

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 956**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

C07D 215/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2006 E 06778083 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1912648**

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

30 Prioridad:

03.08.2005 EP 05107164

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

23.07.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, J. E. G.;
PASQUIER, E. T. J.;
LANÇOIS, DAVID FRANCIS ALAIN;
ANDRIES, KOENRAAD JOZEF LODEWIJK
MARCEL;
KOUL, ANIL;
BACKX, LEO JACOBUS JOZEF y
MEERPOEL, LIEVEN**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 414 956 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como agentes antibacterianos

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

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

15 Las consecuencias de la resistencia a agentes antibióticos son graves. Las infecciones provocadas por microbios resistentes no responden al tratamiento, dando como resultado enfermedad prolongada y mayor riesgo de muerte. Los fracasos en el tratamiento también conducen a periodos más largos de infectividad, lo que aumenta los números de personas infectadas que se mueven en la comunidad y exponiendo así a la población general al riesgo de contraer una infección con una cepa resistente. Los hospitales son un componente crítico del problema de resistencia antimicrobiana en todo el mundo. La combinación de pacientes altamente susceptibles, el uso prolongado e intensivo de antimicrobianos y la infección cruzada han dado como resultado infecciones con patógenos bacterianos altamente resistentes.

20 La automedicación con antimicrobianos es otro factor principal que contribuye a la resistencia. Los antimicrobianos automedicados pueden no ser necesarios, a menudo se dosifican inadecuadamente o pueden no contener cantidades adecuadas de principio activo.

25 El cumplimiento del paciente con el tratamiento recomendado es otro problema principal. Los pacientes se olvidan de tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando empiezan a sentirse mejor o pueden no ser capaces de completar un ciclo completo, creando de esa manera un entorno ideal para que los microbios se adapten en lugar de destruirlos.

30 Debido a la resistencia emergente a múltiples antibióticos, los médicos se enfrentan a infecciones para las que no existe terapia eficaz. La morbilidad y los costes financieros de tales infecciones suponen una carga creciente para los sistemas de atención sanitaria en todo el mundo.

35 Por tanto, existe una alta necesidad de nuevos compuestos para tratar infecciones bacterianas, especialmente para el tratamiento de infecciones provocadas por cepas resistentes.

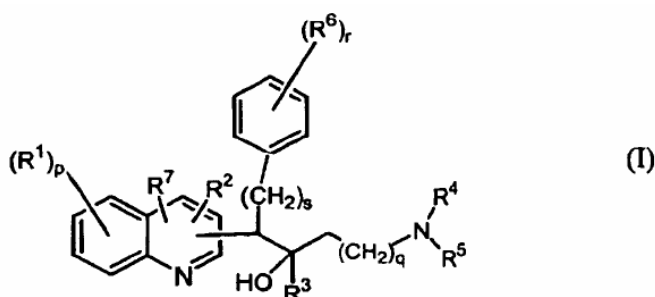
40 Ya se dieron a conocer quinolinas sustituidas en el documento US 5.965.572 (Estados Unidos de América) para el tratamiento de infecciones resistentes a antibióticos y en el documento WO 00/34265 para la inhibición del crecimiento de microorganismos bacterianos.

45 Los documentos WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 y WO 2005/075428 dan a conocer derivados de quinolina sustituida que tienen actividad contra micobacterias, en particular contra *Mycobacterium tuberculosis*. Un compuesto particular de estos derivados de quinolina sustituida se describe en Science (2005), 307, 223-227.

Ninguna de estas publicaciones da a conocer el uso de los presentes derivados de quinolina sustituida según esta invención.

Sumario de la invención

50 La presente invención se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana provocada por estafilococos, enterococos o estreptococos, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (I)



55

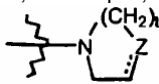
una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina cuaternaria del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma de N-óxido del mismo, en la que:

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

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

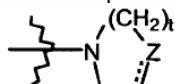
10 s es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4;

R^2 es hidrógeno; halo; alquilo; hidroxilo; mercapto; alquioxilo opcionalmente sustituido con amino o mono o



di(alquil)amino o un radical de fórmula en la que Z es CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$ y t es un número

15 entero igual a 1 ó 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional; alquioxialquioxilo; alquiltio; mono o di(alquil)amino en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquioxilo o Ar o Het o morfolinilo o 2-oxopirrolidinilo; Ar; Het o un radical de



fórmula en la que Z es CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$; t es un número entero igual a 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional;

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

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

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

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

30 R^6 es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquioxilo, alquiltio, alquioxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

35 o dos radicales R^6 vecinos pueden tomarse juntos para formar junto con el anillo de fenilo al que están unidos un naftilo;

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

40 R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil)aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, $Het-C(=O)-$ o $Ar-C(=O)-$;

45 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquioxilo u oxo;

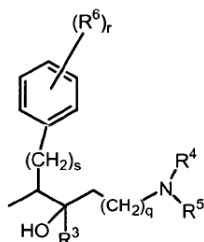
50 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquioxilo, haloalquioxilo, carboxilo, alquiloicarbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono o dialquilaminocarbonilo;

55 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con 1, 2 ó 3

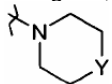
sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de halo, hidroxilo, alquilo o alquiloxilo;

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

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



siempre que cuando el radical se coloca en la posición 3 del resto quinolina, R⁷ se coloca en la posición 4 del resto quinolina y R² se coloca en la posición 2 del resto quinolina y representa hidrógeno, hidroxilo,

mercapto, alquiloxilo, alquioxialquiloxilo, alquiltio, mono o di(alquil)amino o un radical de fórmula  en la que Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo;

entonces s es 1, 2, 3 ó 4.

Descripción detallada

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

Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo o ciclohexilmetilo. Más preferiblemente alquilo es alquilo C₁₋₆ que, como grupo o parte de un grupo tal como en haloalquilo, abarca los radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares. Un subgrupo preferido de alquilo C₁₋₆ es alquilo C₁₋₄ que representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo y similares.

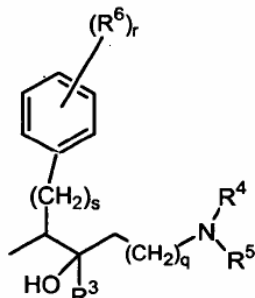
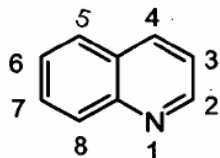
En el marco de esta solicitud, Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino,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

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

En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo y haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo. Preferiblemente, halo es bromo, flúor o cloro y, preferiblemente, haloalquilo es polihaloalquilo C₁₋₆ que se define como mono o polihaloalquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En caso de que

más de un átomo de halo esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de haloalquilo o polihaloalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

En el marco de esta solicitud, el resto quinolina se numera tal como sigue:



El radical $(R^6)_r$, R^2 , R^7 y R^1 pueden colocarse en cualquier posición disponible del resto quinolina.

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

El Ar o Het enumerado en las definiciones de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I) (véase por ejemplo R³) tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento puede unirse al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier heteroátomo o carbono del anillo apropiado, si no se especifica lo contrario. Por tanto, por ejemplo, cuando Het es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.

Las líneas dibujadas desde los sustituyentes hacia los sistemas de anillos indican que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se definen para que comprendan las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos según la fórmula (I) pueden formar. Dichas sales de adición de ácido pueden obtenerse tratando la forma de base de los compuestos según la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácido halogenado, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cicláxico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

Los compuestos según la fórmula (I) que contienen protones ácidos también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de base no tóxica terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidramina y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

A la inversa, dichas formas de sal de adición de ácido o de base pueden convertirse en las formas libres mediante tratamiento con un ácido o una base apropiado.

El término sal de adición tal como se usa en el marco de esta solicitud también comprende los solvatos que los compuestos según la fórmula (I) así como las sales de los mismos, pueden formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

El término "amina cuaternaria" tal como se usó anteriormente en el presente documento define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) pueden formar mediante la reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilalquilo, haluro de alquilcarbonilo, haluro de Arcarbonilo, haluro de Hetalquilo o haluro de Hetcarbonilo

opcionalmente sustituido, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Preferiblemente, Het representa un heterociclo monocíclico seleccionado de furanilo o tienilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado de benzofuranilo o benzotienilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de halo, alquilo y Ar.

5 Preferiblemente, el agente cuaternizante es haluro de alquilo. También puede usarse otros reactivos con buenos grupos salientes, tal como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. Preferiblemente, el contraión es yodo. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

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

15 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usa en el presente documento define todas las formas isoméricas posibles que pueden tener los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener o bien la configuración cis o bien la trans. Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) se abarquen dentro del alcance de esta invención.

25 Según las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basándose en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con la numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos $[R^*,R^*]$ o $[R^*,S^*]$, en los que R^* se especifica siempre como el centro de referencia y $[R^*,R^*]$ indica centros con la misma quiralidad y $[R^*,S^*]$ indica centros de quiralidad distinta. Por ejemplo, si el centro quiral con la numeración más baja en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el estereodescriptor se especificaría como S- $[R^*,S^*]$. Si se usan " α " y " β ": la posición del sustituyente con la prioridad más alta en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo, está arbitrariamente siempre en la posición " α " del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente con la prioridad más alta en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos en relación con la posición del sustituyente con la prioridad más alta en el átomo de referencia se denomina " α ", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o " β ", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

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

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diastereoméricas correspondientes mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y se liberan los enantiómeros de las mismas mediante álcali.

50 Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse a partir de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se realice de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

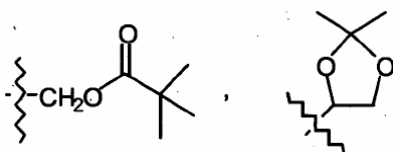
60 Se pretende que las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I) comprendan los compuestos de fórmula (I) en los que por ejemplo un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enólica).

Se pretende que las formas de N-óxido de los compuestos según la fórmula (I) comprendan los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar el denominado N-óxido, particularmente los N-óxidos en los que el nitrógeno del radical amina está oxidado.

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

compuestos farmacológicamente activos según la invención, que se degradan in vivo para producir los compuestos según la invención. Los profármacos son habitualmente (pero no siempre) de potencia inferior en el receptor diana que los compuestos en los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen que su administración sea difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser sólo poco soluble, y puede transportarse mal a través del epitelio de las mucosas, o puede tener una semivida plasmática indeseablemente corta. Puede encontrarse una discusión adicional sobre profármacos en Stella, V. J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, págs. 112-176, y Drugs, 1985, 29, págs. 455-473.

