, 2.21 mmol) en THF anhidro (20 mL), se le agregó BF₃.Et₂O (0.4 mL, 3.18 mmol) gota a gota durante cinco minutos. Después de calentar a reflujo durante 96 h, la mezcla de reacción transparente se diluyó con Et₂O (40 mL), la mezcla resultante se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido de color blanco en bruto obtenido se solubilizó en CH₃CN y se filtró. El sólido en bruto se solubilizó nuevamente en CH₃CN y se filtró. Los filtrados se combinaron y se evaporaron para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolina-carboxilato-O3,O4) difluoro-boro como un sólido de color blanco (514 mg, 1.50 mmol, 78%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃CN, δ): 1.25-1.37 [m, 4H, 2CH₂(cPr)], 4.19 (d, 3H, OCH₃, ⁵J_{H-F} = 2.4 Hz), 4.48 (tt, 1H, CH(cPr), ³J_{H-H} = 7.3 Hz, ³J_{H-H} = 3.8 Hz), 8.17 (dd, 1H, H₅, ³J_{H-F} = 9.8 Hz, ⁴J_{H-F} = 8.1 Hz), 9.17 (s, 1H, H₂); ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃CN, δ): -131.7 y -139.0 (2d, 2F, F₆ y F₇, ³J_{F-F} = 19.9 Hz), -144.0 (s, 0.5F, ¹⁰BF₂), -144.1 (s, 2.4F, ¹¹BF₂); MS (+ESI) m/z: [M+Na]⁺ calculado para C₁₄H₁₀BF₄NO₄: 343.06; encontrado: 344.2; Mp = 221-223 °C.

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico



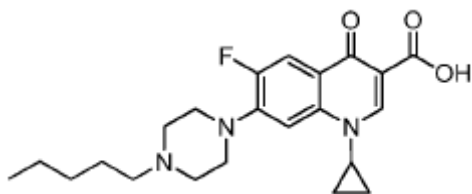
35

Una solución de piperazina (450 mg, 5.2 mmol) y 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolina-carboxilato-O3,O4)difluoro-boro (650 mg, 1.89 mmol) en CH₃CN anhidro (25 mL) se calentó a reflujo durante 96 horas. El sólido se lavó con CH₃CN y Et₂O para dar el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (550 mg, 1.44 mmol, 76%) como un sólido de color beige.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, D₂O/CD₃CN:4/1, δ): 0.89 (m, 2H, CH₂(cPr)), 1.08 (m, 2H, CH₂(cPr)), 3.30 (m, 4H, H₁, H₄), 3.52 (m, 4H, H₂, H₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (m, 1H, CH(cPr)), 7.68 (d, 1H, H₅, ³J_{H-F} = 12.1 Hz), 8.59 (s, 1H, H₂). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃CN, δ): -121.6 (bs, 1F, F-), -122.2 (s, 1F, F₆). MP = 191-193 °C.

Ejemplo 3: Preparación de compuestos de fórmula general III en los que R² = H

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 15)



10

A una solución de éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (63 mg, 0.18 mmol) en DMF seco (18 mL) se le agregaron 1-yodopentano (760 mg, 3.8 mmol) y NaHCO₃ (150 mg, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró a presión reducida.

15

El residuo oleoso obtenido se recogió en DCM (40 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (65 mg, 86%) como un polvo de color amarillo pálido. Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

20

Se disolvió éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (65 mg, 0.15 mmol) en un EtOH/H₂O (5/2) de la mezcla (21 mL) y luego se agregó LiOH (30 mg, 1.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se acidificó hasta pH 1 con HCl_{aq} 3N. El EtOH se eliminó a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con DCM (40 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y luego se concentró al vacío para producir el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (48 mg, 80 %) como un polvo de color blanco.

25

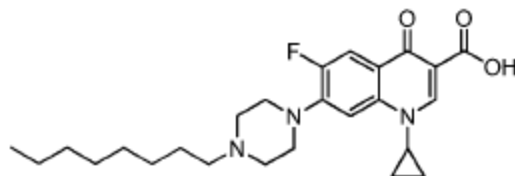
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 14.78 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.73 (s, 1H, H₂), 7.90 (d, ³J_{H-F} = 12.6 Hz, 1H, H₅), 7.41 (d, ⁴J_{H-F} = 7.0 Hz, 1H, H₈), 3.79 (ancho s, 4H, H₂ y H₃), 3.55 (m, 1H, CH(cPr)), 3.54 (ancho s, 4H, H₁ y H₄), 3.02 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.94 (ancho s, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.47-1.37 (m, 6H, CH₂(cPr), NCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.28-1.19 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.94 (t, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃, δ): -121.9 (s, F₆). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ): 177.1 (d, J = 2.6 Hz, C₄), 166.7 (s, CO₂H), 153.5 (d, J = 250.6 Hz, C₆), 147.9 (s, C₂), 144.3 (d, J = 10.4 Hz, C₇), 139.0 (s, C₉), 121.0 (d, J = 8.0 Hz, C₁₀), 112.6 (d, J = 23.1 Hz, C₅), 108.4 (s, C₃), 106.1 (d, J = 2.3 Hz, C₈), 58.0 (s, NCH₂CH₂CH₂), 51.9 (s, C₁ y C₄), 46.9 (s, C₂ y C₃), 35.6 (s, CH(cPr)), 29.0 (s, CH₂), 23.6 (s, CH₂), 22.3 (s, CH₂), 13.9 (s, CH₃), 8.5 (s, 2CH₂(cPr)). IR (puro): ν = 3433, 2956, 2933, 2872, 1729, 1630, 1505, 1471, 1390, 1337, 1302, 1266, 1099, 979, 944, 892, 831, 805, 733 cm⁻¹; HRMS (+ESI) m/z: [M+Na]⁺ calculado para C₂₂H₂₉FN₃O₃: 402.2194, encontrado: 402.2192.

30

Los compuestos de referencia Quin 16, Quin 9 y Quin 10 se prepararon de la misma manera que el compuesto de referencia Quin 15, usando los materiales de partida correspondientes.

35

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 16)



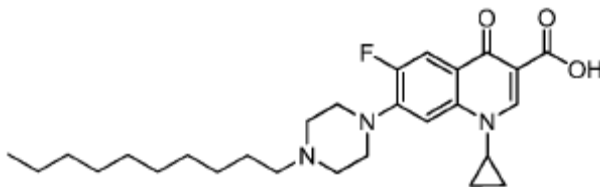
40

Se sintetizó el éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (70 mg, 87%, polvo de color amarillo pálido) según la referencia Quin 15, a partir de éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (63 mg, 0.18 mmol), 1-yodooctano (133 mg, 0.55 mmol) y NaHCO₃ (80 mg, 0.95 mmol) en DMF seco (15 mL). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

Se obtuvo ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (45 mg, 68 %, polvo de color blanco) según Quin 15, a partir de éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (70 mg, 0.15mmol) y LiOH (40 mg, 1.67 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (5/2) (21 mL).

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 15.02 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.71 (s, 1H, H₂), 7.94 (d, ³J_{H-F} = 13.1 Hz, 1H, H₅), 7.34 (d, ⁴J_{H-F} = 7.1 Hz, 1H, H₈), 3.55 (ancho s, 1H, CH(cPr)), 3.36 (ancho s, 4H, H₂ y H₃), 2.67 (ancho s, 4H, H₁ y H₄), 2.42 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.58-1.48 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.42-1.21 (m, 12H, CH₂(cPr), 5CH₂), 1.15-1.21 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.87 (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃, δ): -120.7 (s, F₆). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ): 177.2 (d, J = 2.5 Hz, C₄), 167.1 (s, CO₂H), 153.8 (d, J = 251.6 Hz, C₆), 147.4 (s, C₂), 146.1 (d, J = 10.3 Hz, C₇), 139.2 (s, C₉), 119.8 (d, J = 7.9 Hz, C₁₀), 112.4 (d, J = 23.5 Hz, C₅), 108.2 (s, C₃), 104.9 (d, J = 3.3 Hz, C₈), 58.8 (s, NCH₂CH₂CH₂), 53.0 (s, C₁ y C₄'), 50.0 (s, C₂ y C₃'), 35.4 (s, CH(cPr)), 31.9 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 29.4 (s, CH₂), 27.6 (s, CH₂), 26.9 (s, CH₂), 22.8 (s, CH₂), 14.2 (s, CH₃), 8.3 (s, 2CH₂(cPr)). IR (puro): ν = 2926, 2854, 2816, 2778, 1725, 1626, 1611, 1544, 1494, 1464, 1452, 1378, 1344, 1299, 1254, 1223, 1185, 1143, 1128, 1109, 1094, 1043, 1027, 1009, 991, 945, 890, 859, 833, 805, 778, 747, 706 cm⁻¹; HRMS (+ESI) m/z: [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₄FN₃O₃: 444.2663, encontrado: 444.2668.

15 Preparación del ácido 1-ciclopropil-7-(4-deciloctilpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 9)

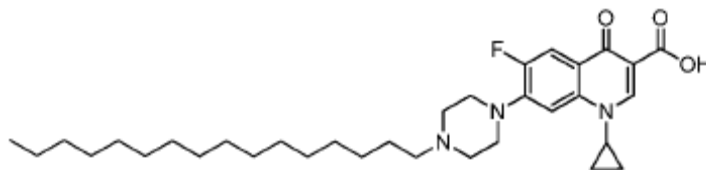


20 Se sintetizó éster etílico de 1-ciclopropil-7-(4-deciloctilpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (117 mg, 72 %, polvo de color beige) según la referencia Quin 15, a partir de éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (117 mg, 0.33 mmol), 1-yododecano (0.10mL, 0.49 mmol) y NaHCO₃ (82 mg, 0.98 mmol). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

Se obtuvo el ácido 1-ciclopropil-7-(4-deciloctilpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (52 mg, 92 %, polvo de color blanco) según a Quin 15, a partir de éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-deciloctilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (60 mg, 0.12mmol) y LiOH.H₂O (55 mg, 1.32 mmol) en 39 mL de MeOH/H₂O 4:1.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 15.03 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.78 (s, 1H, H₂), 8.03 (d, ³J_{H-F} = 13.0 Hz, 1H, H₅), 7.36 (d, ⁴J_{H-F} = 7.1 Hz, 1H, H₈), 3.53 (ancho s, 1H, CH(cPr)), 3.38 (ancho s, 4H, H₂ y H₃), 2.71 (ancho s, 4H, H₁ y H₄), 2.45 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.60-1.49 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.42-1.16 (m, 18H, 2CH₂(cPr), 7CH₂), 0.88 (t, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃, δ): s, 1F, F₆). HRMS (+ESI) m/z: calculado para C₂₇H₃₉FN₃O₃: 472.2975; encontrado 472.2965 [M+H]⁺ IR (puro): 2928 (ácido), 2853 (alquilo), 1625 (cetona), 1488 (C=C), 1413 (C=C), 1306 (C-N, C-C, C-O), 1254 (C-N, C-C, C-O). MP = 209 °C.

