(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 295 865**

(51) Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **04732099 .9**
(86) Fecha de presentación : **11.05.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1633765**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

(54) Título: **Compuestos de anillo de 14 y 15 miembros novedosos.**

(30) Prioridad: **13.05.2003 GB 0310992**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
GlaxoSmithKline istrazivacki centar Zagreb d.o.o.

(72) Inventor/es: **Alihodzic, Sulejman;**
Berdik, Andrea;
Jarvest, Richard, Lewis y
Lazarevski, Gorjana

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Compuestos de anillo de 14 y 15 miembros novedosos.

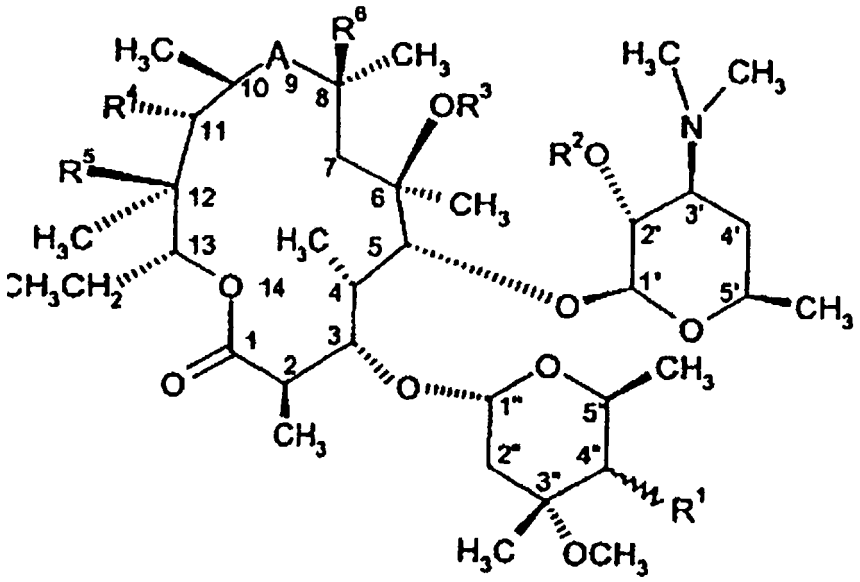
Campo de la invención

La presente invención se refiere a macrólidos semisintéticos que tienen actividad antimicrobiana, en particular actividad antibacteriana. Más particularmente, la invención se refiere a macrólidos de 15 miembros sustituidos en la posición 4", a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en medicina.

Los agentes antibacterianos macrólidos se sabe que son útiles en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas (véase, por ejemplo, el documento US 4.518.590 ó 4.180.654). Sin embargo, la aparición de cepas de bacterias resistentes a macrólidos ha dado como resultado la necesidad de desarrollar nuevos compuestos macrólidos.

De acuerdo con la presente invención, los inventores han encontrado macrólidos novedosos de 15 miembros sustituidos en la posición 4" que tienen actividad antimicrobiana.

De este modo, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que

A es un radical bivalente seleccionado entre -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(R^7)-CH_2- y -CH_2-N(R^7)-;

R^1 es -NHC(O)$(CH_2)_d XR^8$;

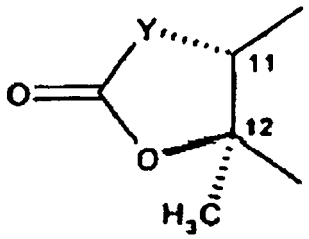
R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por un heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros;

R^4 es hidroxi, alqueniloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido por un heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-6} u -$O(CH_2)_e NR^7R^9$,

R^5 es hidroxi, o

R^4 y R^5 tomados conjuntamente con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



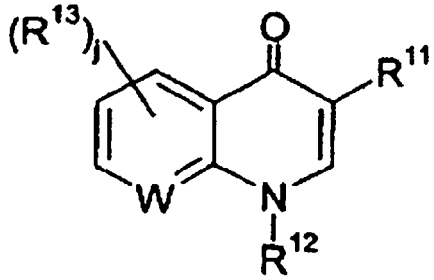
en la que Y es un radical bivalente seleccionado entre $-CH_2-$, -CH(CN)-, -O-, $-N(R^{10})-$ y $-CH(SR^{10})-$, con la condición de que cuando

A sea $-NHC(O)-$, $-N(R^7)-CH_2-$ o $-CH_2-N(R^7)-$, Y sea -O-;

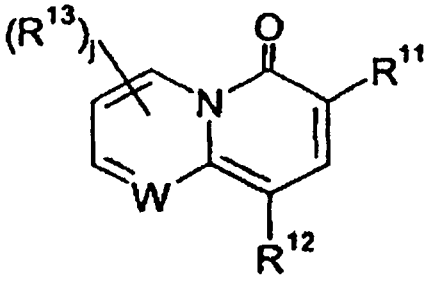
R^6 sea hidrógeno o flúor;

R^7 sea hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^8 sea un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



o



R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^{11} es hidrógeno, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NHR^{14}$, $-C(O)CH_2NO_2$ o $-C(O)CH_2SO_2R^7$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, o bencilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R^{13} es halógeno, alquilo C_{1-4}, tioalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-4}) o -N(alquilo C_{1-4})$_2$;

R^{14} es hidrógeno,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fenilo o alcoxi C_{1-4}, -C(O) alquilo C_{1-6}, -C(O)O alquilo C_{1-6}, -OC(O) alquilo C_{1-6}, -OC(O)O alquilo C_{1-6},

-C(O)NR[17]R[18], -NR[17]R[18] y fenilo opcionalmente sustituido por nitro o -C(O)O alquilo C_{1-6},