- 5
- 10 Las formas de profármacos de los compuestos farmacológicamente activos según la invención generalmente serán compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de N-óxido de los mismos, que tienen un grupo ácido que está esterificado o amidado. En tales grupos ácidos esterificados se incluyen grupos de fórmula $-COOR^x$, en la que R^x es un alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:



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

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

- 25 Siempre que se use a continuación en el presente documento, se pretende que el término "compuestos de fórmula (I)" también incluya sus formas de N-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias, sus formas tautoméricas o sus formas estereoquímicamente isoméricas. De interés especial son los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

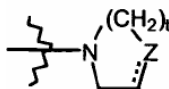
- 30 Una realización interesante de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos o las formas de N-óxido de los mismos, en las que:

- 35 R^1 es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquioxilo, alquiltio, alquioxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

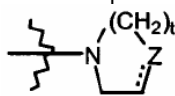
p es un número entero igual a 1, 2 ó 3;

- 40 s es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4;

R^2 es hidrógeno; halo; alquilo; hidroxilo; mercapto; alquioxilo opcionalmente sustituido con amino o mono o



- 45 di(alquil)amino o un radical de fórmula en la que Z es CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$ y t es un número entero igual a 1 ó 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional; alquioxialquioxilo; alquiltio; mono o di(alquil)amino en el que alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquioxilo o Ar o Het o morfolinilo o 2-oxopirrolidinilo; Het o un radical de

fórmula  en la que Z es CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$; t es un número entero igual a 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional;

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

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

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

- 55 R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo,

2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxilo, amino, mono o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

5 R^6 es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o dos radicales R^6 vecinos pueden tomarse juntos para formar junto con el anillo de fenilo al que están unidos un naftilo;

10 r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 ó 5; y

R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

15 R^8 es hidrógeno, alquilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil)aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, Het-C(=O)-

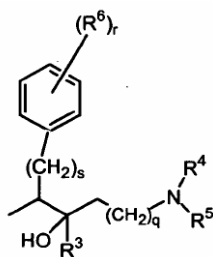
alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxilo u oxo;

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

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

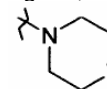
35 halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo y yodo y

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



45 siempre que cuando el radical se coloca en la posición 3 del resto quinolina, R^7 se coloca en la posición 4 del resto quinolina y R^2 se coloca en la posición 2 del resto quinolina y representa hidrógeno, hidroxilo,

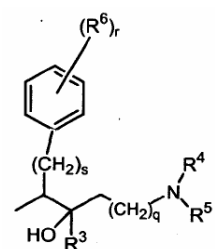
mercapto, alquiloxilo, alquiloxialquiloxilo, alquiltio, mono o di(alquil)amino o un radical de fórmula



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

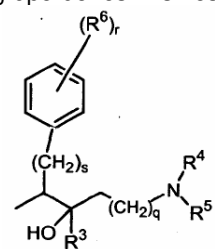
entonces s es 1, 2, 3 ó 4.

50 Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como



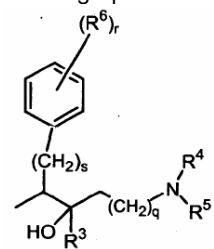
se describió anteriormente en el presente documento, siempre que cuando el radical se coloca en la posición 3 del resto quinolina, R^7 se coloca en la posición 4 del resto quinolina y R^2 se coloca en posición 2 del resto quinolina, entonces s es 1, 2, 3 ó 4.

5 Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como



se describió anteriormente en el presente documento, siempre que cuando el radical se coloca en la posición 3 del resto quinolina; entonces s es 1, 2, 3 ó 4.

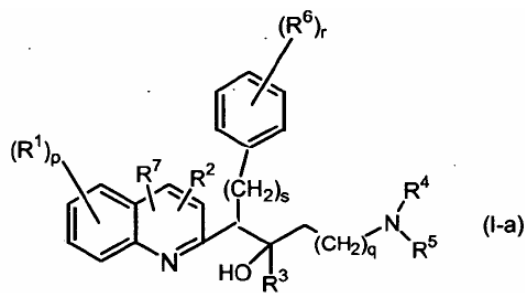
Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como



10 se describió anteriormente en el presente documento, siempre que el radical no se coloque en la posición 3 del resto quinolina.

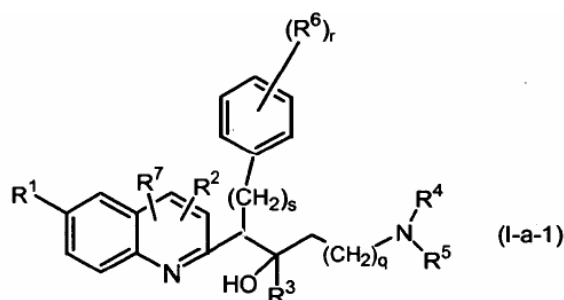
Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, teniendo los compuestos la siguiente fórmula

15

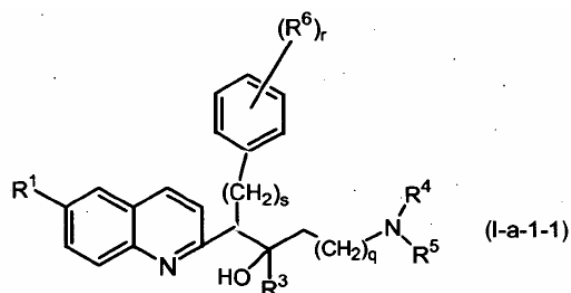


Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-1) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento

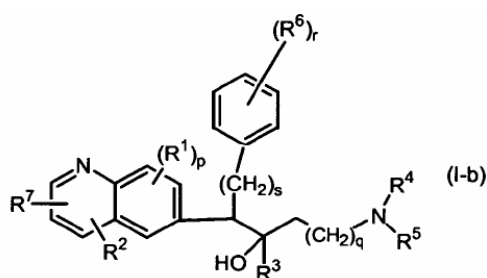
20



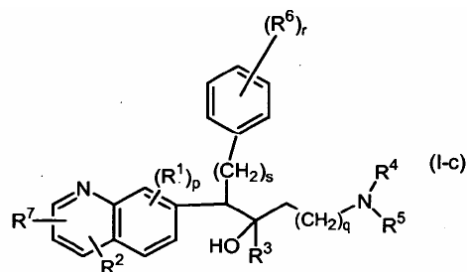
Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-1-1) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento



5 Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, teniendo los compuestos la siguiente fórmula



10 Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, teniendo los compuestos la siguiente fórmula



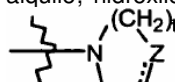
15 Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, en la que:

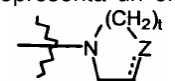
20 R¹ es hidrógeno, halo, ciano, Ar, Het, alquilo o alquiloxilo;

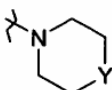
p es un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4; en particular 1 ó 2; más en particular 1;

s es un número entero de 0 ó 1;

25 R² es hidrógeno; alquilo; hidroxilo; alquiloxilo opcionalmente sustituido con amino o mono o di(alquil)amino o un

radical de fórmula  en la que Z es CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰ y t es un número entero igual a 1 ó 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional; alquiloxialquiloxilo; alquiltio; mono o di(alquil)amino; Ar; Het o un

radical de fórmula  en la que Z es CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰; t es un número entero igual a 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional; en particular R² es hidrógeno, hidroxilo, alquiloxilo,

30 alquiloxialquiloxilo, alquiltio o un radical de fórmula  en la que Y es O; más en particular R² es hidrógeno, halo o alquilo, incluso más en particular R² es hidrógeno o alquilo;

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

q es un número entero igual a cero, 1, 2 ó 3; en particular 1;

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

10 R⁴ y R⁵ juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo y pirimidinilo; en particular R⁴ y R⁵ son alquilo; más en particular R⁴ y R⁵ son alquilo C₁₋₆, preferiblemente metilo;

R⁶ es hidrógeno, halo o alquilo; o

15 dos radicales R⁶ vecinos pueden tomarse juntos para formar junto con el anillo de fenilo al que están unidos un naftilo;

r es un número entero igual a 1; y

20 R⁷ es hidrógeno o Ar; en particular hidrógeno o fenilo;

25 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo;

30 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de halo, haloalquilo, ciano, alquiloxilo y morfolinilo;

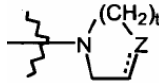
35 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]-dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes de alquilo; y

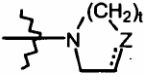
halo es un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro y bromo.

40 Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, preferiblemente, R¹ es hidrógeno, halo, Ar, Het, alquilo o alquiloxilo. Más preferiblemente, R¹ es hidrógeno, halo, Ar, alquilo o alquiloxilo; incluso más preferiblemente R¹ es hidrógeno o halo, en particular halo. Lo más preferiblemente, R¹ es bromo o cloro o R¹ es alquilo C₁₋₄.

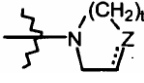
45 Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, preferiblemente, p es igual a 1 ó 2. Más preferiblemente, p es igual a 1.

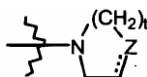
Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, preferiblemente, R² es hidrógeno; halo; alquilo; hidroxilo; mercapto; alquiloxilo

50 opcionalmente sustituido con amino o mono o di(alquil)amino o un radical de fórmula  en la que Z es CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸ y t es un número entero igual a 1 ó 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional; alquiloxialquiloxilo; alquiltio; mono o di(alquil)amino en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquiloxilo o Ar o Het o morfolinilo o 2-

55 oxopirrolidinilo; Het o un radical de fórmula  en la que Z es CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸; t es un número entero igual a 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional.

Además, un grupo interesante de compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, son los compuesto en los que R² es hidrógeno; alquilo; alquiloxilo

opcionalmente sustituido con amino o mono o di(alquil)amino o un radical de fórmula  en la que Z es CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰ y t es un número entero igual a 1 ó 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional;



mono o di(alquil)amino; Ar; Het o un radical de fórmula $\text{---N---}(\text{CH}_2)_t\text{---Z}$ en la que Z es CH_2 , CH-R^{10} , O, S, N-R^{10} ; t es un número entero igual a 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional. Más preferiblemente, R^2 es hidrógeno, halo, alquilo, alquiloxilo o alquiltio. Incluso más preferiblemente, R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} (por ejemplo etilo). Lo más preferiblemente, R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo etilo) o R^2 es hidrógeno o halo o R^2 es alquiloxilo C_{1-4} .

Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, preferiblemente, R^3 es naftilo, fenilo o Het, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, siendo ese sustituyente preferiblemente un halo o haloalquilo, lo más preferiblemente siendo un halo. Más preferiblemente, R^3 es naftilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido. Lo más preferiblemente, R^3 es naftilo o fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-halofenilo o 3,5-dihalofenilo).

Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, q es igual a cero, 1 ó 2. Más preferiblemente, q es igual a 1 o q es igual a 3.

Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, más preferiblemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo o etilo, lo más preferiblemente alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo.

Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiloxialquilo o alquiltioalquilo, preferiblemente sustituido con alquilo, lo más preferiblemente sustituido con metilo o etilo.

Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, R^6 es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo Ar-alquilo o di(Ar)alquilo. Más preferiblemente, R^6 es hidrógeno, alquilo o halo. Lo más preferiblemente, R^6 es hidrógeno. Preferiblemente r es 1 ó 2. Más preferiblemente, r es 1.

Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, preferiblemente, R^7 es hidrógeno o alquilo, más preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, preferiblemente, R^8 es hidrógeno, alquilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil)aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, Het-C(=O)-.

Para los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, preferiblemente, s es un número entero igual a 0 ó 1.

Un grupo interesante de compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se definió anteriormente en el presente documento, son los compuesto en los que

R^1 es hidrógeno o halo, en particular halo, por ejemplo bromo;

p es igual a 1;

s es igual a 0 ó 1;

R^2 es hidrógeno, halo, alquilo o alquiloxilo; en particular hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquiloxilo C_{1-4} ;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido, en particular 3-halofenilo, 3,5-dihalofenilo o naftilo;

R^4 y R^5 son alquilo C_{1-6} , en particular metilo.

R^6 es hidrógeno y r es 1.

R^7 es hidrógeno o alquilo, en particular hidrógeno, metilo o etilo.

Una realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una bacteria Gram positiva y/o Gram negativa.

Una realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una bacteria Gram positiva.

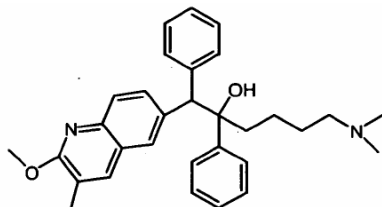
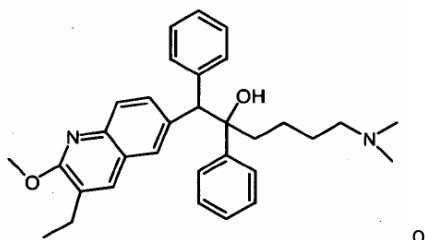
5 Una realización interesante es el uso de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una bacteria Gram negativa.

10 Una realización interesante es el uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, tal como se describió anteriormente en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana teniendo el compuesto de fórmula (I) una $CI_{90} < 15 \mu\text{l/ml}$ contra al menos una bacteria, en particular una bacteria Gram positiva, preferiblemente una $CI_{90} < 10 \mu\text{l/ml}$, más preferiblemente una $CI_{90} < 5 \mu\text{l/ml}$; determinándose el valor de CI_{90} tal como se describe a continuación en el presente documento.

15 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización interesante, el término "alquilo" representa alquilo C_{1-6} , más preferiblemente alquilo C_{1-4} .

20 Compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos 1, 2, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12 y 13 tal como se describe a continuación en el presente documento en la parte experimental, una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una amina cuaternaria de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, una forma tautomérica de los mismos o una forma de N-óxido de los mismos.

25 La presente invención también se refiere a un compuesto seleccionado de



30 o una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina cuaternaria del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma de N-óxido del mismo.

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

Los presentes compuestos tienen actividad bactericida o bacteriostática.

45 Los ejemplos de bacterias aerobias y anaerobias Gram positivas y Gram negativas incluyen estafilococos, por ejemplo *S. aureus*; enterococos, por ejemplo *E. faecalis*; estreptococos, por ejemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; bacilos, por ejemplo *Bacillus subtilis*; Listeria, por ejemplo *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, por ejemplo *H. influenzae*; Moraxella, por ejemplo *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*; y Escherichia, por ejemplo *E. coli*. Patógenos Gram positivos, por ejemplo estafilococos, enterococos y estreptococos son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son tanto difíciles de tratar como difíciles de erradicar de, por ejemplo, un entorno hospitalario una vez establecidas. Ejemplos de tales cepas son

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina (SCNRM), Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina y Enterococcus faecium multirresistente.

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

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

10 En particular, los compuestos de la presente invención son activos sobre aquellas bacterias cuya viabilidad depende del funcionamiento apropiado de F1F0 ATP sintasa. Sin querer restringirse a la teoría, se enseña que la actividad de los presentes compuestos reside en la inhibición de la F1F0 ATP sintasa, en particular la inhibición del complejo F0 de la F1F0 ATP sintasa, más en particular la inhibición de la subunidad c del complejo F0 de la F1F0 ATP sintasa, que conduce a la destrucción de las bacterias mediante el agotamiento de los niveles de ATP celular de la bacteria.

15 Siempre que se use anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento, que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana quiere decir que los compuestos pueden tratar una infección con una o más cepas bacterianas.

20 Siempre que se use anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento, que la infección bacteriana sea distinta de una infección por micobacterias quiere decir que la infección bacteriana es distinta de una infección con una o más cepas de micobacterias.

25 La dosificación y frecuencia de administración exactas de los presentes compuestos depende del compuesto de fórmula (I) particular usado, el estado particular que está tratándose, la gravedad del estado que está tratándose, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el tiempo de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de esta presente invención.

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

35 Las infecciones bacterianas que pueden tratarse mediante los presentes compuestos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, las encías y la mucosa, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de los huesos y de las articulaciones, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes quimioterapia anticancerígena o pacientes con trasplante de órganos.

40 Dado el hecho de que los compuestos de fórmula (I) son activos contra infecciones bacterianas, los presentes compuestos pueden combinarse con otros agentes antibacterianos con el fin de combatir eficazmente infecciones bacterianas.

45 Por tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) uno o más otros agentes antibacterianos siempre que el uno o más otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos.

50 La presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) uno o más otros agentes antibacterianos siempre que el uno o más otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, para su uso como medicamento.

55 También se comprende por la presente invención una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) uno o más otros agentes antibacterianos siempre que el uno o más otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos.

60 La presente invención también se refiere al uso de una combinación o composición farmacéutica tal como se definió

anteriormente para el tratamiento de una infección bacteriana.

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

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta 70% en peso de los principios activos, y desde el 1 hasta el 99,95% en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en la composición total.

El experto en la técnica puede determinar la razón de peso con respecto a peso del compuesto de fórmula (I) y (b) el/los otro(s) agente(s) antibacteriano(s) cuando se administra(n) como una combinación. Dicha razón y la dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) particular y del/de los otro(s) agente(s) antibacteriano(s) usado(s), el estado particular que está tratándose, la gravedad del estado que está tratándose, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el tiempo de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta de un sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) y el uno o más otros agentes antibacterianos pueden combinarse en una única preparación o pueden formularse en preparaciones separadas de modo que pueden administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente. Por tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) uno o más otros agentes antibacterianos siempre que el uno o más otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicrobianos, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

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

Es especialmente ventajoso formula las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma farmacéutica unitaria, tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos. La dosificación diaria del compuesto según la invención variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad bacteriana indicada.

Los otros agentes antibacterianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (I) son agentes antibacterianos conocidos en la técnica. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo de β -lactámicos tales como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefemes, ácidos clavulánicos, penemes, carbapenemes, nocardinas, monobactamas; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antraciclina; aminoglucósidos; nucleósidos tales como N-nucleósidos, C-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blasticidina S; macrólidos tales como macrólidos de anillo de 12 miembros, macrólidos de anillo de 14 miembros, macrólidos de anillo de 16 miembros; ansamicinas; péptidos

tales como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos de anillo grande que contienen enlaces de lactona, actinomicinas, amfomicina, capreomicina, distamicina, endurecidas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(p-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enedinas.

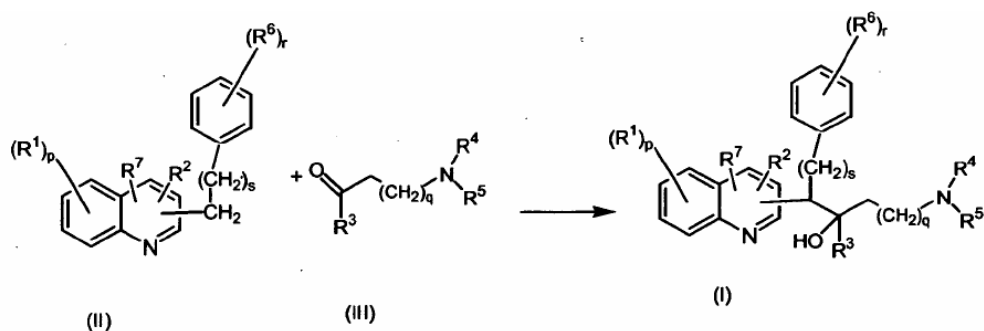
Antibióticos específicos que pueden combinarse con los presentes compuestos de fórmula (I) son por ejemplo bencilpenicilina (potásica, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potásica), feneticilina potásica, propicilina, carbenicilina (disódica, fenil sódica, indanil sódica), sulbenicilina, ticarcilina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

30 Preparación general

Los compuestos según la invención pueden prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales las conoce el experto en la técnica.