30 Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadeciloctilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 10)



35 Se sintetizó éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadeciloctilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (146 mg, 90%, sólido de color blanco) según la referencia Quin 15, a partir de éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (100 mg, 0.28 mmol), 1-yodohexadecano (147mg, 0.42 mmol) y NaHCO₃ (70 mg, 0.84 mmol). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

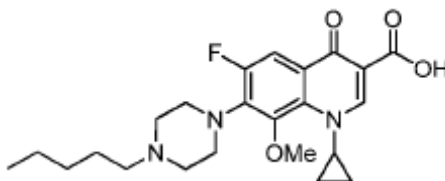
40 El éster etílico de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadeciloctilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (60 mg, 0.1mmol) y LiOH.H₂O (47 mg, 1.10 mmol) en 34 ml de MeOH/H₂O 4:1. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se mantuvo agitada durante otras 22 h a reflujo. Después de la acidificación con AcOH glacial a pH 5-6, el disolvente se evaporó a sequedad y se agregó una pequeña cantidad de agua. La suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para dar el compuesto deseado como un polvo de color amarillo (35 mg, 0.06 mmol, 61%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 15.03 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.78 (s, 1H, H₂), 8.03 (d, ³J_{H-F} = 13.0 Hz, 1H, H₅), 7.36 (d, ⁴J_{H-F} = 6.2 Hz, 1H, H₈), 3.54 (ancho s, 1H, CH(cPr)), 3.36 (ancho s, 4H, H₂ y H₃), 2.67 (ancho s, 4H, H₁ y H₄), 2.42 (dd, ³J_{H-H} = 7.8, 7.3 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.60-1.49 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.42-1.15 (m, 30H, 2CH₂(cPr), 13CH₂), 0.88 (t, ³J_{H-H}

= 6.5 Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃, δ): δ -120.7 (s, 1F, F₆). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ): δ 8.3 (s, CH₂(cPr)), 14.2 (s, CH₃), 22.8 (s, CH₂), 26.9 (s, NCH₂CH₂), 27.7, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 32.0 (s, CH₂), 49.9 (d, C₂' y C₃', ⁴J_{C-F} = 4.4 Hz), 50.9 (s, CH(cPr)), 52.9 (s, C₁' y C₄'), 58.7 (s, NCH₂CH₂), 104.8 (d, C₈, ³J_{C-F} = 2.9 Hz), 108.2 (s, C₃), 112.4 (d, C₅, ²J_{C-F} = 23.3 Hz), 119.8 (d, C₁₀, ³J_{C-F} = 6.3 Hz), 139.2 (s, C₉), 146.1 (d, C₇, ²J_{C-F} = 11.2 Hz), 147.5 (s, C₂), 153.3 (d, C₆, ¹J_{C-F} = 249.7 Hz), 167.2 (s, C₅'), 177.2 (s, C₄'). HRMS (+ESI) m/z: calculado para C₃₃H₅₁FN₃O₃: 556.3914; encontrado: 556.3891 [M+H]⁺ IR (puro): 2916 (ácido), 2850 (alquilo), 1742 (ácido), 1626 (cetona), 1501 (C=C), 1464 (C=C), 1335 (C-N, C-C, C-O), 1254 (C-N, C-C, C-O), 1131 (C-N, C-C, C-O), 1029 (C-F). MP = 150 °C.

Ejemplo 4: Preparación de compuestos de fórmula general III en los que R² = OMe

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 17)



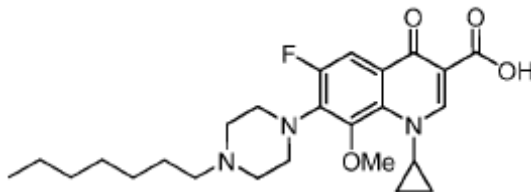
A una suspensión del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (65 mg, 0.17 mmol) en DMF seco (18 mL), se agregaron 1-yodopentano (152 mg, 0.77 mmol) y NaHCO₃ (200 mg, 2.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C, durante 40 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (40 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y se secó sobre MgSO₄ anhidro para dar una mezcla del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico y el pentil éster 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (150 mg).

La última mezcla se disolvió en una mezcla de EtOH/H₂O (5/2) (21 mL) y luego se agregó LiOH (40 mg, 1.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se acidificó con HCl_{aq} 1N hasta pH 3. El etanol se eliminó a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con DCM (40 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El sólido en bruto obtenido se lavó con Et₂O (3X5 mL) para producir el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (25 mg, 34% en 2 etapas) como un polvo de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 14.83 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.78 (s, 1H, H₂), 7.82 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.04 (m, 1H, CH(cPr)), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (ancho s, 4H, H₂' y H₃'), 2.58 (ancho s, 4H, H₁' y H₄'), 2.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.52 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.42-1.24 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂(cPr)), 1.01-0.95 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.92 (t, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂, δ): -120.1 (s, F₆). ¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.5 (d, J = 2.9 Hz, C₄'), 166.9 (s, CO₂H), 156.7 (d, J = 250.9 Hz, C₆'), 150.3 (s, C₂'), 145.9 (d, J = 5.8 Hz, C₈'), 140.1 (d, J = 11.6 Hz, C₇'), 134.6 (s, C₉'), 121.9 (d, J = 9.3 Hz, C₁₀'), 108.0 (s, C₃'), 107.9 (d, J = 23.3 Hz, C₅'), 62.8 (s, OCH₃'), 59.2 (s, NCH₂CH₂CH₂'), 54.3 (s, C₁' y C₄'), 51.2 (d, J = 4.6 Hz, C₂' y C₃'), 41.0 (s, CH(cPr)), 30.1 (s, CH₂'), 26.9 (s, NCH₂CH₂CH₂'), 23.1 (s, CH₂'), 14.3 (s, CH₃'), 9.8 (s, 2CH₂(cPr)). IR (puro): ν = 3081, 2954, 2931, 2857, 2810, 2771, 1729, 1665, 1616, 1580, 1534, 1506, 1440, 1372, 1314, 1277, 1238, 1206, 1187, 1148, 1128, 1114, 1089, 1057, 1039, 1001, 958, 936, 888, 851, 821, 807, 776, 732, 709 cm⁻¹; HRMS (+ESI) m/z: [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₀FN₃O₄: 432.2299, encontrado: 432.2311.

Los compuestos de referencia Quin 18, Quin 19 y Quin 20, y los compuestos 15, 17, 19, 20 y 22, se prepararon de la misma manera que el compuesto de referencia Quin 17, usando los materiales de partida correspondientes.

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-heptilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (compuesto 15)



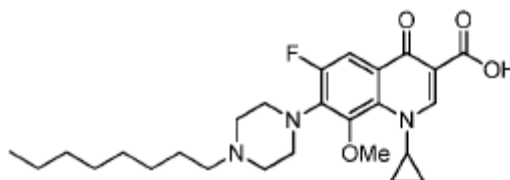
Una mezcla del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-heptilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico y heptil éster de 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-heptilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato se obtuvieron según la referencia Quin 17, a partir del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-

dihidroquinolina-3-carboxílico (2.370g, 6.21mmol), 1-yodoheptano (4.75 g, 21.2 mmol) y NaHCO_3 (3.69 g, 43.9 mmol) en DMF seco (450 mL). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

Se obtuvo ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-heptilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (1.03g, 2.17mmol, 35% en dos etapas, polvo de color amarillo) según la referencia Quin 17, a partir de la mezcla posterior y LiOH (580 mg, 24.2 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (5/2) (400 mL).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 14.77 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.77 (s, 1H, H₂), 7.80 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.04 (m, 1H, CH(cPr)), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (ancho s, 4H, H₂' y H₃'), 2.58 (ancho s, 4H, H₁' y H₄'), 2.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.50 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.42-1.24 (m, 8H, CH₂), 1.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂(cPr)), 1.02-0.95 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.89 (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.1 (d, J = 3.1 Hz, C₄), 166.9 (s, CO₂H), 157.8 (d, J = 250.8 Hz, C₆), 154.5 (s, C₂), 145.4 (d, J = 5.8 Hz, C₈), 139.5 (d, J = 11.7 Hz, C₇), 134.1 (s, C₉), 121.9 (d, J = 9.2 Hz, C₁₀), 108.4 (s, C₃), 107.9 (d, J = 23.3 Hz, C₅), 62.7 (s, OCH₃), 59.1 (s, NCH₂CH₂CH₂), 53.9 (s, C₁' y C₄'), 50.5 (d, J = 4.6 Hz, C₂' y C₃'), 40.6 (s, CH(cPr)), 31.9 (s, CH₂), 29.3 (s, CH₂), 29.0 (s, CH₂), 27.6 (s, CH₂), 27.2 (s, CH₂), 26.7 (s, CH₂), 22.7 (s, CH₂), 14.2 (s, CH₃), 9.7 (s, 2CH₂(cPr)). MP = 157.2 °C. Análisis elemental: C = 64.62%, H = 7.52%, N = 8.83%, calculado C = 65.14%, H = 7.47%, N = 9.12%.

15 Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 18)

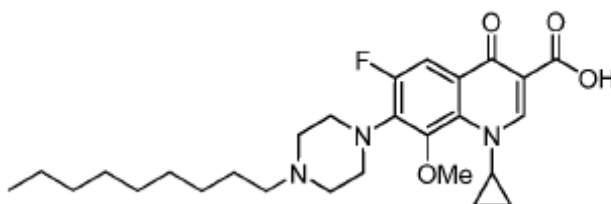


Una mezcla del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico y octil éster de 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (80 mg) se obtuvieron según la referencia Quin 17, a partir del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (75 mg, 0.20 mmol), 1-yodooctano (133mg, 0.55 mmol) y NaHCO_3 (100 mg, 1.20 mmol) en DMF seco (18 mL). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

Se obtuvo el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (30 mg, 32 % en dos etapas, polvo de color amarillo) según la referencia Quin 17, a partir de la mezcla posterior (80 mg) y LiOH (40 mg, 1.67 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (5/2) (21 mL).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 14.77 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.77 (s, 1H, H₂), 7.80 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.04 (m, 1H, CH(cPr)), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (ancho s, 4H, H₂' y H₃'), 2.58 (ancho s, 4H, H₁' y H₄'), 2.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.50 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.42-1.24 (m, 10H, CH₂), 1.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂(cPr)), 1.02-0.95 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.89 (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂, δ): -120.1 (s, F₆). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.5 (d, J = 3.1 Hz, C₄), 166.8 (s, CO₂H), 156.7 (d, J = 250.8 Hz, C₆), 150.3 (s, C₂), 145.9 (d, J = 5.8 Hz, C₈), 140.1 (d, J = 11.7 Hz, C₇), 134.6 (s, C₉), 121.9 (d, J = 9.2 Hz, C₁₀), 108.0 (s, C₃), 107.9 (d, J = 23.3 Hz, C₅), 62.8 (s, OCH₃), 59.3 (s, NCH₂CH₂CH₂), 54.3 (s, C₁' y C₄'), 51.2 (d, J = 4.6 Hz, C₂' y C₃'), 41.0 (s, CH(cPr)), 32.3 (s, CH₂), 30.0 (s, CH₂), 29.7 (s, CH₂), 27.9 (s, CH₂), 27.2 (s, CH₂), 23.1 (s, CH₂), 14.3 (s, CH₃), 9.8 (s, 2CH₂(cPr)). IR (puro): ν = 3084, 2926, 2853, 2809, 2770, 1728, 1617, 1601, 1554, 1539, 1505, 1436, 1383, 1376, 1312, 1280, 1238, 1204, 1187, 1144, 1128, 1115, 1091, 1055, 1040, 1008, 993, 957, 934, 887, 831, 821, 805, 730, 710 cm⁻¹; HRMS (+ESI) m/z: [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₆FN₃O₄: 474.2769, encontrado: 474.2765. Análisis elemental: C = 66.11%, H = 7.78%, N = 8.82%, calculado C = 65.94%, H = 7.66%, N = 8.87%.

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (compuesto 17)



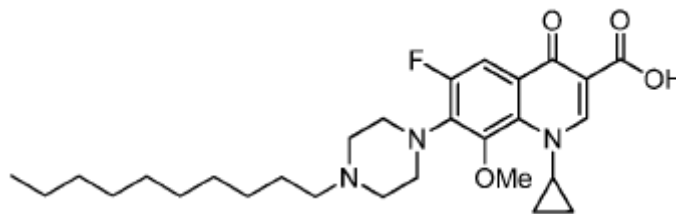
Una mezcla del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico y nonil éster de 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato se

obtuvieron según la referencia Quin 17, a partir del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (2.04g, 5.35 mmol), 1-yodonano (4.45 g, 17.5 mmol) y NaHCO₃ (3.04g, 36.2 mmol) en DMF seco (450mL). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

5 Se obtuvo el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (1.02g, 2.03mmol, 38 % en dos etapas, polvo de color amarillo) según la referencia Quin 17, a partir de la mezcla posterior y LiOH (580 mg, 24.2 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (5/2) (400 mL).