$-(CH_2)_w$ cicloalquilo $_{3-7}$,

$-(CH_2)_w$ heterociclilo,

$-(CH_2)_w$ heteroarilo,

$-(CH_2)_w$ arilo

alquenilo C_{3-6}, o

alquinilo C_{3-6};

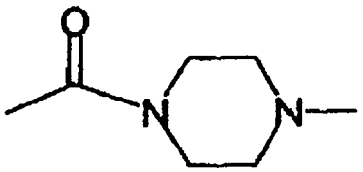
R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o bencilo opcionalmente sustituido, acetilo o benzoílo;

R^{16} es hidrógeno o R^{13}, o R^{16} y R^{12} están unidos para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_t-$;

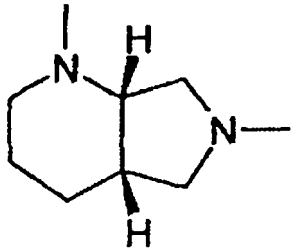
R^{17} y R^{18} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por fenilo o -C(O)O alquilo C_{1-6}, o

R^{17} y R^{18}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

X es $-U(CH_2)_vB-$, $-U(CH_2)_v-$ o un grupo seleccionado entre:



y



U y B son independientemente un radical divalente seleccionado entre $-N(R^{15})-$, -O-, $-S(O)_z-$, $-N(R^{15})C(O)-$, $-C(O)N(R^{15})-$ y

$-N[C(O)R^{15}]-$;

W es $-C(R^{16})-$ o un átomo de nitrógeno;

d es 0 o un número entero entre 1 y 5;

e es un número entero entre 2 y 4;

j y z son cada uno de ellos números enteros entre 0 y 2;

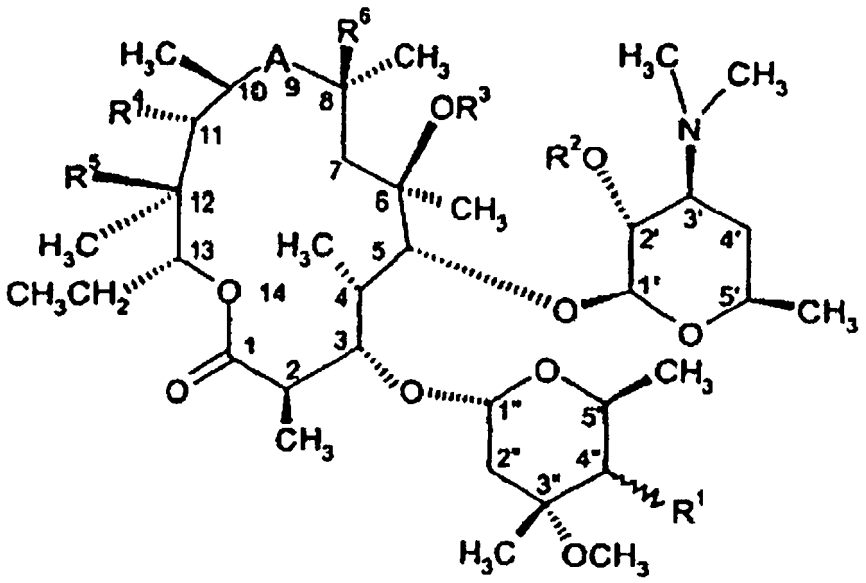
w es un número entero entre 0 y 4;

t es 2 ó 3;

v es un número entero entre 1 y 8;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización adicional la presente invención proporciona los compuestos de fórmula general (IA)



(IA)

en la que

A es un radical bivalente seleccionado entre -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(R^7)-CH_2- y -CH_2-N(R^7)-;

R^1 es -NHC(O)$(CH_2)_d$XR^8;

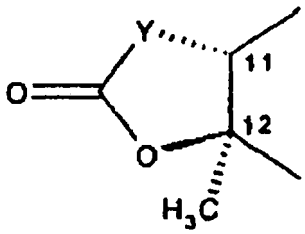
R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por un heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros;

R^4 es hidroxi, alqueniloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido por un heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-6} o -O$(CH_2)_e$NR^7R^9,

R^5 es hidroxi, o

R^4 y R^5 tomados conjuntamente con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



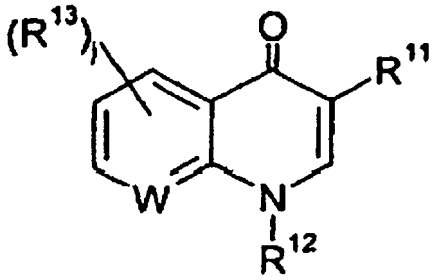
en la que Y es un radical bivalente seleccionado entre -CH_2-, -CH(CN)-, -O-, -N(R^{10})- y -CH(SR^{10})-, con la condición de que cuando

A es -NHC(O)-, -N(R^7)-CH_2- o -CH_2-N(R^7)-, Y es -O-;

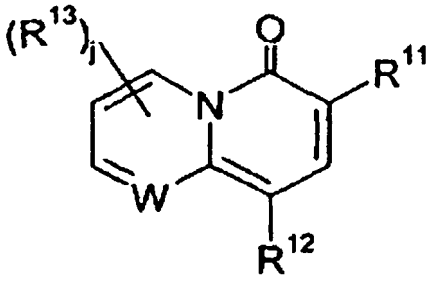
R^6 es hidrógeno o flúor;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^8 es a grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



o



R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^{11} es hidrógeno, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NHR^{14}$ o $-C(O)CH_2NO_2$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo o bencilo opcionalmente sustituido;

R^{13} es halógeno, alquilo C_{1-4}, tioalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-NH^2$, -NH(alquilo C_{1-4}) o -N(alquilo C_{1-4})$_2$;