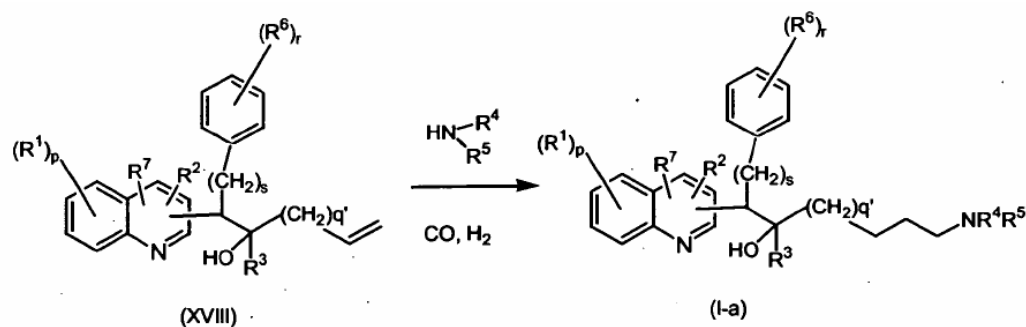
35 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo n-butil-litio, secBuLi y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, NH(CH₂CH₂CH₃)₂, N,N-diisopropilamina o trimetiletilendiamina.

40



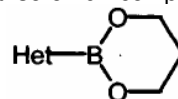
En la reacción anterior, el compuesto de fórmula (I) obtenido puede aislarse y, si es necesario, purificarse según metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, 45 tritución y cromatografía. En el caso de que el compuesto de fórmula (I) cristalice, puede aislarse mediante filtración. De lo contrario, puede provocarse la cristalización mediante la adición de un disolvente apropiado, tal como por ejemplo agua; acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo metanol, etanol; y combinaciones de dichos disolventes. Alternativamente, la mezcla de reacción también puede evaporarse hasta sequedad, seguido por purificación del residuo mediante cromatografía (por ejemplo HPLC de fase inversa, cromatografía ultrarrápida y 50 similares). La mezcla de reacción también puede purificarse mediante cromatografía sin evaporar previamente el disolvente. El compuesto de fórmula (I) también puede aislarse mediante evaporación del disolvente seguido por recristalización en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo agua; acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo metanol; y combinaciones de dichos disolventes. El experto en la técnica reconocerá qué método debe usarse, qué disolvente es el más apropiado para su uso o pertenece a la experimentación de rutina encontrar el método de 55 aislamiento más adecuado.

Los compuestos de fórmula (I) en la que q es igual a 2, 3 ó 4, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-a), también pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVIII) en la que q' es 0, 1 ó 2, con una amina primaria o secundaria HNR^4R^5 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, opcionalmente en presencia de un segundo catalizador (para la reducción), tal como por ejemplo $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo Xantphos, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo metanol, en presencia de CO y H_2 (a presión) a temperatura elevada. Esta reacción se realiza preferiblemente para productos intermedios de fórmula (XVIII) en la que q' es 1



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse además convirtiendo los compuestos de fórmula (I) unos en otros según reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos orgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanóicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo hidroperóxido de t.butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa halo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en



la que R^1 representa Het, por ejemplo piridilo, mediante la reacción con Het-B , en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetiléter o un alcohol, por ejemplo metanol y similares, y una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de disodio o carbonato de dipotasio.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa halo, también pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa metilo, mediante la reacción con $\text{Sn}(\text{CH}_3)_4$ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno.

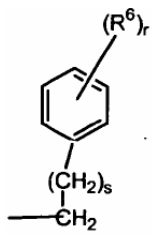
Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios en la presente invención pueden consistir en una mezcla de formas estereoquímicamente isoméricas. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos productos intermedios pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden separarse diastereoisómeros mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo distribución a contracorriente, cromatografía de líquidos y métodos similares. Los enantiómeros pueden obtenerse a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; entonces separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los productos intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones intermedias se realicen estereoespecíficamente.

Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y productos

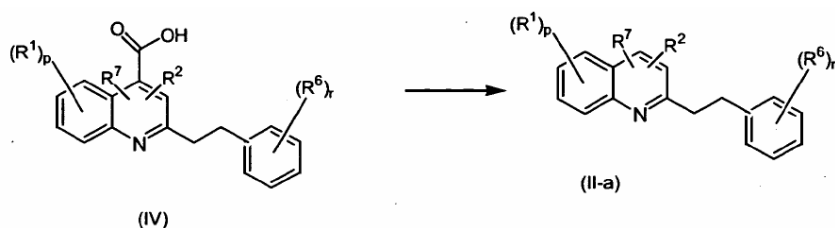
intermedios implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral o cromatografía de fluidos supercríticos.

5 Ha de entenderse que en las preparaciones anteriores o siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías generalmente conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

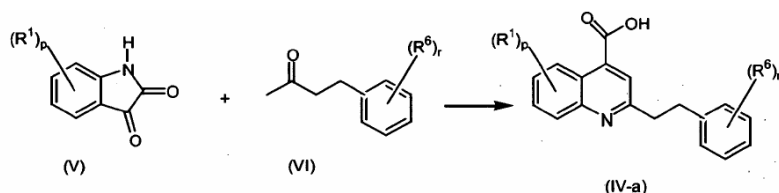
10 Algunos de los productos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica o procedimientos descritos en el documento WO2004/011436, que se incorpora en el presente documento como referencia.



15 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II) en la que el radical $\text{---}(\text{CH}_2)_s\text{---CH}_2\text{---}$ se coloca en la posición 2 del anillo de quinolina, s es un número entero igual a 1 y la posición 4 del anillo de quinolina no está sustituida, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (II-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con feniloxibenceno en presencia de acetato de etilo.

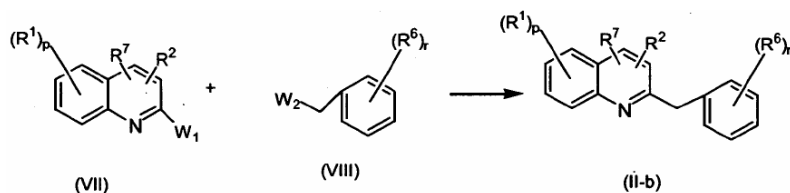


20 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IV) en la que R^2 y R^7 representan hidrógeno, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (IV-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (V) con un producto intermedio de fórmula (VI) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio.



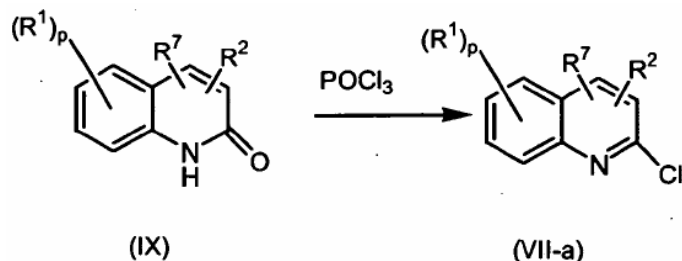
25 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II) en la que el radical $\text{---}(\text{CH}_2)_s\text{---CH}_2\text{---}$ se coloca en la posición 2 del anillo de quinolina y s es 0, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (II-b), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII) en la que W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (VIII) en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, bromo y similares, en presencia de Zn, clorotrimetilsilano, 1,2-dibromoetano y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

30



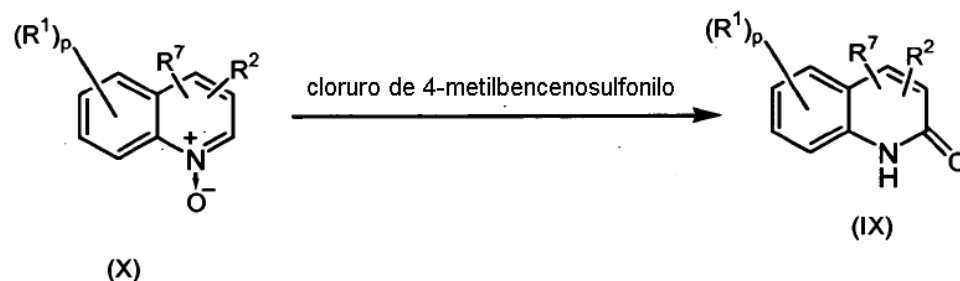
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VII) en la que W_1 representa cloro, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (VII-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IX) con $POCl_3$.

5



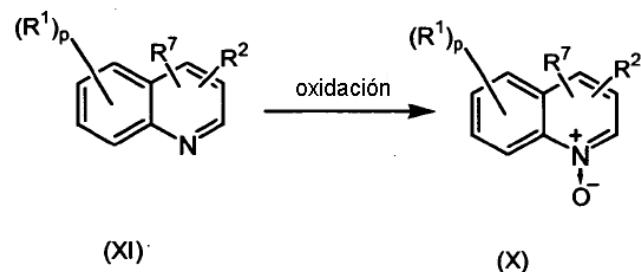
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IX) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (X) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno, y una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de dipotasio.

10



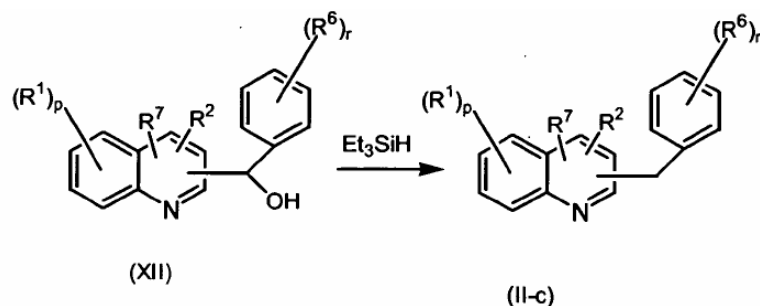
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (X) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XI) con un agente oxidante adecuado, tal como por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno.

15



Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II) en la que s es 0, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (II-c), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XII) con Et_3SiH en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno.