10 ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 14.77 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.77 (s, 1H, H₂), 7.80 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.04 (m, 1H, CH(cPr)), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (ancho s, 4H, H₂ y H₃), 2.58 (ancho s, 4H, H_{1'} y H_{4'}), 2.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.50 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.42-1.24 (m, 12H, CH₂), 1.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂(cPr)), 1.02-0.95 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.89 (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.1 (d, J = 3.1 Hz, C₄), 166.9 (s, CO₂H), 157.9 (d, J = 250.8 Hz, C₆), 154.5 (s, C₂), 145.3 (d, J = 5.8 Hz, C₈), 139.7 (d, J = 11.7 Hz, C₇), 134.0 (s, C₉), 121.6 (d, J = 9.2 Hz, C₁₀), 108.2 (s, C₃), 107.9 (d, J = 23.3 Hz, C₅), 62.6 (s, OCH₃), 59.1 (s, NCH₂CH₂CH₂), 54.0 (s, C_{1'} y C_{4'}), 50.8 (d, J = 4.6 Hz, C_{2'} y C_{3'}), 40.6 (s, CH(cPr)), 32.0 (s, CH₂), 29.7 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 29.4 (s, CH₂), 27.7 (s, CH₂), 26.9 (s, CH₂), 25.5 (s, CH₂), 22.8 (s, CH₂), 14.2 (s, CH₃), 9.7 (s, 2CH₂(cPr)). MP = 144.4 °C. Análisis elemental: C = 66.36 %, H = 7.86 %, N = 8.50 %, calculado C = 66.51 %, H = 7.85 %, N = 8.62 %.

Preparación del ácido 1-ciclopropil-7-(4-decilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 19)

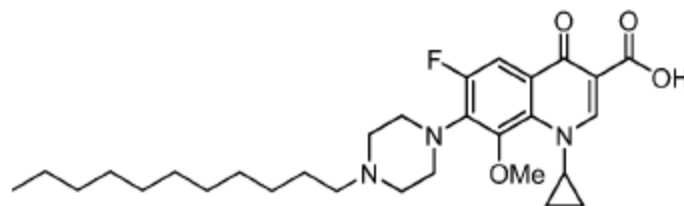


20 Una mezcla del ácido 1-ciclopropil-7-(4-decylpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico y decil éster de 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-decylpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (90 mg) se obtuvieron según la referencia Quin 17, a partir del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (80 mg, 0.21 mmol), 1-yododecano (163mg, 0.61 mmol) y NaHCO₃ (120 mg, 1.40 mmol) en DMF seco (20mL). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

25 El ácido 1-ciclopropil-7-(4-decylpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (30 mg, 29 % en dos etapas, sólido de color blanco) se obtuvo según la referencia Quin 17, a partir de la mezcla posterior (90 mg) y LiOH (40 mg, 1.67 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (5/2) (21 mL).

30 ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 14.78 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.78 (s, 1H, H₂), 7.82 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.04 (m, 1H, CH(cPr)), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (ancho s, 4H, H₂ y H₃), 2.57 (ancho s, 4H, H_{1'} y H_{4'}), 2.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.51 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.37-1.24 (m, 14H, CH₂), 1.20 (m, 2H, CH₂(cPr)), 1.02-0.95 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.89 (t, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂, δ): -120.1 (s, F6). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.5 (d, J = 3.1 Hz, C₄), 166.9 (s, CO₂H), 156.7 (d, J = 250.9 Hz, C₆), 150.3 (s, C₂), 145.9 (d, J = 5.8 Hz, C₈), 140.1 (d, J = 11.8 Hz, C₇), 134.6 (s, C₉), 121.9 (d, J = 9.1 Hz, C₁₀), 108.0 (s, C₃), 107.9 (d, J = 23.2 Hz, C₅), 62.8 (s, OCH₃), 59.3 (s, NCH₂CH₂CH₂), 54.3 (s, C_{1'} y C_{4'}), 51.2 (d, J = 4.7 Hz, C_{2'} y C_{3'}), 41.0 (s, CH(cPr)), 32.3 (s, CH₂), 30.1 (s, CH₂), 30.0 (s, 2CH₂), 29.8 (s, CH₂), 27.9 (s, CH₂), 27.3 (s, CH₂), 23.1 (s, CH₂), 14.3 (s, CH₃), 9.8 (s, 2CH₂(cPr)). IR (puro): ν = 3071; 2924, 2852, 2770, 1729, 1618, 1601, 1536, 1506, 1441, 1394, 1384, 1313, 1281, 1239, 1206, 1188, 1148, 1129, 1116, 1091, 1055, 1042, 1003, 959, 937, 888, 879, 831, 821, 805, 730, 710 cm⁻¹; HRMS (+ESI) m/z: [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₀FN₃O₄: 502.3082, encontrado, 502.3077. Análisis elemental: C = 67.28%, H = 8.21%, N = 8.31%, calculado C = 67.04%, H = 8.04%, N = 8.38%.

40 Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (compuesto 19)

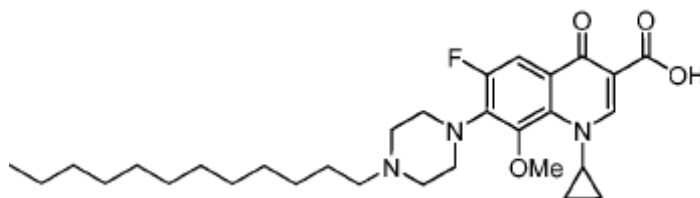


Una mezcla del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico y undecil éster 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato se obtuvieron según la referencia Quin 17, a partir del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (2.13g, 5.60mmol), 1-yodoundecano (4.94g, 17.5 mmol) y NaHCO₃ (3.04g, 36.2 mmol) en DMF seco (450mL). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

Se obtuvo el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (1.01g, 1.96mmol, 35 % en dos etapas, polvo de color amarillo) según la referencia Quin 17, a partir de la mezcla posterior y LiOH (580 mg, 24.2 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (5/2) (400 mL).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 14.77 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.77 (s, 1H, H₂), 7.80 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.04 (m, 1H, CH(cPr)), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (ancho s, 4H, H₂' y H₃'), 2.58 (ancho s, 4H, H₁' y H₄'), 2.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.50 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.40-1.16 (m, 18H, CH₂, CH₂(cPr)), 1.02-0.95 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.89 (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.2 (d, J = 3.1 Hz, C₄), 166.9 (s, CO₂H), 157.9 (d, J = 250.8 Hz, C₆), 154.6 (s, C₂), 145.3 (d, J = 5.8 Hz, C₈), 139.6 (d, J = 11.7 Hz, C₇), 134.1 (s, C₉), 121.8 (d, J = 9.2 Hz, C₁₀), 108.2 (s, C₃), 107.9 (d, J = 23.3 Hz, C₅), 62.6 (s, OCH₃), 59.1 (s, NCH₂CH₂CH₂), 54.0 (s, C₁' y C₄'), 50.8 (d, J = 4.6 Hz, C₂' y C₃'), 40.7 (s, CH(cPr)), 32.1 (s, CH₂), 29.8 (s, CH₂), 29.7 (s, CH₂), 29.5 (s, CH₂), 27.7 (s, CH₂), 26.9 (s, CH₂), 25.5 (s, CH₂), 22.8 (s, CH₂), 14.3 (s, CH₃), 9.7 (s, 2CH₂(cPr)). MP = 136.3 °C. Análisis elemental: C = 67.27%, H = 8.14%, N = 8.02%, calculado C = 67.55%, H = 8.21%, N = 8.15%.

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (compuesto 20)

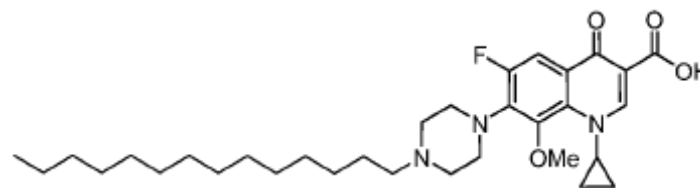


Una mezcla de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico y dodecil éster de 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato se obtuvieron según la referencia Quin 17, a partir del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (2.32g, 6.08mmol), 1-yodododecano (4.94g, 17.5 mmol) y NaHCO₃ (3.04g, 36.2 mmol) en DMF seco (450mL). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

Se obtuvo el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (1.03g, 1.94mmol, 32 % en dos etapas, polvo de color amarillo) según la referencia Quin 17, a partir de la mezcla posterior y LiOH (580 mg, 24.2 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (5/2) (400 mL).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 14.77 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.77 (s, 1H, H₂), 7.80 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.04 (m, 1H, CH(cPr)), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (ancho s, 4H, H₂' y H₃'), 2.58 (ancho s, 4H, H₁' y H₄'), 2.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.50 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.40-1.16 (m, 20H, CH₂, CH₂(cPr)), 1.02-0.95 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.89 (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.1 (d, J = 3.1 Hz, C₄), 166.9 (s, CO₂H), 157.8 (d, J = 250.8 Hz, C₆), 154.5 (s, C₂), 145.4 (d, J = 5.8 Hz, C₈), 139.7 (d, J = 11.7 Hz, C₇), 134.0 (s, C₉), 121.6 (d, J = 9.2 Hz, C₁₀), 108.2 (s, C₃), 107.8 (d, J = 23.3 Hz, C₅), 62.6 (s, OCH₃), 59.1 (s, NCH₂CH₂CH₂), 53.9 (s, C₁' y C₄'), 50.7 (d, J = 4.6 Hz, C₂' y C₃'), 40.6 (s, CH(cPr)), 32.0 (s, CH₂), 29.7 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 29.4 (s, CH₂), 27.7 (s, CH₂), 26.8 (s, CH₂), 22.8 (s, CH₂), 14.2 (s, CH₃), 9.6 (s, 2CH₂(cPr)). MP = 134.6 °C. Análisis elemental: C = 67.89%, H = 8.49%, N = 7.82%, calculado C = 68.03%, H = 8.37%, N = 7.93%.

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (compuesto 22)



Una mezcla del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico y tetradecil éster de 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato se obtuvieron según la referencia Quin 17, a partir del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-

dihidroquinolina-3-carboxílico (2.18g, 5.71mmol), 1-bromotetradecano (4.714g, 17.0 mmol) y NaHCO_3 (2.94g, 35.0 mmol) en DMF seco (450mL). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

Se obtuvo el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (1.02g, 1.83mmol, 32 % en dos etapas, polvo de color amarillo) según la referencia Quin 17, a partir de la mezcla posterior y LiOH (580 mg, 24.2 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (5/2) (400 mL).