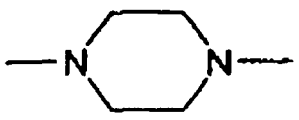
R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno,

alcoxi C_{1-4}, -OC(O) alquilo C_{1-6} y -OC(O)O alquilo C_{1-6};

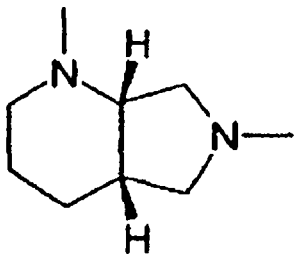
R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o bencilo, acetilo o benzóilo opcionalmente sustituido;

R^{16} es hidrógeno o R^{13}, o R^{16} y R^{12} se unen para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_t-$;

X es $-U(CH_2)_vB-$, $-U(CH_2)_v-$ o un grupo seleccionado entre:



y



U y B son independientemente un radical divalente seleccionado entre -N(R^{15})-, -O-, -S(O)$_z$-, -N(R^{15})C(O)-, -C(O)N(R^{15})- y

-N[C(O)R^{15}]-;

W es -C(R^{16})- o un átomo de nitrógeno;

d es 0 o un número entero entre 1 y 5;

e es un número entero entre 2 y 4;

j y z son cada uno de ellos números enteros entre 0 y 2;

t es 2 ó 3;

v es un número entero entre 2 y 8;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa que es un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico. Las sales y solvatos de los compuestos de la invención que son adecuadas para uso en medicina son aquellos en los que el contraion o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contrapones o disolventes asociados no- farmacéuticamente aceptable están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

El término "derivado farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa cualquier sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, éster, de un compuesto de la invención, que tras la administración al receptor es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto de la invención, o un metabolito activo o residuo de los mismos. Tales derivados se pueden reconocer por los expertos en la técnica, sin excesiva experimentación. No obstante, se hace referencia a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Edición, Vol 1: Principles y Practice, que se incorpora en el presente documento por referencia en el grado de enseñar tales derivados. Los derivados farmacéuticamente aceptables son sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres fosfato. Los derivados particularmente preferidos farmacéuticamente aceptables son sales, solvatos y ésteres. Los derivados más preferidos farmacéuticamente aceptables son sales y ésteres, en particular sales.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de y/o se pueden administrar como una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión de las sales adecuadas véase Berge *et al*., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente usando un ácido o base según sea apropiado. La sal puede precipitar en solución y se puede recoger mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. Por ejemplo, una solución acuosa de de un ácido tal como ácido clorhídrico se puede añadir a una suspensión acuosa de un compuesto de fórmula (I) y evaporar la mezcla resultante hasta sequedad (liofilizada) para obtener la sal de adición de ácido en forma de un sólido. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) se puede disolver en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol tal como isopropanol, y el ácido se puede se puede añadir al mismo disolvente u otro disolvente adecuado. La sal de ácido resultante adecuado después puede precipitar directa o indirectamente, o mediante la adición de un disolvente menos polar tal como diisopropil éter o hexano, y aislarse mediante filtración.

Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos que forman sales no tóxicas y los ejemplos son clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, trifluoroacetato, maleato, malato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, formiato, gluconato, succinato, piruvato, oxalato, oxaloacetato, trifluoroacetato, sacarato, benzoato, sulfonatos de alquilo o arilo (por ejemplo, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato) e isetionato. Los ejemplos típicos incluyen las sales trifluoroacetato o formiato, por ejemplo, las sales bis o tris trifluoroacetato y las sales mono o diformiato.

Las sales básicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y las sales con bases orgánicas, que incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Los compuestos de la invención pueden tener tanto un centro básico o ácido por lo tanto pueden estar en forma de iones bipolares.

Los expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o a partir de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención. Las sales del compuesto de fórmula (I) pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos) y la invención también incluye todos estos solvatos.

El término "profármaco" como se usa en esta memoria descriptiva significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la A. C. S. Symposum Series, Edward B. Roche, ed., "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19 (2) 115 - 130, cada uno de los cuales se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia.

Los profármacos son todos los vehículos covalentemente unidos que liberan un compuesto de estructura (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan generalmente mediante la modificación de los grupos funcionales de una manera tal que la modificación se escinde, bien mediante manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto precursor. Los profármacos incluyen, por ejemplo, los compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxi, amina o sulfidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxi, amina y sulfidrilo. Así que, los ejemplos representativos de los profármacos incluyen (pero no se limitan a) los derivados de acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol, sulfidrilo y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden emplear ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos, y similares. Los ésteres pueden ser activos por propio derecho y/o ser hidrolizables en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos ésteres hidrolizables *in vivo* adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para liberar el ácido precursor o su sal.

Las referencias de aquí en adelante en esta memoria descriptiva a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen ambos compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Con relación a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) tienen más de un átomo de carbono asimétrico. Como se ha dibujado en la fórmula general (I), el enlace en forma de cuña en negro indica que el enlace está sobre el plano del papel. El enlace con trazos interrumpidos indica que el enlace está por debajo del plano del papel. El enlace ondulado ( ) indica que el enlace puede estar o bien por encima o por debajo del plano del papel. De este modo, la presente invención incluye ambos epímeros en el carbono 4".

Se apreciará que los sustituyentes sobre el macrólido pueden tener también uno o más átomos de carbono asimétrico. De este modo, los compuestos de estructura (I) pueden presentarse en forma de enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isómericas se incluyen en la presente invención, incluyendo las mezclas de los mismos.