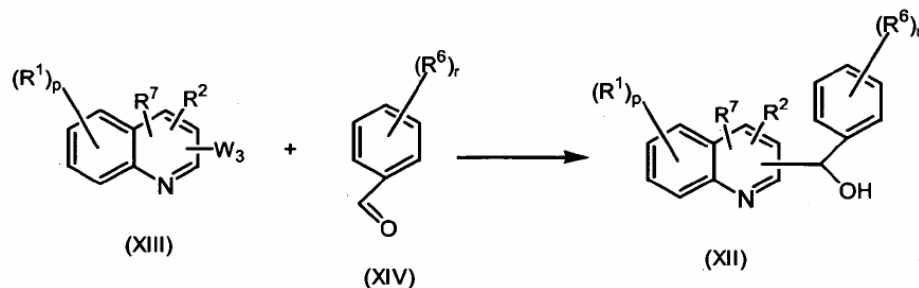
20



25

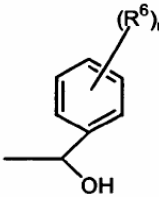
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XII) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIII) en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro o bromo y similares, con un producto intermedio de fórmula (XIV) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal

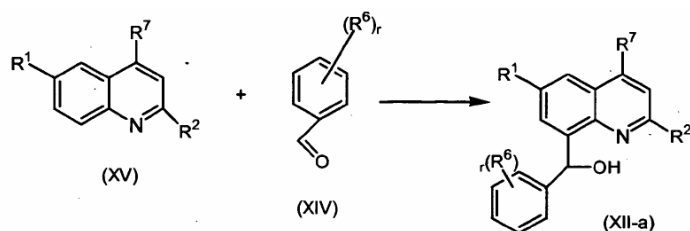
como por ejemplo n-butil-litio, secBuLi, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, N,N-diisopropilamina o trimetiletilendiamina.



5

10

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XII) en la que el radical  se coloca en la posición 8 del anillo de quinolina, R^2 se coloca en la posición 2, R^7 se coloca en la posición 4 y R^1 se coloca en la posición 6 del anillo de quinolina, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (XII-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XV) con un producto intermedio de fórmula (XIV) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo n-butil-litio, secBuLi, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, N,N-diisopropilamina o trimetiletilendiamina.

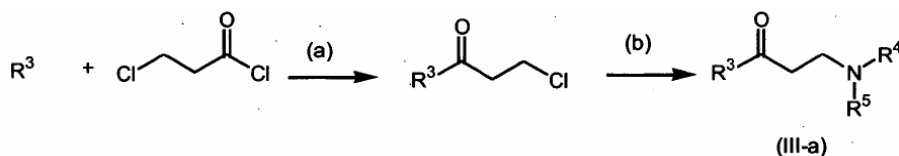


15

20

Los productos intermedios de fórmula (III) son compuestos que o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos intermedios de fórmula (III) en la que q es igual a 1, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (III-a), según el siguiente esquema de reacción (1):

Esquema 1



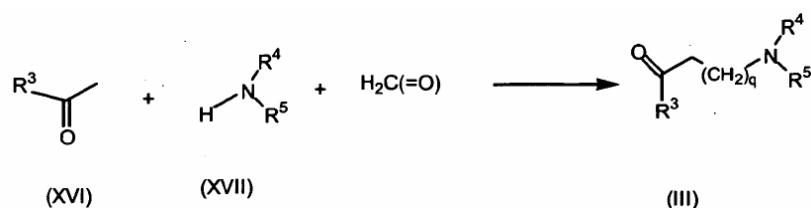
25

30

El esquema de reacción (1) comprende la etapa (a) en la que se hace reaccionar un R^3 apropiado mediante reacción de Friedel-Craft con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-cloropropionilo o cloruro de 4-clorobutirilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 o ZnCl_2 y un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. En una etapa (b) posterior se introduce un grupo amino (por ejemplo $-\text{NR}^4\text{R}^5$) haciendo reaccionar el compuesto intermedio obtenido en la etapa (a) con una amina apropiada HNR^4R^5 .

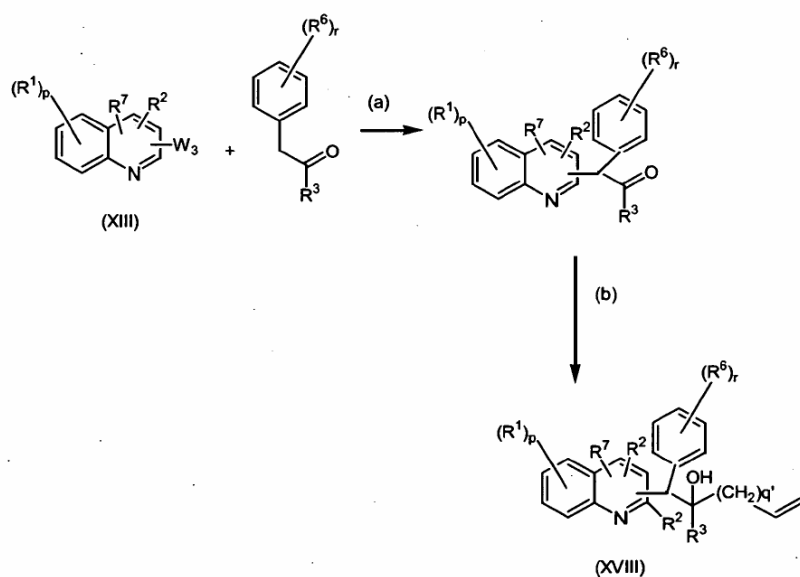
35

También pueden prepararse productos intermedios de fórmula (III) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVI) y un producto intermedio de fórmula (XVII) con formaldehído en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, y un ácido adecuado, por ejemplo HCl.



Es evidente que en las reacciones anteriores y siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías generalmente conocidas en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es evidente además que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica pueden aislarse a partir de su mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografía quiral. También pueden obtenerse diastereoisómeros individuales o enantiómeros individuales mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SCF).

- 10 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XVIII) haciendo reaccionar en primer lugar una quinolina sustituida de manera apropiada de fórmula (XIII) con una desoxibenzoína sustituida de manera apropiada en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diacetato de paladio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo X-PHOS, una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo xileno, bajo flujo de N_2 (véase la etapa (a) en el esquema a continuación). En una etapa (b) posterior, el producto obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard adecuado (por ejemplo $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-\text{Mg}-\text{Br}$, tal como por ejemplo bromuro de alilmagnesio, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



- 20 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarse a los mismos.

Parte experimental

- 25 De algunos compuestos, no se determinó de manera experimental la configuración estereoquímica absoluta del/de los átomo(s) de carbono estereogénico(s) en los mismos. En esos casos la forma estereoquímicamente isomérica que se aisló en primer lugar se designa como "A" y en segundo lugar como "B", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isoméricas "A" y "B" pueden caracterizarse de manera inequívoca por un experto en la técnica, usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

- 35 En el caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisoméricas, en particular mezclas de diastereoisómeros, pueden separarse adicionalmente mediante lo cual las primeras fracciones aisladas respectivas se designan "A1" y "B1" respectivamente y las segundas como "A2" y "B2" respectivamente, sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isoméricas "A1", "A2" y "B1", "B2", en particular dichas formas enantioméricas "A1", "A2" y "B1", "B2", pueden caracterizarse de manera inequívoca por un experto en la técnica, usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

Para la síntesis de los presentes compuestos, se hace referencia al documento WO2005/075428, que se incorpora

en el presente documento como referencia.

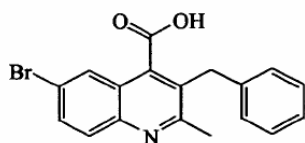
A continuación en el presente documento, "DIPE" se define como diisopropil éter, "THF" se define como tetrahidrofurano, "HOAc" se define como ácido acético, "EtOAc" se define como acetato de etilo, Rt significa tiempo de retención obtenido en el método de CLEM y se expresa en minutos.

A. Preparación de los compuestos intermedios

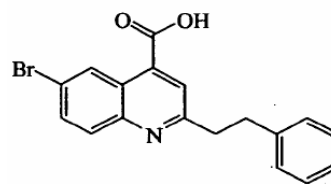
Ejemplo A1

10

Preparación del producto intermedio 1 y el producto intermedio 2



Producto intermedio 1

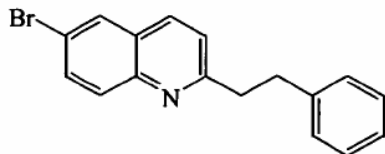


Producto intermedio 2

Se agitó una mezcla de 5-bromo-1H-indol-2,3-diona (0,221 mol) en NaOH 3 N (500 ml) a 80°C durante 30 minutos y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió 4-fenil-2-butanona (0,221 mol). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 90 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con HOAc hasta pH=5. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con H₂O y se secó. Rendimiento: 75 g (95%) de una mezcla de producto intermedio 1 y producto intermedio 2.

Ejemplo A2

Preparación del producto intermedio 3



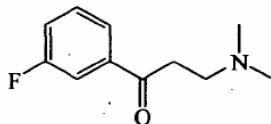
25

Se agitó una mezcla de producto intermedio 1 y producto intermedio 2 (0,21 mol) en 1,1'-oxibis[benceno] (600 ml) a 300°C durante 12 horas. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla tres veces con HCl 6 N, se basificó con K₂CO₃ sólido y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (36 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 11 g (16%) de producto intermedio 3.

30

Ejemplo A3

Preparación del producto intermedio 4

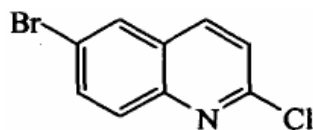


40

Se agitó una mezcla de 1-(3-fluorofenil)etanona (0,195 mol), formaldehído (0,235 mol) y NH(CH₃)₂.HCl (0,235 mol) en etanol (300 ml) y HCl conc. (1 ml) y se sometió a reflujo durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se lavó con etanol y se secó. Se evaporó la fase madre. Se llevó el residuo a dietil éter. Se filtró el precipitado, se lavó con dietil éter y se secó. Se llevó esta fracción a K₂CO₃ al 10%. Se lavó el precipitado con CH₂Cl₂ y se secó. Rendimiento: 18,84 g (49%) de producto intermedio 4.

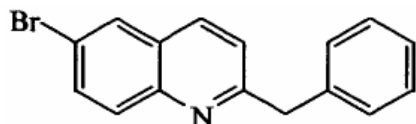
Ejemplo A4

a. Preparación del producto intermedio 5



5 Se agitó una mezcla de 6-bromo-2(1H)-quinolinona (0,089 mol) en POCl_3 (55 ml) a 60°C durante la noche, entonces a 100°C durante 3 horas y se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a CH_2Cl_2 , se vertió en agua con hielo, se basificó con NH_4OH concentrado, se filtró sobre Celite y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 14,5 g de producto intermedio 5 (67%).