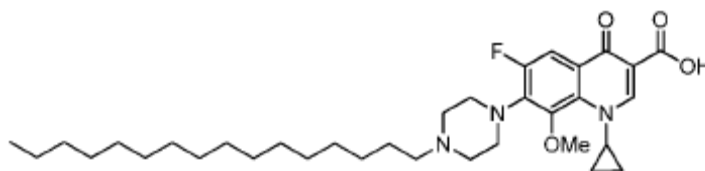
5

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 14.77 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.77 (s, 1H, H₂), 7.80 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.04 (m, 1H, CH(cPr)), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (ancho s, 4H, H_{2'} y H_{3'}), 2.58 (ancho s, 4H, H_{1'} y H_{4'}), 2.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.50 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.40-1.16 (m, 24H, CH₂, CH₂(cPr)), 1.02-0.95 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.89 (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.1 (d, J = 3.1 Hz, C₄), 166.8 (s, CO₂H), 157.8 (d, J = 250.8 Hz, C₆), 154.5 (s, C₂), 145.5 (d, J = 5.8 Hz, C₈), 139.7 (d, J = 11.7 Hz, C₇), 134.0 (s, C₉), 121.7 (d, J = 9.2 Hz, C₁₀), 107.9 (s, C₃), 107.8 (d, J = 23.3 Hz, C₅), 62.5 (s, OCH₃), 59.1 (s, NCH₂CH₂CH₂), 54.0 (s, C_{1'} y C_{4'}), 50.7 (d, J = 4.6 Hz, C_{2'} y C_{3'}), 40.6 (s, CH(cPr)), 32.0 (s, CH₂), 29.7 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 29.4 (s, CH₂), 27.7 (s, CH₂), 26.6 (s, CH₂), 22.8 (s, CH₂), 14.2 (s, CH₃), 9.6 (s, 2CH₂(cPr)). MP = 131.1 °C. Análisis elemental: C = 69.10%, H = 8.85%, N = 7.44%, calculado C = 68.91%, H = 8.67%, N = 7.53%.

10

15

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (Quin 20)



El hexadecil éster de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato (100 mg, 68%) se obtuvo según la referencia Quin 17, a partir del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (70 mg, 0.18 mmol), 1-yodohexadecano (230mg, 0.65 mmol) y NaHCO_3 (200 mg, 2.40 mmol) en DMF seco (18mL). Este producto fue suficientemente puro para la reacción posterior.

20

Se obtuvo el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (50 mg, 47 % en dos etapas, sólido de color blanco) según la referencia Quin 17, a partir del éster correspondiente (100 mg, 0.123 mmol) y LiOH (40 mg, 1.67 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (5/2) (21 mL).

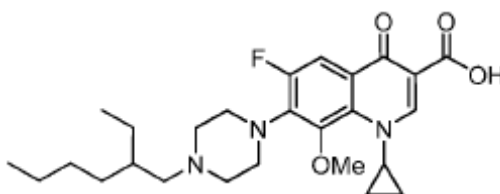
25

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 14.79 (ancho s, 1H, CO₂H), 8.78 (s, 1H, H₂), 7.82 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.04 (m, 1H, CH(cPr)), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (ancho s, 4H, H_{2'} y H_{3'}), 2.58 (ancho s, 4H, H_{1'} y H_{4'}), 2.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.50 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.40-1.16 (m, 28H, CH₂, CH₂(cPr)), 1.01-0.95 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.88 (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂, δ): -120.1 (s, F6). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.5 (d, J = 3.0 Hz, C₄), 166.9 (s, CO₂H), 156.7 (d, J = 250.8 Hz, C₆), 150.3 (s, C₂), 145.9 (d, J = 5.8 Hz, C₈), 140.1 (d, J = 11.7 Hz, C₇), 134.6 (s, C₉), 121.9 (d, J = 9.2 Hz, C₁₀), 108.1 (s, C₃), 108.0 (d, J = 23.3 Hz, C₅), 62.8 (s, OCH₃), 59.3 (s, NCH₂CH₂CH₂), 54.3 (s, C_{1'} y C_{4'}), 51.2 (d, J = 4.6 Hz, C_{2'} y C_{3'}), 41.0 (s, CH(cPr)), 32.4 (s, CH₂), 30.11 (s, 5CH₂), 30.07 (s, 3CH₂), 30.03 (s, CH₂), 29.8 (s, CH₂), 27.9 (s, CH₂), 27.3 (s, CH₂), 23.1 (s, CH₂), 14.3 (s, CH₃), 9.8 (s, 2CH₂(cPr)). IR (puro): ν = 3078, 3004, 2917, 2850, 2770, 1733, 1620, 1601, 1511, 1443, 1393, 1384, 1370, 1328, 1312, 1281, 1239, 1208, 1187, 1149, 1130, 1115, 1090, 1053, 993, 959, 937, 889, 878, 831, 822, 805, 730, 719cm⁻¹; HRMS (-ESI) m/z: [M-H]⁻ calculado para C₃₄H₅₂FN₃O₄: 584.3863, encontrado, 584.3843.

30

35

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-(2-etilhexil)piperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (compuesto 25)

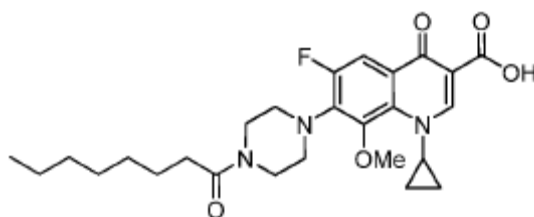


Al compuesto 2 (1 eq.) en diclorometano, se agregaron 2-etilhexanal (1.2 eq.) y ácido acético (6 eq.) se le agregó en porciones $\text{Na-BH}(\text{OAc})^3$ (1.3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (450 mL) y la mezcla se filtró sobre celite. La torta se lavó con diclorometano y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. La purificación en gel de sílice (DCM/metanol 90/10, 0.5% de AcOH) proporcionó ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-(2-etilhexil) piperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico como un sólido de color blanco (35%).

40

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 8.85 (s, 1H, H₂), 7.90 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.06 (m, 1H, CH(cPr)), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (ancho s, 4H, H_{2'} y H_{3'}), 2.59 (ancho s, 4H, H_{1'} y H_{4'}), 2.28 (bs, 2H, NCH₂CH), 1.49-1.21 (m, 11H, CH₂, CH, CH₂(cPr)), 1.06-1.00 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.89 (m, 6H, 2CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.4 (d, J = 3.1 Hz, C₄), 167.3 (s, CO₂H), 156.5 (d, J = 250.8 Hz, C₆), 150.2 (s, C₂), 145.6 (d, J = 5.8 Hz, C₈), 140.1 (d, J = 11.7 Hz, C₇), 134.4 (s, C₉), 121.8 (d, J = 9.2 Hz, C₁₀), 117.2 (s, C₃), 108.4 (d, J = 23.3 Hz, C₅), 63.6 (s, OCH₃), 62.7 (s, NCH₂CH), 54.7 (s, C_{1'} y C_{4'}), 51.2 (d, J = 4.6 Hz, C_{2'} y C_{3'}), 41.0 (s, CH(cPr)), 36.5 (s, CH), 31.9 (s, CH₂), 29.4 (s, CH₂), 25.0 (s, CH₂), 23.6 (s, CH₂), 14.6 y 11.2 (s, CH₃), 9.8 (s, 2CH₂(cPr)). Análisis elemental: C = 65.66%, H = 7.49%, N = 8.57%, calculado C = 65.94%, H = 7.66%, N = 8.87%.

Preparación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octanoilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (compuesto 26)



El ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-piperazin-1-il-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (1 eq.) se disolvió en diclorometano. A 0 °C, se agregaron trietilamina (1.3 eq.) y cloruro de acilo (1.5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ciclohexano y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente DCM/Metanol 95/15) para proporcionar el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octanoilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico como un sólido de color blanco (40 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 8.87 (s, 1H, H₂), 7.95 (d, ³J_{H-F} = 12.4 Hz, 1H, H₅), 4.06 (m, 1H, CH(cPr)), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (ancho s, 4H, H_{1'} y H_{4'}), 3.44 (ancho s, 4H, H_{2'} y H_{3'}), 2.42 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.68 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1.42-1.23 (m, 12H, CH₂), 1.02-0.95 (m, 2H, CH₂(cPr)), 0.94 (t, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂, δ): 177.4 (d, J = 3.1 Hz, C₄), 172.5 (s, CO), 167.0 (s, CO₂H), 156.4 (d, J = 250.8 Hz, C₆), 150.5 (d, J = 5.8 Hz, C₈), 146.0 (d, J = 11.7 Hz, C₇), 139.4 (s, C₉), 134.3 (s, C₃), 122.9 (d, J = 9.2 Hz, C₁₀), 108.7 (d, J = 23.3 Hz, C₅), 63.0 (s, OCH₃), 51.3 (bs, C_{1'}, C_{4'}, C_{2'} y C_{3'}), 40.9 (s, CH(cPr)), 33.9 (s, CH₂), 32.1 (s, CH₂), 29.9 (s, CH₂), 29.5 (s, CH₂), 25.8 (s, CH₂), 23.0 (s, CH₂), 14.5 (s, CH₃), 10.0 (s, 2CH₂(cPr)). Análisis elemental: C = 63.31 %, H = 7.10%, N = 8.08%, calculado C = 64.05%, H = 7.03%, N = 8.62%.

2. Datos biológicos

2.1. Actividad antimicrobiana in vitro sobre el crecimiento de *M. tuberculosis* H37Rv y el superenrollamiento de ADN del ADN girasa

A) Para compuestos Quin 9 a Quin 20

30 Materiales y métodos

Reactivos

Las siguientes tres quinolonas fueron proporcionadas por sus fabricantes correspondientes: gatifloxacina (Grünenthal, Levallois-Perret, Francia); ciprofloxacina y moxifloxacina (Bayer Pharma, Puteaux, Francia).

Actividad antimicrobiana in vitro

35 Se cultivaron cepas de *M. tuberculosis* H37Rv y mutantes que albergan mutaciones en la ADN girasa comúnmente observada en cepas clínicas resistentes a quinolonas (GyrA A90V y GyrA D94G) en medio Löwenstein-Jensen. Las MIC se determinaron mediante el método de proporción descrito anteriormente (Guillemin, I.; Jarlier V.; Cambau E. Antimicrob. Agents Chemother. 1998, 42, 2084). Brevemente, 10³ y 10⁵ CFU se extendieron sobre agar 7H11 suplementado con 10% de ácido oleico albúmina-dextrosa-catalasa y que contenía diluciones dobles en serie del compuesto. Las colonias se enumeraron después de 21 a 30 días de incubación a 37 °C. La MIC se definió como la concentración de fármaco a la que el crecimiento bacteriano se redujo a 1% o menos del cultivo de control libre de fármaco (Inderlied, C. B.; Nash K. A. In Antibiotics in laboratory medicine, 4th ed.; M. D. V. Lorian, Eds.; The Williams & Wilkins Co.; Baltimore, Md., 1996; pp 127-175).

45 La interferencia con la replicación de *M. tuberculosis* dentro de los macrófagos se midió mediante un ensayo basado en células fenotípicas que usa microscopía de fluorescencia confocal automatizada para el cribado de alto rendimiento de productos químicos (Christophe T. et al. High Content Screening Identifies Decaprenyl-Phosphoribose 29 Epimerase as a Target for Intracellular Antimycobacterial Inhibitors, PLoS pathogens, 2009 Oct;5(10):e1000645).

Ensayo de superenrollamiento de ADN

El ADN girasa de *M. tuberculosis* se purificó como se describió previamente (Aubry, A.; Pan, X.-S.; Fisher, L. M.; Jarlier, V.; Cambau, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 1281). La mezcla de reacción (volumen total, 30 μ L) contenía solución reguladora de ensayo de ADN girasa (Tris-HCl 40 mM [pH 7.5], KCl 25 mM, acetato de magnesio 6 mM, espermidina 2 mM, ditioneitol 4 mM, albúmina de suero bovino [0.36 μ g/mL], glutamato de potasio 10 mM, ATP 1 mM [pH 8.0]) y ADN pBR322 relajado (0.4 μ g) como sustrato. Las proteínas girasas (300 ng de GyrA y 250 ng de GyrB) se mezclaron en presencia de concentraciones crecientes de quinolonas durante 1 h a 37 °C para *M. tuberculosis*. Las reacciones se terminaron mediante la adición de 50% de glicerol que contenía 0.25% de azul de bromofenol, y la mezcla de reacción total se sometió a electroforesis en un gel de agarosa al 1% en solución reguladora de 0.5X TBE (Tris-borato-EDTA, pH 8.3). Después de la electroforesis durante 5.5 h a 50 V, el gel se tiñó con bromuro de etidio (0.7 μ g/mL). El efecto inhibitorio de las quinolonas sobre la ADN girasa se evaluó determinando la concentración de fármaco requerida para inhibir la actividad de superenrollamiento de la enzima en un 50% (IC₅₀). La actividad de superenrollamiento se evaluó rastreando el brillo de las bandas correspondientes al ADN pBR322 superenrollado con el software Molecular Analyst (Bio-Rad).