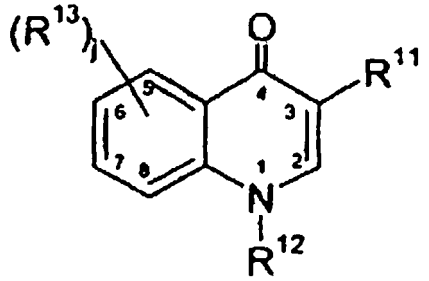
Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alquenilo, cis (Z) y trans (E) también se puede producir isomería. La presente invención incluye los estereoisómeros individuales del compuesto de la invención y, cuando sea apropiado, las formas tautómeras individuales de los mismos, junto con las mezclas de los mismos.

La separación de diastereoisómeros o isómeros cis y trans se pueden lograr mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía o H. P. L. C. Una mezcla estereoisomérica del agente también se puede preparar a partir de un intermedio correspondiente ópticamente puro o mediante resolución, tal como H. P. L. C., de la mezcla correspondiente usando un soporte quiral adecuado o mediante cristalización fraccionada de las sales distereoisoméricas formadas mediante la reacción de la mezcla correspondiente con un ácido o base adecuado ópticamente activos, según sea apropiado.

Los compuestos de estructura (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, alguna de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) puede existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

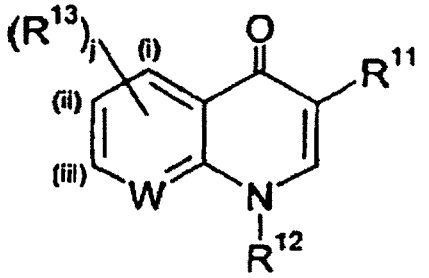
R^6 es hidrógeno o flúor. Sin embargo, se apreciará que cuando A es -C(O) NH- o -CH_2-N(R^7)-, R^6 es hidrógeno.

Cuando R^8 es un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



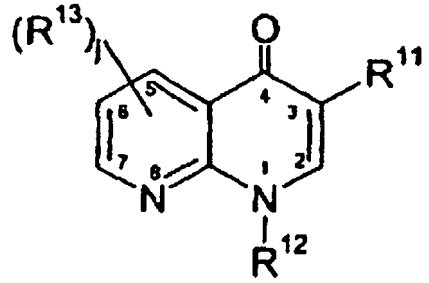
dicho heterocíclico está unido en las posiciones 5, 6, 7 u 8 al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el heterocíclico está unido en la posición 6 ó 7. En otra realización, el heterocíclico está unido en la posición 5 u 8. Cuando está presente, el grupo o grupos R^{13} pueden estar unidos en cualquier posición sobre el anillo. En una realización, un grupo R^{13} está unido en la posición 7.

Cuando R^8 es a grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



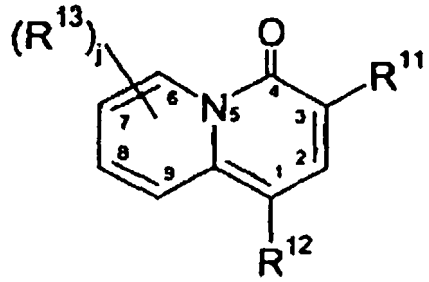
en la que W es $-C(R^{16})-$ donde R^{16} es R^{13} o R^{16} y R^{12} están unidos para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_t-$, dicho heterocíclico está unido en las posiciones (i), (ii) o (iii) al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el heterocíclico está unido en la posición (i). En otra realización, el heterocíclico está unido en la posición (ii) o (iii).

Cuando R^8 es a grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



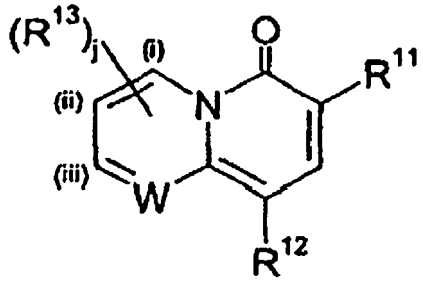
dicho heterocíclico está unido en la posición 5, 6 ó 7 al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el heterocíclico está unido en la posición 6 ó 7. En otra realización, el heterocíclico está unido en la posición 5.

Cuando R^8 es a grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



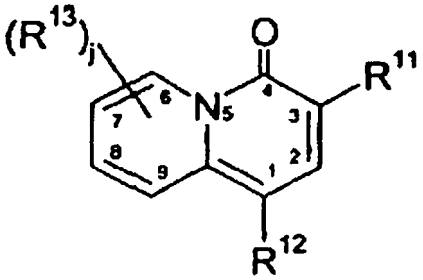
dicho heterocíclico está unido en la posición 6, 7, 8 ó 9 al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el heterocíclico está unido en la posición 7 u 8. En otra realización, el heterocíclico está unido en la posición 6 ó 9.

Cuando R^8 es a grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



en la que W es $-C(R^{16})-$ donde R^{16} es R^{13} o R^{16} y R^{12} están unidos para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_t-$, dicho heterocíclico está unido en la posición (i), (ii) o (iii) al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el heterocíclico está unido en la posición (i). En otra realización, el heterocíclico está unido en la posición (ii) o (iii).

Cuando R^8 es a grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



dicho heterocíclico está unido en la posición 2, 3 ó 4 al grupo X como se ha definido anteriormente. En una realización, el heterocíclico está unido en la posición 2 ó 3. En otra realización, el heterocíclico está unido en la posición 4.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene el número específico de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_{1-10} significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como mucho 10, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilol y decilo. Se prefiere un grupo alquilo C_{1-4}, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o t-butilol.

El término grupo " cicloalquilo C_{3-7}" como se usa en el presente documento se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "alcoxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, alcoxi C_{1-6} significa un alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metiloprop-1-oxi, 2-metiloprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi C_{1-4}, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxy o 2-metiloprop-2-oxi.