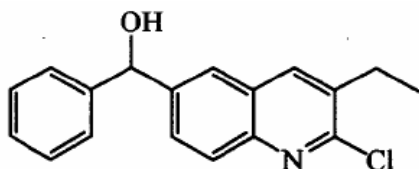
b. Preparación del producto intermedio 6



10 Se agitó una mezcla de Zn (0,029 mol) y 1,2-dibromoetano (0,001 mol) en THF (6 ml) y se sometió a reflujo durante 10 minutos, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (0,001 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de bromometilbenceno (0,025 mol) en THF (25 ml) a 5°C durante 90 minutos. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas. Se añadió una disolución de producto intermedio 5 (preparado según A4.a) (0,021 mol) en THF (75 ml). Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0008 mol). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 2 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en NH_4Cl al 10% y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H_2O , luego con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (12 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ CH_2Cl_2 50/50; 20-45 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento de la segunda fracción: 2,5 g de producto intermedio 6.

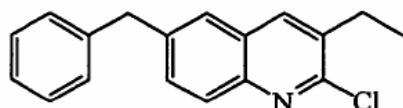
Ejemplo A5

25 a. Preparación del producto intermedio 7



30 Se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M) (0,066 mol) a -50°C a una mezcla de 6-bromo-2-cloro-3-etilquinolina (0,055 mol) en THF (150 ml). Se agitó la mezcla a -50°C durante 1 hora. Se añadió una disolución de benzaldehído (0,066 mol) en THF (70 ml) a -70°C . Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora, se vertió en H_2O a 0°C y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (15 g) en DIPE/iPrOH. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 7,6 g de producto intermedio 7 (46%).

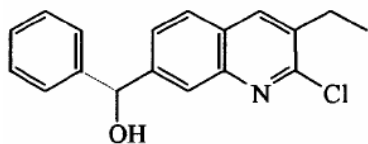
35 b. Preparación del producto intermedio 8



40 Se agitó una mezcla de producto intermedio 7 (preparado según A5.a) (0,021 mol), Et_3SiH (0,21 mol) y CF_3COOH (0,21 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió H_2O . Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (8 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ AcOEt 95/5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 45 3,8 g de producto intermedio 8 (64%, p.f.: 66°C).

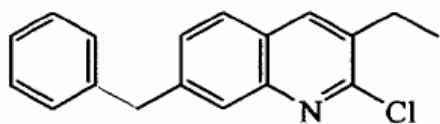
Ejemplo A6

a. Preparación del producto intermedio 9



- 5 Se añadió n-butil-litio (0,055 mol) lentamente a -70°C a una mezcla de 7-bromo-2-cloro-3-etilquinolina (0,037 mol) en THF (100 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla durante 2 horas, entonces se añadió una disolución de benzaldehído (0,055 mol) en THF (55 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas, se añadió agua a -20°C y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (12,2 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt 80/20; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 6,1 g de producto intermedio 9 (56%).

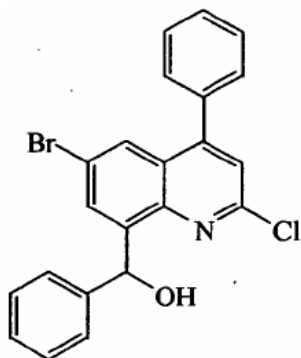
b. Preparación del producto intermedio 10



- 15 Se agitó una mezcla de producto intermedio 9 (preparado según A6.a) (0,0205 mol), Et_3SiH (0,205 mol) y CF_3COOH (0,205 mol) en CH_2Cl_2 (300 ml) a temperatura ambiente durante 7 días. Se añadió H_2O . Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (7,1 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ AcOEt 95/5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4,8 g de producto intermedio 10 (83%).

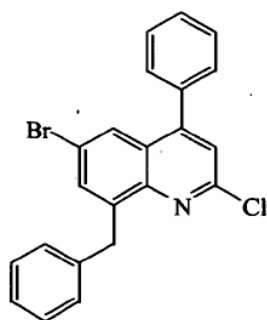
Ejemplo A7

- 25 a. Preparación del producto intermedio 11



- 30 Se añadió n-butil-litio (0,0090 mol) lentamente a -20°C a una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,0090 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla durante 20 minutos, entonces se enfrió hasta -70°C . Se añadió una disolución de 6-bromo-2-cloro-4-fenilquinolina (0,0060 mol) en THF (40 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió una disolución de benzaldehído (0,0090 mol) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora a -70°C , luego 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió H_2O . Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (3,0 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt : 95/5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,8 g de producto intermedio 11 (71%).

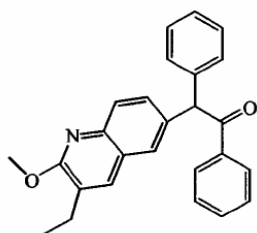
b. Preparación del producto intermedio 12



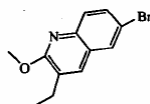
5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 11 (preparado según A7.a) (0,0042 mol), Et_3SiH (0,0424 mol) y CF_3COOH (0,0424 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió H_2O . Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (1,3 g) en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,66 g de producto intermedio 12 (38%, p.f.: 121°C)

10 Ejemplo A8

a) Preparación del producto intermedio 13

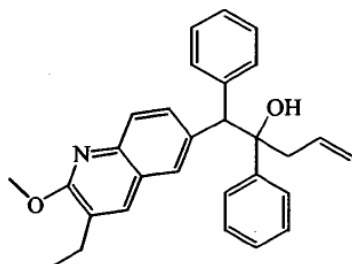


15 Producto intermedio 13



20 Se purgó una mezcla de desoxibenzoína (1 mmol), (1 mmol), XPHOS (0,08 mmol), diacetato de paladio (0,04 mmol), carbonato de cesio (2 mmol) en xileno (4 ml) con N_2 y se calentó a 145°C durante 20 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron 2 ml de H_2O y 10 ml de CH_2Cl_2 . Se separaron las fases (Extralute) y se concentró la fase orgánica separada a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC en RP con tampón NH_4HCO_3 . Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: producto intermedio 13.

25 b) Preparación del producto intermedio 14



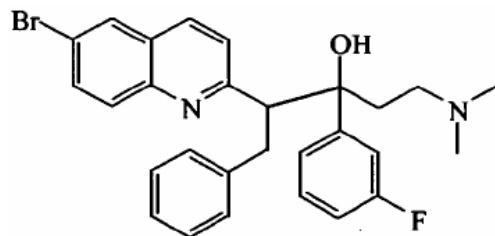
Producto intermedio 14

30 Se disolvió el producto intermedio 13 (0,000466 mol) en THF (3 ml) y se añadió una disolución de bromuro de alilmagnesio (1 M en Et_2O , 1 mmol). Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió 2 ml de disolución de NH_4Cl saturada y se siguió agitando durante 1 hora. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 , se separaron las fases sobre Extralute y se concentró la fase orgánica a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC en RP con tampón NH_4HCO_3 . Rendimiento: 0,053 g (17%) de producto intermedio 14.

B. Reparación de los compuestos finalesEjemplo B1

5

Preparación del compuesto 1 y el compuesto 4



10 Compuesto 1 (dia. A)

Compuesto 4 (dia. B)

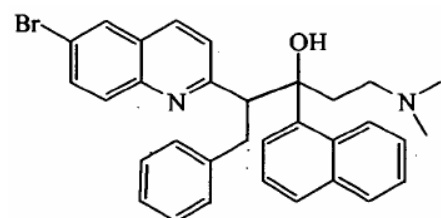
15 Se añadió n-BuLi 1,6 M (0,0072 mol) a -20°C a una mezcla de N-(1-metiletil)-2-propanamina.clorhidrato (1:1) (0,0071 mol) en THF (25 ml) bajo corriente de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 20 minutos, entonces se enfrió hasta -70°C . Se añadió una disolución de producto intermedio 3 (0,0061 mol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió una disolución de producto intermedio 4 (0,0061 mol) en THF (5 ml) a -70°C . Se agitó la mezcla a -70°C durante 3 horas. Se añadió NH_4Cl al 10%. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (3,4 g) mediante cromatografía

20 en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el primer residuo (0,9 g) en diisopropil éter. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,49 g de compuesto 1 (diastereoisómero A) (p.f.: 136°C). Se cristalizó el segundo residuo (0,79 g) en diisopropil éter. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,105 g de compuesto 4 (diastereoisómero B) (p.f.: 179°C).

25

Ejemplo B2

Preparación del compuesto 2 y el compuesto 3



30

Compuesto 2 (dia. A)

Compuesto 3 (dia. B)

35

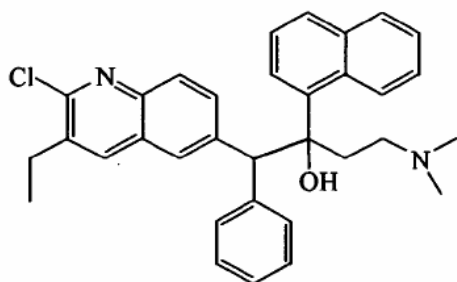
Se añadió gota a gota n-BuLi 1,6 M (0,0072 mol) a -20°C a una disolución de N-(1-metiletil)-2-propanamina.clorhidrato (1:1) (0,0071 mol) en THF (25 ml) bajo corriente de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 20 minutos. Entonces se enfrió hasta -70°C . Se añadió una disolución de producto intermedio 3 (0,0061 mol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió una disolución de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,0062 mol) en THF (5 ml) a -70°C . Se agitó la mezcla a -70°C durante 3 horas. Se añadió NH_4Cl al 10%. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (4 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el primer residuo (0,61 g) en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,303 g de compuesto 2 (diastereoisómero A) (p.f. 143°C). Se purificó el segundo residuo (0,56 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,104 g de compuesto 3 (diastereoisómero B) (p.f.: 69°C).

45

Ejemplo B3

50

Preparación del compuesto 5 y el compuesto 6



5 Compuesto 5 (dia. A)

Compuesto 6 (dia. B)

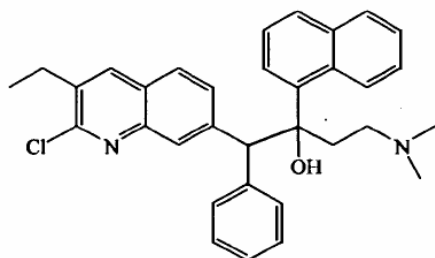
10 Se añadió n-butil-litio (0,013 mol) lentamente a -20°C a una mezcla de diisopropilamina (0,013 mol) en THF (50 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla durante 20 minutos, entonces se enfrió hasta -70°C . Se añadió una disolución de producto intermedio 8 (0,0106 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió una disolución de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,013 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió H_2O . Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (5,5 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,33 g de compuesto 5 (diastereoisómero A) (3%, $\text{MH}^+ = 509$, Rt: 5,46) y 0,11 g de compuesto 6 (diastereoisómero B) (1%, $\text{MH}^+ = 509$, Rt: 5,58).