Resultados

Tabla 2: Actividades de ocho compuestos que inhiben el crecimiento de *M. tuberculosis* H37Rv (MIC) y el superenrollamiento de ADN de la ADN girasa (IC₅₀) en μ M

Com.	R ²	R ¹	clogP ^a	Intra mac.	ADN girasa-IC ₅₀	MIC (<i>M. tuberculosis</i>) μ M		
						WT	D94G	A90V
Gatifloxacino ^c	OMe	H	-0.27	nd	6.8	0.32	2.66	5.33
Moxifloxacino ^c	OMe	.b	-1.50	4.16	5	0.63	10	5
Ciprofloxacino ^d	H	H	-0.73	nd	15	1.5	≥ 24	≥24
Quin 9	H	C ₁₀	4.61	1	120	0.5	≥4.8	≥4.8
Quin 10	H	C ₁₆	7.78	>25	105	57	nd	nd
Quin 15	H	C ₅	1.97	inactivo	76	6	nd	nd
Quin 16	H	C ₈	3.55	<0.05	135	≤0.2	13.5	6.7
Quin 17	OMe	C ₅	1.91	<0.02	60	3.5	>18.5	18.5
Quin 18	OMe	C ₈	3.49	0.65	195	≤ 0.12	2	0.5
Quin 19	OMe	C ₁₀	4.55	10	150	0.25	1	0.5
Quin 20	OMe	C ₁₆	7.73	0.65	121	0.2	>13.7	13.7

nd = no determinado

Intra mac. = actividad dentro de los macrófagos

MIC = concentración inhibitoria máxima

^aclogP se calculó usando el software ChemdrawUltra 12.0

^b moxifloxacina presenta una sustitución diferente en R7 y ninguna cadena alquílica en el átomo de nitrógeno terminal.

^c actividades biológicas de gatifloxacina y moxifloxacina indicadas en este documento son las publicadas anteriormente (Poissy et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, p4765-71)

^d actividades biológicas de ciprofloxacina indicadas en este documento son datos no publicados realizados contra las mismas cepas que en la publicación anterior (Poissy, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, p4765-71)

Todas las fluoroquinolonas sintetizadas exhiben actividad antibacteriana contra la cepa de *M. tuberculosis* de tipo salvaje, especialmente Quin 9, 16, 18, 19 y 20 (MIC <1 μ M). Sorprendentemente, ninguno de ellos inhibe (o, en

concentraciones muy altas) la ADN girasa de *M. tuberculosis* de tipo salvaje. Además, dos de estas nuevas quinolonas (Quin 18 y Quin 19) son de particular interés. Exhiben una alta actividad antibacteriana contra WT (cepa H37Rv) pero también contra cepas de *M. tuberculosis* resistentes a quinolonas (cepas D94V y A90V).

5 En conjunto, estos resultados sugieren (i) un modo de acción diferente (o adicional) que los exhibidos por las quinolonas, y (ii) una actividad antibacteriana contra las cepas de *M. tuberculosis*, incluidas las cepas de XDR-TB (esto es, cepas resistentes a quinolonas).

B) Para los compuestos 15 a 20, Quin 18 y Quin 19

Materiales y métodos

Reactivos

10 La moxifloxacin (MOX), que usó un control positivo, fue proporcionada por su fabricante correspondiente (Bayer Pharma, Puteaux, Francia).

Actividad antimicrobiana in vitro

15 Cepas de *M. tuberculosis* H37Rv tipo salvaje y mutantes que albergan mutaciones en la ADN girasa comúnmente observada en cepas clínicas resistentes a quinolonas (GyrA A90V, GyrA D94G y GyrB D500N), y cepas clínicas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos (MDR; definidas como resistencia a los fármacos antituberculosos clave, la isoniazida y la rifampicina; siendo 2 de las 3 cepas también son resistentes a los aminoglucósidos y, por lo tanto, se clasifican como cepas pre-XDR (extremadamente resistentes a los medicamentos); GV1503014223, KC1503006247, XCC1503082245) se cultivaron en medio Löwenstein-Jensen. Las MIC se determinaron mediante el método de proporción descrito anteriormente (Guillemin, I.; Jarlier V.; Cambau E. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42, 2084).
 20 Brevemente, 10^3 y 10^5 CFU se extendieron sobre agar 7H11 suplementado con 10% de ácido oleico-albúmina-dextrosa-catalasa y que contenía diluciones dobles en serie del compuesto. Las colonias se enumeraron después de 3 a 30 días de incubación a 37 °C (dependiendo de la especie micobacteriana). La MIC se definió como la concentración de fármaco a la que el crecimiento bacteriano se redujo a 1% o menos del cultivo de control libre de fármaco (Inderlied, C. B.; Nash K. A. In *Antibiotics in laboratory medicine*, 4th ed.; M. D. V. Lorian, Eds.; The Williams & Wilkins Co.; Baltimore, Md., 1996; pp 127-175).

Resultados

Los resultados se presentan en la tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	MIC (µM)						
	MOX	15	Quin 18	Quin 19	17	19	20
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	1.2	2.2	0.12	<0,12	0.12	0.25	0.47
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv GyrB D500N	12.5	2.2	<0.12	0.5	0.5	2	0.23
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv GyrA A90V	12.5	2.2	2	1	2	10	1.9
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv GyrA D94G	12.5	0.5	2	2	2	10	1.9
GV1503014223	0.6	1	<0.12	<0.12	<0.12	0.5	0.47
KC1503006247	0.6	1	<0.12	<0.12	<0.12	0.12	0.47
XCC1503082245	0.6	1	0.12	0.5	1	0.5	0.47
MIC = concentración inhibitoria máxima							

30 Todos los nuevos compuestos sintetizados demostraron actividad antibacteriana contra la cepa de *M. tuberculosis* de tipo salvaje. Especialmente, Quin18, Quin19, los compuestos 17, 19 y 20 tienen MIC que están por debajo de las MIC de moxifloxacin (1.2 µM).

Curiosamente, también presentaron una alta actividad antibacteriana contra cepas de *M. tuberculosis* resistentes a quinolonas (cepas GyrB D500N, GyrA D94G y GyrA A90V). Se debe notar que para Quin18, Quin19, los compuestos 17, 19 y 20, las MIC son similares o aumentadas en cepas resistentes a FQ, dependiendo de la mutación, pero aún son $\leq 2 \mu\text{M}$ para Quin18, Quin19, compuestos 17 y 20, esto es, similar a la de moxifloxacin contra la cepa de tipo salvaje. Muy interesantemente, las MIC de los compuestos más potentes fueron similares entre las cepas MDR y la cepa de *M. tuberculosis* H37Rv de tipo salvaje.

2.2. Determinación de la dosis mínima eficaz (MED) de Quin18 y Quin19 en el modelo de TB murina

Materiales y métodos

Ratones hembra Balb/C/J de cuatro semanas de edad se infectaron por vía intravenosa con 10^6 CFU de cepa de *M. tuberculosis* H37Rv. Al día siguiente de la infección (D1), se sacrificaron 10 ratones para determinar los valores basales exactos del peso del bazo y los recuentos de CFU en los pulmones. Los ratones restantes se asignaron a los siguientes grupos de tratamiento: un grupo de control negativo no tratado para el control de supervivencia, un grupo de control positivo tratado durante 1 mes con isoniazida (INH) 25 mg/kg/d, diez grupos de prueba fueron tratados con Quin18 y Quin19 a dosis crecientes (25 mg/kg/d; 50 mg/kg/d; 100 mg/kg/d; 150 mg/kg/d) administradas por sonda oral, y dos grupos de prueba adicionales fueron tratados por vía intravenosa con Quin18 25 mg/kg/d y 100 mg/kg/d. Todos los grupos contenían 10 ratones y fueron tratados de D1 a D28, 5 días a la semana. Los parámetros usados para evaluar la gravedad de la infección y la efectividad de los tratamientos fueron la tasa de supervivencia, el peso del bazo, las lesiones pulmonares macroscópicas y los recuentos de CFU en los pulmones.

La dosis mínima eficaz se definió como la dosis mínima capaz de prevenir la mortalidad de los ratones, el agrandamiento del bazo y la aparición de lesiones pulmonares macroscópicas. Los recuentos de CFU se consideraron como una forma más precisa de determinar la eficacia del intervalo de dosis de Quin18 y Quin19.

Las tasas de supervivencia entre los grupos se representaron en una curva de Kaplan-Meier y se compararon usando la prueba de log-rank.

Resultados

Los resultados se presentan en la tabla 4, figuras 1 y 2.

Supervivencia entre ratones infectados con la cepa H37Rv de *M. tuberculosis* de tipo salvaje y tratados con Quin18 y Quin19, independientemente de la dosis (25, 50, 100 y 150 mg/kg/d) y la ruta de administración (por sonda) (Figura 1) o por vía intravenosa (Figura 2) para Quin18) fue estadísticamente superior al grupo no tratado y similar al grupo tratado por el fármaco de referencia, esto es, isoniazida 25 mg/kg/d (las curvas pueden superponerse).

Los pesos de los ratones fueron menores en los grupos no tratados que en los grupos de prueba, donde los pesos de los ratones fueron similares entre los grupos tratados con los nuevos compuestos o con isoniazida. Los pesos del bazo, que son un signo indirecto de infección, fueron mayores en el grupo no tratado que en los grupos tratados por los dos compuestos administrados por sonda y el grupo tratado por isoniazida, mientras que los grupos tratados por vía intravenosa con Quin18 tienen pesos de bazo similares al grupo no tratado.

Las tasas de supervivencia a lo largo del tiempo por dosis se muestran en las figuras 1 y 2. La supervivencia no difirió entre los grupos de prueba donde la supervivencia fue significativamente diferente de la supervivencia del grupo no tratado y comparable a la supervivencia del grupo de control positivo tratado con isoniazida, incluso a la misma dosis, esto es, 25 mg/kg/j.

Los recuentos de CFU, considerados como una forma más precisa de determinar la eficacia del intervalo de dosis de Quin18 y Quin19, están pendientes.

Conclusión

Estos resultados muestran que Quin18 y Quin19, administrados por vía oral, tienen una eficacia sobresaliente en un modelo de tuberculosis en ratones. Un medicamento oral para la tuberculosis, especialmente MDR y XDR TB, es una necesidad clínica bien reconocida y Quin18 y Quin19 tienen una gran promesa en este sentido.