El término "alquenilo" como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alquenilo C_{2-6}" significa un alquenilo lineal o ramificado que contiene al menos 2, y como mucho 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. De manera similar, el término "alquenilo C_{3-6}" significa un alquenilo lineal o ramificado que contiene al menos 3, y como mucho 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de "alquenilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metilobut-2-enilo, 3-hexenilo y 1,1-dimetilobut-2-enilo. Se apreciará que en los grupos de la forma -O-alquenilo C_{2-6}, preferiblemente el doble enlace está no adyacente al oxígeno.

El término “alquinilo” como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace. Por ejemplo, el término “alquenilo C_{3-6}” significa un alquinilo lineal o ramificado que contiene al menos 3, y como mucho 6, átomos de carbono que contienen al menos un triple enlace. Los ejemplos de “alquinilo” como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 3-metil-1-butinilol.

El término “arilo” como se usa en el presente documento se refiere un resto carbocíclico aromático tal como fenilo, bifenilo o naftilo.

El término “heteroarilo” como se usa en el presente documento, salvo que se defina de otra manera, se refiere a un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, que incluye sistemas de anillo tanto mono como bicíclico. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo y benzotiofenilol.

El término “heteroarilo de 5 ó 6 miembros” como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

El término “heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros” como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo o benzotiofenilo.

El término “heterociclilo” como se usa en el presente documento, salvo que se defina de otra manera, se refiere a un anillo hidrocarburo no saturado, saturado o no aromático, monocíclico o bicíclico de tres a diez miembros que contiene al menos heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, el anillo heterociclilo tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropiranilo y tiomorfolino.

El término “halógeno” se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

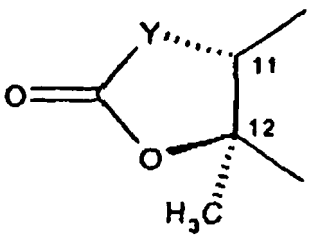
Los términos “fenilo opcionalmente sustituido”, “fenilo o bencilo opcionalmente sustituido ”, “ heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido” o “ heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido ” como se usa en el presente documento se refieren a un grupo que está sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-4} amino o di alquilo C_{1-4} amino, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

En una realización, A es $-N(R^7)-CH_2-$ o $-CH_2-N(R^7)-$. Un ejemplo representativo de A es $-N(R^7)-CH_2-$.

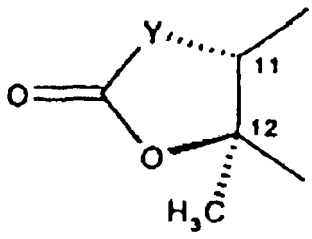
Un ejemplo representativo de R^2 es hidrógeno.

En una realización, R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. Un ejemplo representativo de R^3 es hidrógeno.

En una realización, R^4 y R^5 son hidroxi, o R^4 y R^5 tomados conjuntamente con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



en la que Y es el radical bivalente -O-. Un ejemplo representativo de R^4 y R^5 es hidroxi. Como alternativa, R^4 y R^5 tomados conjuntamente con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

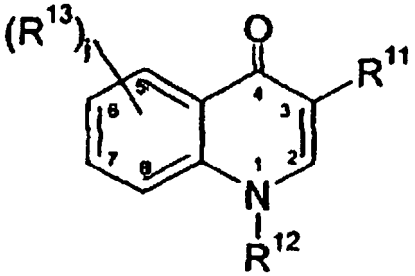


en la que Y es un radical bivalente seleccionado entre -O-.

Un ejemplo representativo de R^6 es hidrógeno.

Un ejemplo representativo de R^7 es alquilo C_{1-6}, por ejemplo alquilo C_{1-4}, en particular metilo.

Los ejemplos representativos de R^8 incluyen grupos heterocíclicos que tiene la siguiente estructura:



en la que el heterocíclico está unido en la posición 6 ó 7 al grupo X como se ha definido anteriormente. En particular, el heterocíclico está unido en la posición 6.

En una realización, R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 9 a 10 miembros bicíclico condensado opcionalmente sustituido.

En una realización, R^{11} es hidrógeno, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NHR^{14}$ o $-C(O)CH_2NO_2$. En otra realización, R^{11} es $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NHR^{14}$ o $-C(O)CH_2NO_2$. En una realización adicional, R^{11} es $-C(O)OR^{14}$. Un ejemplo representativo de R^{11} es $-C(O)OR^{14}$, en la que R^{14} es hidrógeno. Un ejemplo representativo adicional de R^{11} es $-C(O)OR^{14}$, en la que R^{14} es alquilo C_{1-4}.

Un ejemplo representativo de R^{12} es cicloalquilo C_{3-7}, en particular ciclopropilo.

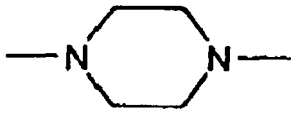
Un ejemplo representativo de R^{13} es halógeno, en particular cloro.

En una realización, R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C_{1-4}, $-OC(O)$ alquilo C_{1-6} y $-OC(O)O$ alquilo C_{1-6}. Los ejemplos representativos de R^{14} incluyen hidrógeno y alquilo C_{1-4}, en particular hidrógeno y metilo.

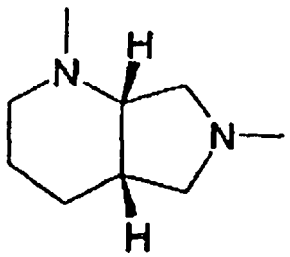
En una realización, R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. Un ejemplo representativo de R^{15} es hidrógeno. Un ejemplo representativo adicional de R^{15} es metilo.