20 Se preparó el siguiente compuesto según el procedimiento anterior. La purificación del residuo (*) se indica debido a que es diferente de la purificación descrita anteriormente.

compuesto 11	Se purificó el residuo (5,4 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,17 g de compuesto 13 (mezcla de diastereoisómero A y diastereoisómero B: 45/55) (3%, $\text{MH}^+ = 495$, Rt: 5,23).	<p>Compuesto 11 (A/B 45/55)</p>
--------------	--	---------------------------------

Ejemplo B4

25 Preparación del compuesto 7 y 8



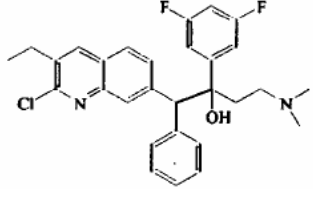
Compuesto 7 (diastereoisómero A)

30 Compuesto 8 (diastereoisómero B)

35 Se añadió n-butil-litio (0,0043 mol) lentamente a -20°C a una mezcla de diisopropilamina (0,0043 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla durante 20 minutos, entonces se enfrió hasta -70°C . Se añadió una disolución de producto intermedio 10 (preparado según A6.b) (0,0036 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió una disolución de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,0043 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió H_2O . Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (*) (1,8 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2; 15-40 μm). Se

recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,17 g de fracción 1 y 0,15 g de fracción 2. Se cristalizó la fracción 1 en MeOH. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,082 g de compuesto 7 (5%, diastereoisómero A). Se purificó la fracción 2 mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH: 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,13 g de compuesto 8 (7%, diastereoisómero B, MH⁺ = 509, Rt: 5,58).

Se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento anterior. La purificación del residuo (*) se indica debido a que es diferente de la purificación descrita anteriormente.

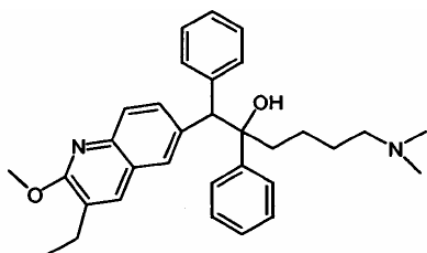
<p>compuesto 9 y compuesto 10</p>	<p>Se purificó el residuo (1,9 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH: 99/1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: fracción 1: 0,42 g de diastereoisómero A y fracción 2: 0,31 g (18%) de compuesto 9 (diastereoisómero B, MH⁺ = 495, Rt: 5,8). Se cristalizó la fracción 1 en CH₃OH Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,22 g de compuesto 10 (diastereoisómero A) (13%; p.f.: 185°C).</p>	 <p>Compuesto 10 (diastereoisómero A) Compuesto 9 (diastereoisómero B)</p>
---	--	---

10

Ejemplo B5

Preparación del compuesto 12

15

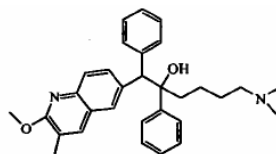


Compuesto 12

Se calentó una mezcla de producto intermedio 14 (0,000125 mol), dimetilamina (0,000125 mol), Rh(cod)₂BF₄ (0,000005 mol), Ir(cod)₂BF₄ (0,01 mmol), Xantphos (0,02 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (15 ml) bajo CO (7 atm) y H₂ (33 atm) en un autoclave a 100°C durante 48 horas. Tras enfriar, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ y se filtró la disolución a través de una columna de Silica SCX (IST 530-0100-C) para atrapar el compuesto. Se lavó la columna con CH₂Cl₂/MeOH: 90/10 y se liberó el producto con CH₂Cl₂-MeOH/NH₃ 70/30. Se concentró la disolución y se purificó el residuo mediante HPLC en RP con tampón NH₄HCO₃. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: compuesto 12 (dia. A/dia. B 19/81) (MH⁺ = 483, Rt: 6,42).

20

25



30

Se preparó el compuesto 13 (dia. A/dia. B 35/65) según el protocolo descrito anteriormente para el compuesto 12.

(MH⁺ = 469, Rt: 6,17) según el

C. Métodos analíticos

Se registró la masa de los compuestos con CLEM (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas). Se usaron tres métodos que se describen a continuación. Los datos se recogen en la tabla 1 a continuación.

35

Procedimiento general A

Se suministró el gradiente de HPLC mediante un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que consiste en una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático y detector DAD. Se dividió el flujo desde la columna hasta el

40

5 detector de EM. Se configuraron los detectores de EM con una fuente de ionización por electrospray. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 100°C en el LCT (espectrómetro de masas de tiempo de vuelo-pulverización Z de Waters) y 3,15 kV y 110°C en el ZQ (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple-pulverización Z de Waters). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

10 Se suministró el gradiente de HPLC mediante un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que consiste en una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (configurado a 40°C) y detector DAD. Se dividió el flujo desde la columna hasta el detector de EM. Se configuraron los detectores de EM con una fuente de ionización por electrospray. Se adquirieron los espectros de masas explorando desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

CLEM-método 1

20 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo un análisis de CLEM (ionización por electrospray en modo positivo, modo de exploración desde 100 hasta 900 amu) en una columna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 5 µm, 4,6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1 ml/minuto. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 30% de acetato de amonio 6,5 mM + 40% de acetonitrilo + 30% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A durante 1 minuto hasta el 100% de B en 4 minutos, del 100% de B durante 5 minutos al 100% de A en 3 minutos, y reequilibrar con el 100% de A durante 2 minutos.

CLEM-método 2

30 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo un análisis de CLEM (ionización por electrospray tanto en modo positivo como negativo (pulsado) explorando desde 100 hasta 1000 amu) en una columna Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% de acetato de amonio 6,5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A durante 1 minuto hasta el 100% de B en 4 minutos, del 100% de B a una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto durante 4 minutos al 100% de A a 0,8 ml/minuto en 3 minutos, y reequilibrar con el 100% de A durante 1,5 minutos.

CLEM-método 3

40 Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 1% de A y el 99% B en 1 minuto y mantener estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrar con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Tabla 1: Pico original de CLEM (MH+) y método de CLEM usado

n.º	MH+	Método de CLEM
Compuesto 7	509	1
Compuesto 8	509	1
Compuesto 9	495	2
Compuesto 11	495	1
Compuesto 5	509	1
Compuesto 6	509	1
Compuesto 12	483	3
Compuesto 13	469	3

EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

50

Preparación de suspensiones bacterianas para pruebas de susceptibilidad:

Se hicieron crecer durante la noche las bacterias usadas en este estudio en frascos que contenían 100 ml de caldo Mueller-Hinton (Becton Dickinson – n.º cat. 275730) en agua desionizada estéril, con agitación, a 37°C. Se almacenaron disoluciones madre (0,5 ml/tubo) a -70°C hasta su uso. Se realizaron titulaciones de bacterias en placas de microtitulación y se determinaron las unidades formadoras de colonias (UFC). En general, se usó un nivel de inoculación de aproximadamente 100 UFC para las pruebas de susceptibilidad.

Pruebas de susceptibilidad antibacteriana: Determinación de CI_{90}

10 *Ensayo en placa de microtitulación*

Se llenaron placas de microtitulación de plástico de 96 pocillos estériles, de fondo plano con 180 μ l de agua desionizada estéril, complementada con BSA al 0,25%. Posteriormente, se añadieron disoluciones madre (7,8 x concentración de prueba final) de compuestos en volúmenes de 45 μ l en la columna 2. Se realizaron diluciones de cinco veces en serie (45 μ l en 180 μ l) directamente en las placas de microtitulación a partir de la columna 2 hasta alcanzar la columna 11. Se incluyeron muestras control no tratadas con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo en cada placa de microtitulación. Dependiendo del tipo de bacteria, se añadieron de aproximadamente 10 a 60 UFC por pocillo de inóculo de bacterias (100 TCID₅₀), en un volumen de 100 μ l en medio de caldo 2,8x Mueller-Hinton, a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Se incubaron los cultivos a 37°C durante 24 horas bajo una atmósfera normal (incubador con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, un día tras la inoculación, se cuantificó el crecimiento bacteriano fluorométricamente. Por tanto, se añadió resazurina (0,6 mg/ml) en un volumen de 20 μ l a todos los pocillos 3 horas tras la inoculación, y se volvieron a incubar las placas durante la noche. Un cambio en el color de azul a rosa indicó el crecimiento de bacterias. Se leyó la fluorescencia en un fluorómetro controlado por ordenador (Cytofluor Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. Se calculó el % de inhibición del crecimiento lograda por los compuestos según métodos convencionales. La CI_{90} (expresada en μ g/ml) se definió como la concentración inhibitoria del 90% del crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la tabla 2.

30 *Método de dilución en agar*

Pueden determinarse los valores de CIM_{99} (la concentración mínima para obtener una inhibición del 99% del crecimiento bacteriano) realizando el método de dilución en agar convencional según las normas de NCCLS* en las que los medios usados incluyen agar Mueller-Hinton.

35 *Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard – sexta edición

40 *Ensayos de curvas de tiempo-muerte*

Puede determinarse la actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos en un ensayo de curva de tiempo-muerte usando el método de microdilución de caldo*. En un ensayo de curva de tiempo-muerte sobre Staphylococcus aureus y S. aureus resistente a meticilina (SARM), el inóculo de partida de S. aureus y SARM es de 10^6 UFC/ml en caldo Muller Hinton. Se usan los compuestos antibacterianos a la concentración de 0,1 a 10 veces la CIM (es decir, CI_{90} tal como se determinó en el ensayo de placa de microtitulación). Los pocillos que no reciben agente antibacteriano constituyen el control de crecimiento del cultivo. Se incuban las placas que contienen el microorganismo y los compuestos de prueba a 37°C. Tras 0, 4, 24, y 48 h de incubación, se retiran las muestras para la determinación de recuentos viables mediante dilución en serie (de 10^{-1} a 10^{-6}) en PBS estéril y siembra en placa (200 μ l) en agar Mueller Hinton. Se incuban las placas a 37°C durante 24 h y se determina el número de colonias. Pueden construirse curvas de muerte representando el \log_{10} UFC por ml frente al tiempo. Un efecto bactericida se define comúnmente como una disminución de $3\text{-}\log_{10}$ en el número de UFC por ml en comparación con inóculo no tratado. El efecto de arrastre potencial de los fármacos se elimina mediante diluciones en serie y recuento de las colonias a la dilución más alta usada para la siembra en placa. No se observa efecto de arrastre a la dilución de 10^{-2} usada para la siembra en placa. Esto da como resultado un límite de detección a 5×10^2 UFC/ml o $<2,7 \log$ UFC/ml.