Tabla 4

Compuesto	Dosis (mg/kg/j)	Administración	Supervivencia			Peso de los ratones (mg)	Peso del bazo (mg)
			No. ratones	No. muerte	p*		
Sin tratamiento	na	na	12	9	0.0005	13.6 ± 3.9	364.2 ± 172.5

Isoniazida	25	Alimentación por sonda	10	0	0.0005	20.2 ± 1	237 ± 73.8
	25	Alimentación por sonda	10	0	0.0005	19.4 ± 0.9	258.6 ± 155
	50	Alimentación por sonda	10	0	0.0005	20 ± 1.6	231 ± 63.3
Quin 18	100	Alimentación por sonda	10	0	0.0005	19.4 ± 1.5	210 ± 104.1
	150	Alimentación por sonda	10	0	0.0005	20.3 ± 0.8	239.8 ± 129.3
	25	Por vía intravenosa	10	0	0.0005	20 ± 1	391 ± 89.7
	100	Por vía intravenosa	10	1	0.0015	10 ± 1.1	400 ± 7.7
	25	Alimentación por sonda	10	1	0.00048	19.3 ± 2.6	332 ± 141.1
Quin 19	50	Alimentación por sonda	10	2	0.0248	18 ± 3.4	305.6 ± 181.5
	100	Alimentación por sonda	10	0	0.0005	20.2 ± 1.3	253 ± 127.2
	150	Alimentación por sonda	10	0	0.0005	20.7 ± 0.8	222 ± 106.2

* valor p de supervivencia en comparación con ratones no tratados, prueba de supervivencia de intervalo logarítmico

2.3. Evaluación de la toxicidad aguda de Quin 18 y Quin 19 en ratones hembra CD-1 sanos después de un solo tratamiento

El objetivo de este estudio fue evaluar la toxicidad aguda de dos nuevos compuestos (Quin 18 y Quin 19) en mujeres sanas CD-1 después de un único tratamiento oral en D0.

- 5 Se realizó un ensayo de solubilidad tanto en Quin 18 como en Quin 19 en vehículos apropiados para inyección *per os* en ratones para obtener una suspensión fina a la concentración máxima (MC) de cada compuesto. La solubilidad de cada compuesto en cada vehículo se evaluó por observación del precipitado potencial. Nueve excipientes comunes (etanol 5%, glicerina 15%, polietilenglicol 300 50%, polietilenglicol 400 9%, polisorbato 80 0.4%, propilenglicol 68%, 2-hidroxipropilciclodextrina 20%, metilcelulosa 0.5% y aceite de maíz) fueron analizados durante este estudio.
- 10 Los resultados siguientes se presentan para polisorbato 80 0.4% y aceite de maíz, los excipientes que permiten la mejor solubilización de Quin 18 y Quin 19, respectivamente.
- La primera dosis (MC) fue la concentración máxima para obtener una suspensión fina de las sustancias de prueba en disolvente adaptado para animales. Según los resultados obtenidos con la dosis más alta de cada molécula, las concentraciones para cada compuesto podrían disminuirse o aumentarse.
- 15 La toxicidad del tratamiento se evaluó mediante el control de animales (signos generales de efectos farmacológicos y de toxicidad, morbilidad, mortalidad y signos evidentes de toxicidad, así como control dos veces por semana para signos clínicos y peso corporal) hasta el final del experimento. (D14). Al final del experimento, los animales fueron sacrificados y se realizó una autopsia macroscópica.

Materiales y métodos

20 Sustancias de prueba

Se proporcionaron dos sustancias de prueba Quin 18 (MW: 472.13.6 g/mol, pureza > 99%) y Quin 19 (MW: 501.70 g/mol, pureza > 99%) a C.RIS Pharma y se almacenaron a temperatura ambiente.

Compra de animales y enjaulamiento

- Se obtuvieron treinta y seis (36) ratones CD-1 hembras (RjOrl: SWISS) de 7 semanas de edad de Janvier (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los animales se mantuvieron durante al menos 5 días en nuestra unidad convencional de cuidado de animales antes del comienzo del estudio. La unidad de cuidado de animales está autorizada por los Ministerios de Agricultura e Investigación de Francia (acuerdo No. B 35 288-1). Los experimentos con animales se realizarán según las pautas éticas de experimentación con animales.
- 5 Ambiente
- Los animales se mantuvieron en habitaciones bajo condiciones controladas de temperatura (22 ± 3 °C), humedad ($50 \pm 20\%$), fotoperíodo (12 h de luz/12 h de oscuridad) e intercambio de aire. El sistema de tratamiento de aire está programado para 14 cambios de aire por hora, sin recirculación. El aire exterior fresco pasa a través de los filtros, antes de ser difundido uniformemente en cada habitación. Todo el personal que trabaja en condiciones convencionales sigue pautas específicas con respecto a la higiene y la ropa cuando ingresan en el área de cría de animales, según el procedimiento operativo estándar No GEN-006.
- 10 Cría de animales y enjaulamiento
- Los animales se alojan en jaulas makrolon (Ref. 03120133, Genestil, Francia) que están equipadas para proporcionar alimentos y agua. Las jaulas de tamaño estándar usadas son 820 cm² con un máximo de 10 ratones por jaula según el procedimiento operativo estándar No. TEC-106. El lecho para animales es virutas de madera (Ref. Toplit selecto fino, SAFE, Augy, Francia), reemplazado una vez por semana.
- 15 Con el fin de aumentar el bienestar animal, se incluyó en la jaula un material de enriquecimiento del entorno de vida: tira de madera de álamo (Ref. TOP WOODWOOL, Safe, Francia).
- 20 Comida y bebida
- Se compró alimento para animales de SAFE France. El tipo de gránulos controlados fue A04. La comida se proporcionó *ad libitum* y se colocó en la tapa de metal en la parte superior de la jaula. También se suministró agua *ad libitum* de botellas de agua equipadas con tapones de goma y tubos de sorber. Las botellas de agua fueron limpiadas y reemplazadas una vez por semana.
- 25 Identificación de animales y jaulas
- Los ratones se identificaron con un transpondedor ISO de 8 mm (Genestil, Francia), según el procedimiento operativo estándar No. TEC-167. Los transpondedores fueron detectados por el lector GES 2S (Rumitag, España). En el caso de la disfunción de un transpondedor en cualquier momento, se inyectó uno nuevo al ratón. Cada jaula fue etiquetada con un código específico correspondiente al número del estudio y al número del grupo.
- 30 Asignación al azar de ratones
- Después del período de aclimatación, los ratones se pesaron y se asignaron al azar según los criterios de peso corporal en 12 grupos (3 ratones/grupo), según el procedimiento operativo estándar No. TEC-086. El peso corporal medio de los grupos no será estadísticamente diferente.
- Preparación de sustancias y vehículos de prueba.
- 35 El vehículo A (VA) fue una solución de polisorbato 80 0.4%. Se preparó pesando polisorbato 80 y se diluyó en NaCl al 0.9%.
- El vehículo B (VB) era aceite de maíz listo para su uso.
- 40 Se preparó Quin 18 a una concentración de 10 mg/ml o 20 mg/ml disolviendo el contenido apropiado de Quin18 en polisorbato 80 al 0.4% con o sin sonicación. Quin 18 se usó puro o diluido en polisorbato 80 0.4% para obtener concentraciones de trabajo. Quin 18 se mantuvo a temperatura ambiente durante el tiempo de tratamiento y se inyectó a temperatura ambiente.
- 45 Se preparó Quin 19 a una concentración de 10 mg/ml o 20 mg/ml disolviendo el contenido apropiado de Quin 19 en aceite de maíz con o sin sonicación. Quin 19 se usó puro o diluido en aceite de maíz para obtener concentraciones de trabajo. Quin 19 se mantuvo a temperatura ambiente durante el tiempo de tratamiento y se inyectó a temperatura ambiente.
- Tratamiento y diseño experimental.
- Los ratones de cada grupo se administraron por inyección per os (PO) a 10 ml/kg según el procedimiento operativo estándar No. TEC-078. El volumen recomendado para la administración per os (PO) en ratones es de 10 ml/kg.
- Los grupos experimentales se definieron como se describe a continuación y como en la tabla 5:

Sustancia de prueba (Quin18):

El grupo V_{A1} se trató con polisorbato 80 0.4% (Vehículo A) a 10 ml/kg según el programa de tratamiento Q1Dx1.

El grupo A1 se trató a 100 mg/kg con Quin18 a 10 mg/ml (con sonicación) según el programa de tratamiento Q1Dx1.

El grupo A2 se trató a 200 mg/kg con Quin18 a 20 mg/ml (con sonicación) según el programa de tratamiento Q1Dx1.

5 El grupo A3 se trató a 100 mg/kg con Quin18 a 10 mg/ml (sin sonicación) según el programa de tratamiento Q1Dx1.

El grupo V_{A4} fue tratado con polisorbato 80 0.4% (Vehículo A) a 10 ml/kg según el programa de tratamiento 2Q1Dx1 (con 2 horas entre las 2 inyecciones).

El grupo A4 se trató a 200 mg/kg con Quin18 a 10 mg/ml (sin sonicación) según el programa de tratamiento 2Q1Dx1 (con 2 horas entre las 2 inyecciones).

10 Sustancia de prueba (Quin19):

El grupo V_{B1} se trató con aceite de maíz (Vehículo B) a 10 ml/kg según el programa de tratamiento Q1Dx1.

El grupo B1 se trató a 100 mg/kg con la sustancia de prueba a 10 mg/ml (con sonicación) según el programa de tratamiento Q1Dx1.

15 El grupo B2 se trató a 200 mg/kg con la sustancia de prueba a 20 mg/ml (con sonicación) según el programa de tratamiento Q1Dx1.

El grupo B3 se trató a 200 mg/kg con la sustancia de prueba a 20 mg/ml (sin sonicación) según el programa de tratamiento Q1Dx1.

El grupo V_{B4} se trató con aceite de maíz (Vehículo B) a 10 ml/kg según el programa de tratamiento 2Q1Dx1 (con 2 horas entre las 2 inyecciones).

20 El grupo B4 se trató a 400 mg/kg con la sustancia de prueba a 20 mg/ml (sin sonicación) según el programa de tratamiento 2Q1Dx1 (con 2 horas entre las 2 inyecciones).

Tabla 5

Grupo	Número de animales	Tratamiento	Dosis	Volumen de adm.	Ruta de adm.	Horario de tratamiento	Sacrificio
V _{A1}	3	Vehículo A (Polisorbato 80 0.4%)	NA	10 ml kg	PO	Q1Dx1	D14
A1	3	Quin 18	100 mg kg (con sonicación)	10 ml kg	PO	Q1Dx1	D14
A2	3	Quin 18	200 mg kg (con sonicación)	10 ml kg	PO	Q1Dx1	D14
A3	3	Quin 18	100 mgkg (sin sonicación)	10 ml kg	PO	Q1Dx1	D15
V _{A4}	3	Vehículo A (Polisorbato 80 0.4%)	NA	10 ml kg	PO	2Q1Dx1	D14
A4	3	Quin 18	200 mg kg (sin sonicación)	10 ml kg	PO	2Q1Dx1	D14
V _{B1}	3	Vehículo B (Aceite de maíz)	NA	10 ml kg	PO	Q1Dx1	D14

B1	3	Quin 19	100 mgkg (con sonicación)	10 ml kg	PO	Q1Dx1	D14
B2	3	Quin 19	200 mgkg (con sonicación)	10 ml kg	PO	Q1Dx1	D14
B3	3	Quin 19	200 mg kg (sin sonicación)	10 ml kg	PO	Q1Dx1	D15
V _{B4}	3	Vehículo B (Aceite de maíz)	NA	10 ml kg	PO	2Q1Dx1	D14
B4	3	Quin 19	400 mg kg (sin sonicación)	10 ml kg	PO	2Q1Dx1	D14

En D0, los ratones fueron tratados por administración PO.

Control de ratones

5 La morbilidad, la mortalidad y los signos evidentes de toxicidad de los ratones se consideraron diariamente desde D0 hasta el final del experimento (D14 o D15).

El control de ratones para observaciones conductuales y clínicas detalladas se realizó dos veces por semana desde D0 hasta el final del experimento (D14 o D15) según los procedimientos operativos estándar No. TEC-192.

10 El peso corporal de los ratones se controló en D1, D2 y luego dos veces por semana hasta el final del experimento (D14 o D15) según los procedimientos operativos estándar No. TEC-108. La pérdida de peso se evaluó frente al peso inicial de cada ratón en D0.