Un ejemplo representativo de R^{16} es hidrógeno.

En una realización, X es $-U(CH_2)_vB-$, $-U(CH_2)_v-$ o un grupo seleccionado entre:



y



Un ejemplo representativo de X es $-U(CH_2)_vB-$.

Los ejemplos representativos de U y B incluyen los radicales divalentes $-N(R^{15})-$ y -O-. En particular, U es -O- y

B es un radical divalente seleccionado entre $-N(R^{15})-$ y -O-. Como alternativa, U y B son cada uno de ellos independientemente el radical divalente $-N(R^{15})-$.

Un ejemplo representativo de Y es el radical divalente -O-.

Un ejemplo representativo de d es 1 a 3, por ejemplo 2.

En una realización, v es un número entero entre 2 y 8. Un ejemplo representativo de v es 2 y 4, por ejemplo 2.

En una realización, j es 0 o 1. Un ejemplo representativo de j es 1. Un ejemplo representativo adicional de j es 0.

Se ha de entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos en el presente documento anteriormente. También se ha de entender que la presente invención abarca los compuestos de fórmula (I) en la que un grupo o parámetro particular, por ejemplo R^7, R^{13}, R^{15}, R^{17}, R^{18} y z pueden existir más de una vez. En tales compuestos se apreciará que cada grupo o parámetro se selecciona independientemente entre los valores enumerados.

Los compuestos de la invención particularmente preferidos son:

4”-(S)-{3-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina;

4”-(R)-{3-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6- ilamino)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina;

4”-(S)-{3-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención particularmente preferidos adicionales son:

4”-(S)-{3-[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina 11,12-cíclico carbonato;

4”-(3-{[2-(7-cloro-1-ciclopropil-3-metoxicarbonil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etilo]-metilo-amino}-propionilamino)-4”-desoxiazitromicina;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la invención también muestran un amplio espectro de actividad antimicrobiana, en particular actividad antibacteriana, contra un amplio intervalo de microorganismos patógenos clínicos. Usando ensayo de dilución en serie en caldo de microvaloración convencional, los compuestos de la invención se ha encontrado que muestran niveles útiles de actividad contra un amplio intervalo de microorganismos patógenos. En particular, los compuestos de la invención pueden ser activos contra cepas de *Staphylococcus aureus, Streptopococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Enterococcus faecalis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Los compuestos de la invención también pueden ser activos contra cepas resistentes, por ejemplo cepas resistentes a eritromicina. En particular, los compuestos de la presente invención pueden ser activos contra cepas resistentes a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*.

Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar una diversidad de enfermedades producidas por microorganismos patógenos, en particular bacterias, en seres humanos y animales. Se apreciará que la referencia al tratamiento incluye tratamiento agudo o profilaxis así como el alivio de los síntomas establecidos.

De este modo, según otro aspecto de la presente invención los inventores proporcionan un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención los inventores proporcionan un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la terapia o profilaxis de infecciones microbianas sistémicas o tópicas en un sujeto humano o animal.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención los inventores proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas sistémicas o tópicas en un cuerpo de un ser humano o de un animal.

Todavía, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención los inventores proporcionan un procedimiento de tratamiento del cuerpo de un ser humano o de un animal no humano para combatir las infecciones microbianas que comprende la administración a un cuerpo en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aunque es posible que, para uso en terapia, un compuesto de la invención se puede administrar en forma del compuesto químico bruto es preferible presentar el ingrediente activo en forma de una formulación farmacéutica, por ejemplo, cuando el agente está en una mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con relación a la vía propuesta de administración y la práctica farmacéutica habitual.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición o formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente, diluyente y/o vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuestos de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en terapia, y en particular, en el tratamiento de sujetos humanos o animales que padecen una afección susceptible de mejoría mediante un compuesto antimicrobiano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención y un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable (incluyendo las combinaciones de los mismos).

Además la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, dicho procedimiento comprende la mezcla de al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden formular para la administración en cualquier forma conveniente para uso en medicina humana o veterinaria y la invención, por lo tanto, incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención adaptado para uso en medicina humana o veterinaria. Dichas composiciones se pueden presentar para uso en una manera convencional con la ayuda de uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos. Los excipientes, diluyentes y vehículos aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección de excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéutico se puede seleccionar con relación a la vía propuesta de administración y la práctica farmacéutica habitual. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como - o en adición a - el excipiente, diluyente y/o vehículo cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de revestimiento, agente(s) solubilizante(s).

Los agentes conservantes, estabilizadores, tintes e incluso aromatizantes se pueden proporcionar en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres del ácido p-hidroxibenzoico. También se pueden usar agentes antioxidantes y de suspensión.

Para algunas realizaciones, los agentes de la presente invención también se pueden usaren combinación con una ciclodextrina. Las ciclodextrinas se sabe que forman complejos de inclusión y no inclusión con las moléculas de fármaco. La formación de un complejo fármaco - ciclodextrina puede modificar la solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o propiedad de estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos fármaco - ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, por ejemplo como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma son las más comúnmente usadas y los ejemplos adecuados se describen en los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Los compuestos de la invención se pueden moler usando los procedimientos de molienda conocidos tales como la molienda húmeda para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo véase la solicitud de patente internacional Nº WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Las vías de administración (distribución) incluyen, pro no se limitan a, una o más de: oral (por ejemplo, en forma de comprimido, cápsula, o en forma de solución que se puede ingerir), tópica, mucosal (por ejemplo en forma de un pulverizador nasal o aerosol para inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo, mediante una forma inyectable), gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracraneal, intratecal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravitreal o intracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual.