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

60 *Determinación de los niveles de ATP celular*

Con el fin de analizar el cambio en la concentración de ATP celular total (usando el kit de bioluminiscencia de ATP, Roche), se llevan a cabo ensayos haciendo crecer un cultivo de disolución madre de S. aureus (ATCC29213) en frascos con Mueller Hinton de 100 ml y se incuba en un incubador con agitación durante 24 h a 37°C (300 rpm). Medir la DO_{405} nm y calcular las UFC/ml. Diluir los cultivos hasta 1×10^6 UFC/ml (concentración final para la

ES 2 414 956 T3

medición de ATP: 1×10^5 UFC/100 μ l por pocillo) y añadir compuesto de prueba a de 0,1 a 10 veces la CIM (es decir, CI_{90} tal como se determinó en el ensayo de placa de microtitulación). Incubar estos tubos durante 0, 30 y 60 minutos a 300 rpm y 37°C. Usar 0,6 ml de suspensión bacteriana de los tubos con tapón a presión y añadir a tubos eppendorf de 2 ml nuevos. Añadir 0,6 ml de reactivo de lisis celular (kit de Roche), agitar con vórtex a velocidad máxima e incubar durante 5 minutos a temperatura ambiente. Enfriar en hielo. Dejar calentar el luminómetro hasta 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems con inyector). Llenar una columna (= 6 pocillos) con 100 μ l de la misma muestra. Añadir 100 μ l de reactivo de luciferasa a cada pocillo usando el sistema de inyector. Medir la luminiscencia durante 1 s.

5

10 Tabla 2: Valores de CI_{90} (μ g/ml) determinados según el ensayo de placa de microtitulación

CI_{90} (μg/ml)											
Comp.	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	PAE	STA	STA	EFA
n.º	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	27853	RMETHIC	25923	14506
5	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	5,1	11,4
9	11,1	12,4	9,9	9,9	12,4	12,4	12,4	9,9	12,4	12,4	11,1
11	12,4	12,4	12,4		12,4	7,9	39,3	12,4	49,5	49,5	
2	12,1	13,6	10,8	10,8	10,8	10,8	13,6	10,8	13,6	13,6	12,1
10	12,4	12,4	12,4		12,4	12,4	12,4	9,9	12,4	12,4	
1	12,8	12,8	10,1	10,1	12,8	10,1		12,8	12,8	12,8	
6	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8	12,8	50,9	12,8	11,4
8	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	
13	7,43	7,43									
12	1,53	1,53									

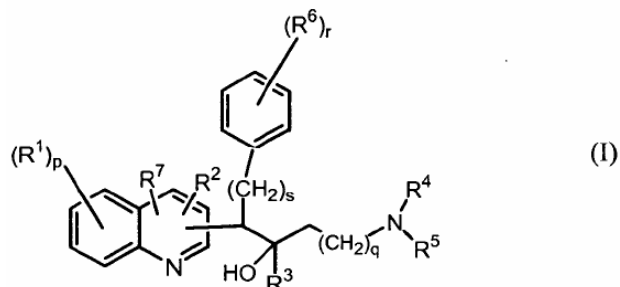
BSU 43639 significa *Bacillus subtilis* (ATCC43639); EFA 14506 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 significa *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 significa *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 significa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 significa *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 significa *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 significa *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 25923 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 significa *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH significa *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) (un aislado clínico de la universidad de Amberes).

15

20 ATCC significa Colección Americana de Cultivos Tipo.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana provocada por estafilococos, enterococos o estreptococos, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (I)



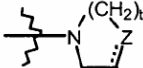
10 una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina cuaternaria del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma de N-óxido del mismo, en la que:

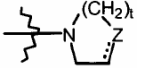
R^1 es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquioxilo, alquiltio, alquioxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

15 p es un número entero igual a 1, 2 ó 3;

s es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4;

R^2 es hidrógeno; halo; alquilo; hidroxilo; mercapto; alquioxilo opcionalmente sustituido con amino o mono o

20 di(alquil)amino o un radical de fórmula  en la que Z es CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$ y t es un número entero igual a 1 ó 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional; alquioxialquioxilo; alquiltio; mono o di(alquil)amino en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente de alquioxilo o Ar o Het o morfolinilo o 2-oxopirrolidinilo; Ar; Het o

25 un radical de fórmula  en la que Z es CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$; t es un número entero igual a 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional;

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

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

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

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

40 R^6 es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquioxilo, alquiltio, alquioxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

dos radicales R^6 vecinos pueden tomarse juntos para formar junto con el anillo de fenilo al que están unidos un naftilo;

45 r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 ó 5; y

R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

50 R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil)aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, Het-C(=O)- o Ar-C(=O)-;

alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es

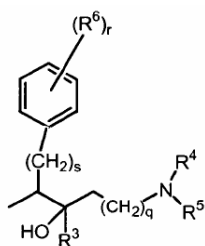
un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxilo u oxo;

5 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxilo, haloalquiloxilo, carboxilo, alquiloxycarbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono o dialquilaminocarbonilo;

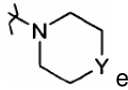
10 Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, piperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de halo, hidroxilo, alquilo o alquiloxilo;

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

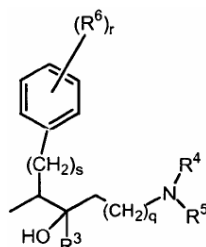
haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unido a un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



siempre que cuando el radical se coloca en la posición 3 del resto quinolina, R⁷ se coloca en la posición 4 del resto quinolina y R² se coloca en la posición 2 del resto quinolina y representa hidrógeno, hidroxilo,

30 mercapto, alquiloxilo, alquiloxialquiloxilo, alquiltio, mono o di(alquil)amino o un radical de fórmula  en la que Y es CH₂, O, S, NH o N-alquilo;

entonces s es 1, 2, 3 ó 4.



35 2. Uso según la reivindicación 1, siempre que el radical en el compuesto de fórmula (I) no se coloque en la posición 3 del resto quinolina.

3. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo R¹ hidrógeno o halo.

40 4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo p igual a 1.

5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo R² hidrógeno o halo.

45 6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo R³ naftilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo q igual a 1 ó 3.

8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo R⁴ y R⁵ cada uno independientemente alquilo C₁₋₆.

5 9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo R⁶ hidrógeno.

10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo R⁷ hidrógeno o alquilo.

11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo s un número entero igual a 0 ó 1.

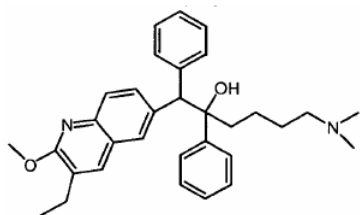
10 12. Combinación de (a) un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y (b) uno o más otros agentes antibacterianos siempre que el uno o más otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, siendo la combinación para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana provocada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

15 13. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y (b) uno o más otros agentes antibacterianos siempre que el uno o más otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, siendo la composición para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana provocada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

20 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana provocada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

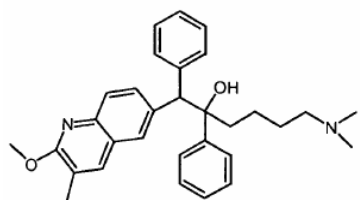
25 15. Producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y (b) uno o más otros agentes antibacterianos siempre que el uno o más otros agentes antibacterianos sean distintos de agentes antimicobacterianos, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana provocada por estafilococos, enterococos o estreptococos.

30 16. Procedimiento para la preparación de un compuesto seleccionado de:

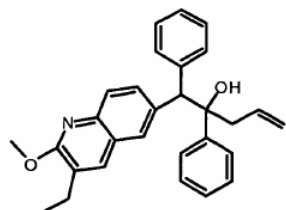


ó

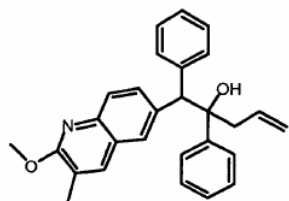
35



procedimiento que comprende la reacción de los siguientes productos intermedios respectivos:

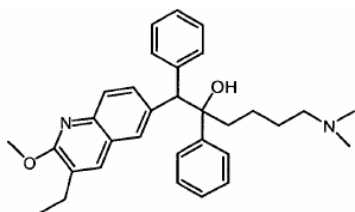


40



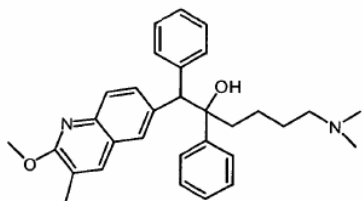
5 con una amina primaria o secundaria $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$ en presencia de un catalizador adecuado, opcionalmente en presencia de un segundo catalizador, en presencia de un ligando adecuado, un disolvente adecuado y en presencia de CO y H_2 (a presión) a temperatura elevada.

17. Compuesto seleccionado de



10

6



15 o una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina cuaternaria del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma de N-óxido del mismo.

20 18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, combinación según la reivindicación 2, composición según la reivindicación 13, compuesto según la reivindicación 14 o producto según la reivindicación 15, siendo la infección bacteriana una infección con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina (SCNRM), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina o *Enterococcus faecium* multirresistente.

25 19. Uso, combinación, composición, compuesto o producto según la reivindicación 18, siendo la infección bacteriana una infección con *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*.

20. Uso, combinación, composición, compuesto o producto según la reivindicación 19, siendo la infección bacteriana una infección con *Staphylococcus aureus* (SARM).