Durante el transcurso del experimento, los animales fueron sacrificados si ocurre cualquiera de los siguientes:

- Señales de sufrimiento (caquexia, debilitamiento, dificultad para moverse o comer),
- Toxicidad del compuesto (encías, convulsiones),
- 25% de pérdida de peso corporal en cualquier día.

15 Sacrificio de animales

En D14 o D15, los animales se sacrificaron por inhalación de CO₂ y se realizó una autopsia macroscópica.

Resultados

Estudio del peso corporal.

Los resultados de las curvas de peso corporal medio (MBW) se presentan en la figura 3.

20 Los ratones del grupo V_{A1} tratados con el vehículo A, polisorbato 80 0.4% (10 ml/kg, PO, Q1Dx1) no mostraron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D14 fue respectivamente de 31.6 ± 1.23 g y 32.13 ± 1.79 g. La sustancia de prueba, vehículo A, polisorbato 80 0.4% (10 ml/kg, PO, Q1Dx1) fue bien tolerado.

25 Los ratones del grupo A1 tratados con Quin 18/polisorbato 80 0.4% (10 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 100 mg/kg, PO, Q1Dx1) no presentaron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D14 fue respectivamente de 31.5 ± 1.48 g y 31.77 ± 0.76 g. La sustancia de prueba Quin 18/polisorbato 80 0.4% (10 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 100 mg/kg, PO, Q1Dx1) fue bien tolerada.

30 Los ratones del grupo A2 tratados con Quin 18/polisorbato 80 0.4% (20 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 200 mg/kg, PO, Q1Dx1) no mostraron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D14 fue respectivamente de 30.2 ± 1.15 g y 32.6 ± 1.35 g. La sustancia de prueba Quin 18/polisorbato 80 0.4% (20 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 200 mg/kg, PO, Q1Dx1) fue bien tolerada.

Los ratones del grupo A3 tratados con Quin 18/polisorbato 80 al 0.4% (10 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 100 mg/kg, PO, Q1Dx1) no mostraron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D15 fue respectivamente de 29.9 ± 1.25 g y 32.17 ± 1.94 g. La sustancia de prueba Quin 18/polisorbato 80 0.4% (10 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 100 mg/kg, PO, Q1Dx1) fue bien tolerada.

- Los ratones del grupo V_{A4} tratados con el vehículo A, polisorbato 80 al 0.4% (10 ml/kg, PO, 2Q1Dx1, 2 horas entre las 2 inyecciones) no mostraron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D14 fue respectivamente de 29.83 ± 1.56 g y 32.17 ± 2.91 g. La sustancia de prueba, vehículo A, polisorbato 80 0.4% (10 ml/kg, PO, 2Q1Dx1, 2 horas entre las 2 inyecciones) fue bien tolerada.
- 5 Los ratones del grupo A4 tratados con Quin 18/polisorbato 80 0.4% (20 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 200 mg/kg, PO, Q1Dx1) no mostraron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D14 fue respectivamente de 29.5 ± 0.89 g y 31.33 ± 1.63 g. La sustancia de prueba Quin 18/polisorbato 80 0.4% (20 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 200 mg/kg, PO, Q1Dx1) fue bien tolerada.
- 10 Los ratones del grupo V_{B1} tratados con vehículo B, aceite de maíz (10 ml/kg, PO, Q1Dx1) no mostraron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D14 fue respectivamente de 30.57 ± 1.32 g y 31.5 ± 1.64 g. La sustancia de prueba, vehículo B, aceite de maíz (10 ml/kg, PO, Q1Dx1) fue bien tolerada.
- 15 Los ratones del grupo B1 tratados con Quin 19/aceite de maíz (10 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 100 mg/kg, PO, Q1Dx1) no mostraron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D14 fue respectivamente de 31.67 ± 2.25 g y 31.4 ± 0.44 g. La sustancia de prueba Quin 19/aceite de maíz (10 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 100 mg/kg, PO, Q1Dx1) fue bien tolerada.
- Los ratones del grupo B2 tratados con Quin 19/aceite de maíz (20 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 200 mg/kg, PO, Q1Dx1) no mostraron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D14 fue respectivamente de 30.67 ± 0.21 g y 31.9 ± 1.15 g. La sustancia de prueba Quin 19/aceite de maíz (20 mg/ml, con sonicación, 10 ml/kg, 200 mg/kg, PO, Q1Dx1) fue bien tolerada.
- 20 Los ratones del grupo B3 tratados con Quin 19/aceite de maíz (20 mg/ml, sin sonicación, 10 ml/kg, 200 mg/kg, PO, Q1Dx1) no mostraron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D15 fue respectivamente de 33.6 ± 2.11 g y 35.43 ± 1.99 g. La sustancia de prueba Quin 19/aceite de maíz (20 mg/ml, sin sonicación, 10 ml/kg, 200 mg/kg, PO, Q1Dx1) fue bien tolerada.
- 25 Los ratones del grupo V_{B4} tratados con vehículo B, aceite de maíz (10 ml/kg, PO, 2Q1Dx1, 2 horas entre las 2 inyecciones) no mostraron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D14 fue respectivamente de 31.23 ± 1.23 g y 32 ± 0.7 g. La sustancia de prueba, vehículo B, aceite de maíz (10 ml/kg, PO, 2Q1Dx1, 2 horas entre las 2 inyecciones) fue bien tolerada.
- 30 Los ratones del grupo B4 tratados con Quin 19/aceite de maíz (20 mg/ml, sin sonicación, 10 ml/kg, PO, 2Q1Dx1, 2 horas entre las 2 inyecciones, 400 mg/kg) no presentaron ninguna pérdida de peso corporal. El MBW desde D0 a D14 fue respectivamente de 31.03 ± 1.86 g y 32.53 ± 1 g. La sustancia de prueba Quin 19/aceite de maíz (20 mg/ml, sin sonicación, 10 ml/kg, PO, 2Q1Dx1, 2 horas entre las 2 inyecciones, 400 mg/kg) fue bien tolerada.

Control de ratones

El control de ratones (observación de movilidad, mortalidad y signos evidentes de toxicidad) se realizó dos veces por semana y se resumió en la tabla 6. No se observó ningún signo particular.

Tabla 6

Grupo	Horario de tratamiento	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D7	D9	D10	D11	D13	D14	D15
VA1	Q1Dx1	31.6 ± 1.23	32.07 ± 2.02	31.97 ± 1.95	31.93 ± 2.45	31.9 ± 2.72	NA	31.5 ± 1.55	NA	NA	32.47 ± 1.46	NA	32.13 ± 1.79	NA
A1	Q1Dx1	31.5 ± 1.48	31.33 ± 0.8	31.2 ± 0.7	30.3 ± 0.53	30.47 ± 0.78	NA	31.63 ± 0.49	NA	NA	32.3 ± 1.37	NA	31.77 ± 0.76	NA
A2	Q1Dx1	30.2 ± 1.15	30.13 ± 1.01	30.27 ± 0.74	30.7 ± 0.44	NA	NA	31.67 ± 0.49	NA	3L73 ± 0.95	NA	NA	32.6 ± 1.35	NA
A3	Q1Dx1	29.9 ± 1.25	29.8 ± 1.05	30.4 ± 1.25	NA	30 ± 1.01	NA	31.33 ± 0.74	NA	NA	32.5 ± 2.02	NA	NA	32.17 ± 1.94
VA4	2Q1Dx1	29.83 ± 1.56	29.8 ± 1.61	29.5 ± 2.11	NA	NA	29.5 ± 1.71	NA	30.3 ± 0.95	NA	NA	32.03 ± 2.58	32.17 ± 2.91	NA
A4	2Q1Dx1	29.5 ± 0.89	29.73 ± 1.22	30.2 ± 1.31	NA	NA	30 ± 1.45	NA	30.93 ± 3.04	NA	NA	31.73 ± 2.64	3133 ± 1.63	NA
VB1	Q1Dx1	30.57 ± 1.32	29.67 ± 0.81	29 ± 0.62	29.1 ± 0.75	29.57 ± 1.26	NA	29.87 ± 0.35	NA	NA	31 ± 0.66	NA	31.5 ± 1.64	NA
B1	Q1Dx1	31.67 ± 2.25	29.73 ± 0.83	29.9 ± 0.2	30.23 ± 0.4	30.5 ± 0.98	NA	31.2 ± 0.1	NA	NA	32.17 ± 1.36	NA	31.4 ± 0.44	NA
B2	Q1Dx1	30.67 ± 0.21	30.97 ± 0.4	30.93 ± 0.25	30.3 ± 0.85	NA	NA	31.6 ± 1.97	NA	32.1 ± 3.2	NA	NA	31.9 ± 1.15	NA
B3	Q1Dx1	33.6 ± 2.11	32.73 ± 1.46	32.5 ± 0.62	NA	31.73 ± 0.9	NA	32.2 ± 0.5	NA	NA	34.1 ± 1.51	NA	NA	35.43 ± 1.99
VB4	2Q1Dx1	31.23 ± 1.23	30.67 ± 1.24	30.8 ± 1.73	NA	NA	31.07 ± 0.47	NA	31.93 ± 2.06	NA	NA	32.1 ± 0.26	32 ± 0.7	NA
B4	2Q1Dx1	31.03 ± 1.86	30.47 ± 2.2	30.47 ± 1.3	NA	NA	31.03 ± 1.55	NA	31.77 ± 2.32	NA	NA	31.7 ± 1.18	32.53 ± 1	NA

La tabla 7 resumió la causa de la muerte de cada ratón y las observaciones macroscópicas. No se observó ningún signo particular en los ratones tratados con Quin 18 o Quin 19 y/o vehículos.

Tabla 7

Ratones hembra					
Grupo	Número de ratones	Día	Acción	Motivo	Observaciones
VA1	3	14	Sacrificio	Fin del estudio	NTR
A1	3	14	Sacrificio	Fin del estudio	NTR
A2	3	14	Sacrificio	Fin del estudio	NTR
A3	3	15	Sacrificio	Fin del estudio	NTR
VA4	3	14	Sacrificio	Fin del estudio	NTR*
A4	3	15	Sacrificio	Fin del estudio	NTR
VB1	3	14	Sacrificio	Fin del estudio	NTR*
B1	3	14	Sacrificio	Fin del estudio	NTR*
B2	3	14	Sacrificio	Fin del estudio	NTR
B3	3	15	Sacrificio	Fin del estudio	NTR
VB4	3	14	Sacrificio	Fin del estudio	NTR
B4	3	14	Sacrificio	Fin del estudio	NTR

* Para el grupo VA4, 2 ratones tenían burbujas de aire en el colon y para los grupos VB1 y B1, un ratón de cada grupo tenía burbujas de aire en el ciego.

5 Conclusión

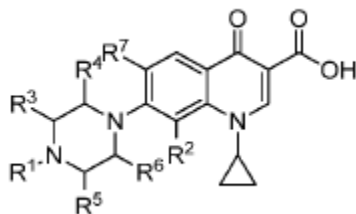
La sustancia de prueba Quin18/polisorbato 80 0.4% fue bien tolerada hasta 200 mg/kg (solubilidad máxima; ninguna observación se observó de los signos clínicos de peso corporal y análisis macroscópico en ratones hembra).

La sustancia de prueba Quin19/aceite de maíz fue bien tolerada hasta 400 mg/kg (solubilidad máxima; ninguna observación se observó de los signos clínicos de peso corporal y análisis macroscópico en ratones hembra).

10 De este modo, estos resultados muestran que Quin18 y Quin19 son extremadamente bien tolerados en ratones, sin signos de toxicidad a los niveles de dosis probados.