Pueden existir diferentes requerimientos de composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de distribución. A modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para que se distribuya usando una minibomba o mediante una vía mucosal, por ejemplo, en forma de un pulverizador nasal o aerosol para inhalación o solución ingerible, o por vía parenteral en la que la composición se formula mediante una forma inyectable, para distribución, mediante, por ejemplo, una vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Como alternativa, la formulación se puede diseñar para que se distribuya mediante ambas vías.

Cuando el agente se va a distribuir por vía mucosal a través de la mucosa gastrointestinal, debe ser capaz de permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal; por ejemplo, debe ser resistente a la degradación proteolítica, estable a pH ácido y resistente a los efectos detergentes de los ácidos biliares.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante inhalación, en la forma de un supositorio o pesario, por vía tópica en la forma de una loción, solución, crema, ungüento o polvo suelto, mediante el uso de un parche cutáneo, por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos bien solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes, o se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, las composiciones se pueden usar mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o monosacáridos suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre. Para la administración bucal o sublingual las composiciones se pueden administrar en forma de comprimidos o grageas que se pueden formular de una manera convencional.

Se ha de entender que no todos los compuestos se necesitan administrar por la misma vía. Igualmente, si la composición comprende más de un componente activo, entonces los componentes se pueden administrar mediante vías diferentes.

Las composiciones de la invención incluyen aquellas en una forma especialmente formulada para uso parenteral, oral, bucal, rectal, tópica, implante, oftálmica, nasal o genitourinaria. Para algunas aplicaciones, los agentes de la presente invención se distribuyen de manera sistémica (tales como por vía oral, bucal, sublingual), más preferiblemente por vía oral. Por lo tanto, preferiblemente el agente está en una forma que es adecuada para la distribución oral.

Si el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, entonces los ejemplos de dicha administración incluyen una o más de: vía intravenosa, intraarterial, intraperotoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea que administran el agente; y/o mediante el uso de técnicas de infusión.

Para la administración parenteral, el compuesto se usa mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente (preferiblemente hasta un pH de entre 3 y 9), si es necesario. La preparación de las formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante las técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de acuerdo con la invención se peden formular para uso en medicina humana o veterinaria mediante inyección (por ejemplo, mediante inyección de bolo intravenosa o infusión o mediante las vía intramuscular, subcutánea o intratecal) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria, en ampollas, u otros recipientes de dosis unitarias, o en recipientes multidosis, si es necesario con un conservante adecuado. Las composiciones para inyección pueden estar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones, en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores, solubilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo estéril para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, exenta de pirógenos, antes de uso.

Los compuestos de la invención se pueden administrar (por ejemplo, por vía oral o tópica) en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, por pulsos o controlada.

Los compuestos de la invención se pueden presentar para uso humano o veterinario en una forma adecuada para administración oral o bucal, por ejemplo en forma de soluciones, geles, jarabes, lavados bucales o suspensiones, o un polvo seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso, opcionalmente con agentes aromatizantes o colorantes. También se pueden usar composiciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, grageas, pastillas, píldoras, bolos, polvo, pastas, gránulos, balas o preparaciones premezcladas. Las composiciones sólidas y líquidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichas composiciones también pueden contener uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar en forma sólida o líquida.

Los comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (abreviadamente en inglés HPMC), hidroxipropilcelulosa (abreviadamente en inglés HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga.

De manera adicional, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

También se pueden emplear las composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o elixires, el agente se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y las combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía oral en medicina veterinaria en forma de un rociado líquido tal como una solución, suspensión o dispersión del ingrediente activo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden, por ejemplo, formularse en forma de supositorios, por ejemplo, conteniendo bases de supositorios convencionales para uso en medicina humana o veterinaria o en forma de pesarios, por ejemplo, conteniendo bases de pesarios convencionales.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para administración tópica, para uso en medicina humana y veterinaria, en forma de pomadas, cremas, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, champús, polvos (incluyendo polvos pulverizables o espolvoreables), pesarios, tampones, pulverizadores, inmersiones, aerosoles, gotas (por ejemplo, gotas de ojos, oídos o nariz) o lavados.

Para la aplicación por vía tópica a la piel, el agente de la presente invención se puede formular en forma de una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

Como alternativa, se puede formular en forma de loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos también se pueden administrar por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo.

Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular en forma de suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, ajustada de pH, o, preferiblemente en forma de soluciones en solución salina estéril isotónica, ajustada de pH, opcionalmente en combinación con un conservante tal como un cloruro de benzalconio. Como alternativa, se pueden formular en una pomada tal como vaselina líquida.

Como se ha indicado, el compuesto de la presente invención se puede administrar por vía intranasal o mediante inhalación y se distribuye convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (abreviadamente en inglés HFA 134AT"') o 1,1,1,2,3,3,-heptafluoropropano (abreviadamente en inglés HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para distribuir una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán.

Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Para la administración tópica por inhalación los compuestos de acuerdo con la invención se pueden distribuir para uso en medicina humana o veterinaria mediante un nebulizador.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención por lo tanto proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente terapéutico adicional.

Cuando un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad la dosis de cada compuesto puede diferir de la del compuesto cuando se usa solo. Las dosis apropiadas las apreciarán fácilmente los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto requerido para uso en tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y la afección del paciente y por último quedará a la discreción del médico o veterinario asistente. Los compuestos de la presente invención pueden, por ejemplo, usarse para administración tópica con otros ingredientes activos tales como corticosteroides o antifúngicos según sea apropiado.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar bien secuencialmente o simultáneamente en formulaciones separadas o combinadas mediante cualquier vía conveniente.

Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero bien el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar bien en la misma o diferente composición farmacéutica.

Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles uno con otro y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan separadamente se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, convenientemente de manera tal como se conocen para dichos compuestos en la técnica.