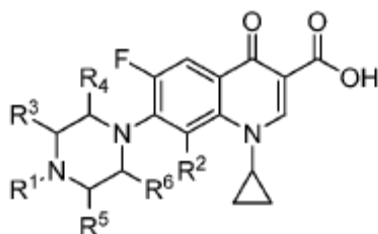
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:



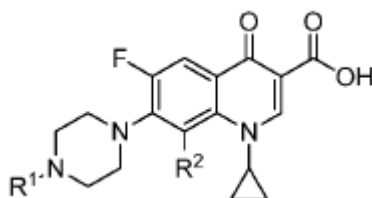
y sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

- 5 - R¹ representa un grupo alquilo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado que comprende de 8 a 16 átomos de carbono,
- R² representa un sustituyente seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, halo, hidroxilo, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, alcoxi, haloalcoxi o haloalquilo, preferiblemente R² representa un sustituyente seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, cloro, flúor, más preferiblemente R² es hidrógeno o metoxi, incluso más preferiblemente R² es un grupo metoxi,
- 10 - R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser idénticos o diferentes y cada uno representa un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, halo, hidroxilo, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano, alcoxi, haloalcoxi o haloalquilo, preferiblemente R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son idénticos y representan cada uno un hidrógeno,
- R⁷ representa un halo, preferiblemente R⁷ representa un flúor,
- 15 con la condición de que cuando R² sea un hidrógeno y R⁷ sea un flúor, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no sean un grupo metilo.
2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general II correspondiente a la fórmula general I en la que R⁷ es un flúor:



y las sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula general III correspondiente a los compuestos de fórmula general II en los que R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son idénticos y representan un átomo de hidrógeno:



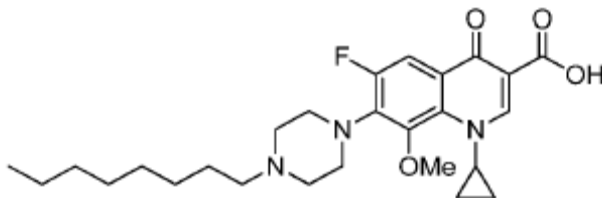
y las sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado del grupo que comprende:
- 25 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
- ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
- ácido 1-ciclopropil-7-(4-decylpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,

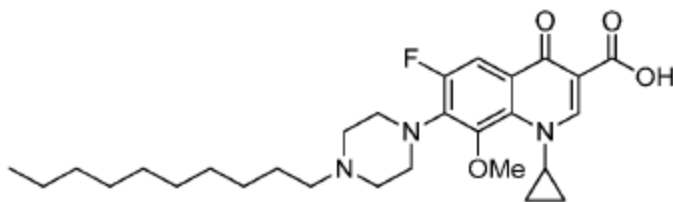
- ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-tridecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - 5 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-pentadecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-nonilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-7-(4-decilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - 10 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-undecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-7-(4-dodecilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-tridecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-tetradecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(4-pentadecilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
 - 15 - ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(4-hexadecilpiperazin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
- y las sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. El compuesto según la reivindicación 4, seleccionado del grupo que comprende:

- ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(4-octilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico:



- 20 - ácido 1-ciclopropil-7-(4-decilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico:



y las sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 7. Un medicamento que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 8. La composición farmacéutica o medicamento según la reivindicación 6 o 7, que comprende además un agente terapéutico y/o ingrediente activo.
- 30 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, la composición farmacéutica o medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, para uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

- 5 10. El compuesto, composición farmacéutica o medicamento para uso según la reivindicación 9, en el que la infección bacteriana es causada por una bacteria del género seleccionado en el grupo que comprende *Mycobacterium* tal como *tuberculosis* o *leprae*; bacterias Gram positivas tales como *Streptococcus*, *Staphylococcus* o *Bacillus*; *enterobacteriaceae* tal como *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Salmonella* o *Yersinia*, bacilos Gram negativos no fermentados tales como *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, o *Acitenobacter*; anaerobios tales como *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, o *Veillonella*; *Helicobacter pylori* y patógenos implicados en infecciones de transmisión sexual tales como *Neisseria*, *Haemophilus*, *Chlamydia*, o *Mycoplasma*.
- 10 11. El compuesto, composición farmacéutica o medicamento para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en el que la infección bacteriana es causada por *Mycobacterium tuberculosis*.
12. El compuesto, composición farmacéutica o medicamento para uso según la reivindicación 11, en el que el *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a la fluoroquinolona.
13. El compuesto, composición farmacéutica o medicamento para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el compuesto se administrará *per os* o por vía intravenosa.
- 15 14. El compuesto, composición farmacéutica o medicamento para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que el compuesto está en una concentración que varía desde 0 a 40 mg/ml; preferiblemente a una concentración de 10 o 20 mg/ml.

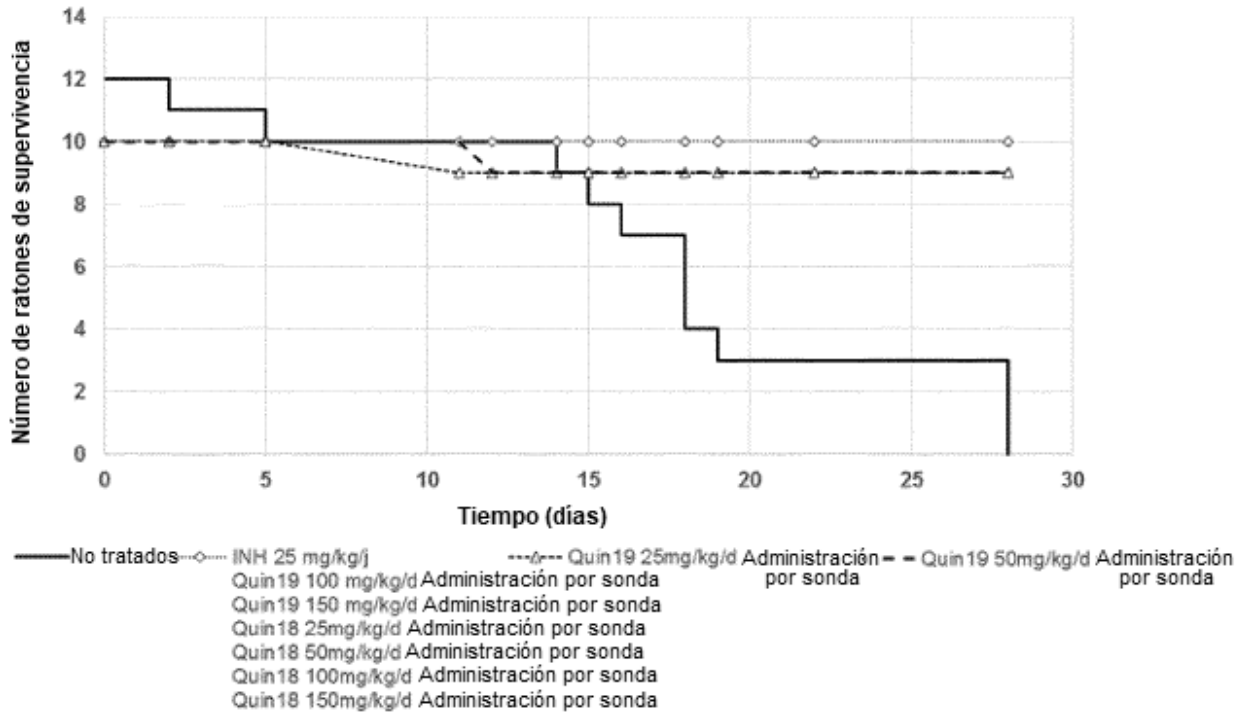


FIG. 1

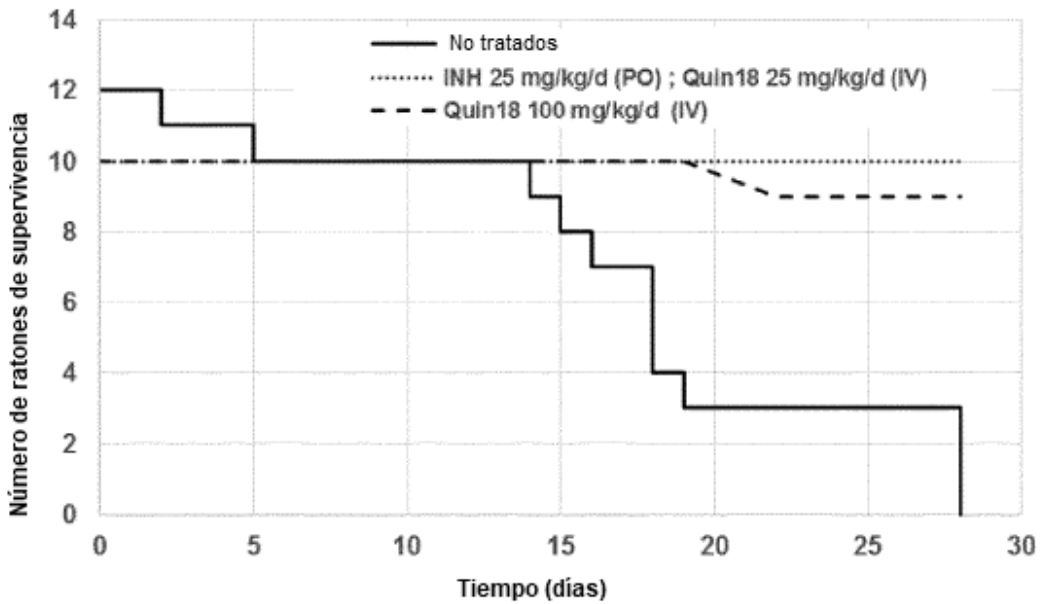


FIG. 2

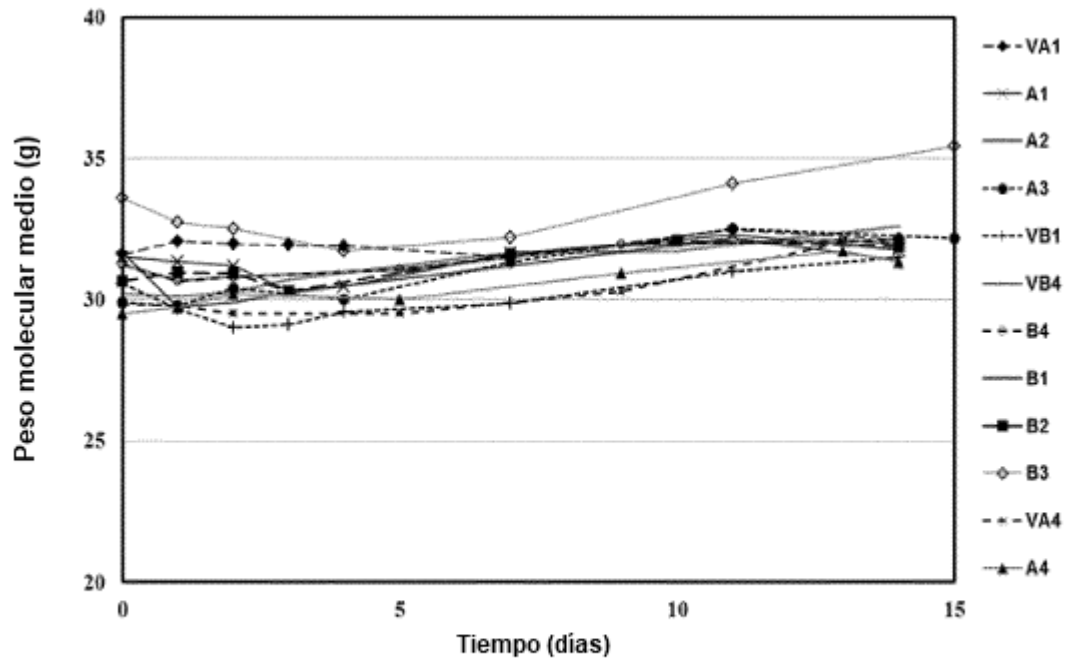


FIG. 3