Las composiciones pueden contener entre 0,01 y 99% de material activo. Para la administración tópica, por ejemplo, la composición generalmente contendrá entre 0,01 y 10%, más preferiblemente entre 0,01 - 1% del material activo.

Típicamente, un médico determinará la dosificación actual que será la más adecuada para un sujeto individual. El nivel de dosis específico y frecuencia de dosificación para cualquier individuo particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y la terapia individual a que se está sometiendo.

Para la administración oral y parenteral a los seres humanos, el nivel de dosificación diaria del agente puede estar en dosis individuales o divididas.

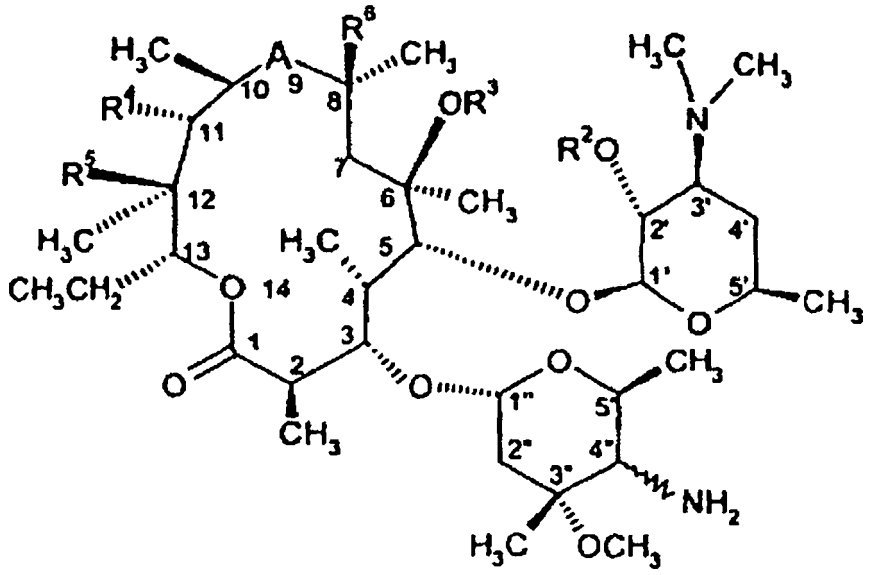
Para la administración sistémica la dosis diaria como se emplea para tratamiento a seres humanos adultos variará entre 2 - 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 5 - 60 mg/kg de peso corporal, que se puede administrar en 1 a 4 dosis diarias, por ejemplo, dependiendo de la vía de administración y del estado del paciente. Cuando la composición comprende unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente entre 200 mg y 1 g del ingrediente activo. La duración de tratamiento se dictará por la velocidad de respuesta mejor que por los números arbitrarios de días.

Los compuestos de fórmula general (I) y las sales de los mismos se pueden preparar mediante los procedimientos generales indicados en esta memoria descriptiva posteriormente, constituyendo dichos procedimientos un aspecto adicional de la invención. En la siguiente descripción, los grupos R^1 a R^{18}, A, B, X, Y, U, W, d, e, j, t, v, w y z tienen el significado definido para los compuestos de fórmula (I) salvo que se indique lo contrario.

El grupo X^aR^{8a} es X^{8a} como se ha definido para la fórmula (I) o un grupo que se puede convertir en XR^8. De manera similar, el grupo B^aR^{8a} es BR^8 como se ha definido para la fórmula (I) o un grupo convertible en BR^8. La conversión de un grupo X^aR^{8a} o B^aR^{8a} en un grupo XR^8 o BR^8 típicamente surge si un grupo protector se necesita durante las reacciones descritas más adelante. Una descripción comprensiva de los modos en los que dichos grupos se pueden proteger y los procedimientos para escindir los derivados protegidos resultantes se proporciona por ejemplo en el documento de T. W. Green y P. G. M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis 2ª edición, John Wiley y Son, Inc 1991 y mediante P. J. Kocienski en Protecting Groups, Georg Thieme Verlag 1994 que se incorpora en el presente documento por referencia. Los ejemplos de los grupos protectores de amino adecuados incluyen los grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo y acetilo), grupos protectores aromáticos de tipo uretano (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido, y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc)), grupos protectores alifáticos de uretano (por ejemplo, t-butoxicabonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo y ciclohexiloxicarbonilo) y los grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo y clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pue-

den incluir por ejemplo grupos de alquilsililo, tales como trimetlsililo o terc-butildimetilsililo; ésteres alquílicos tales como tetrahidropiranilo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato. Los grupos hidroxi se pueden proteger mediante la reacción de por ejemplo anhídrido acético, anhídrido benzoico o un cloruro de trialquilsililo en un disolvente aprótico. Los ejemplos de disolventes apróticos son diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la que d es un número entero entre 1 y 5 se pueden preparar mediante reacción de un compuesto amina 4" de fórmula (II) con un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (III), o un derivado activado y protegido adecuado del mismo seguido de la conversión posterior del grupo X^aR^{8a} en XR^8.



(II)

$$HOC(O)(CH_2)_dX^aR^{3a} \qquad (III)$$

Los derivados activados adecuados del grupo carboxilo incluyen el correspondiente haluro de acilo, mezcla de anhídrido o éster activado tal como tioéster. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico adecuado tal como halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano) o N,N-dimetilformamida opcionalmente en la presencia de una base orgánica terciaria tal como dimetilaminopiridina o trietilamina o en la presencia de base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio) y a una temperatura dentro del intervalo de 0º a 120ºC. Los compuestos de fórmula (II) y (III) también se pueden hacer reaccionar en la presencia de una carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC).

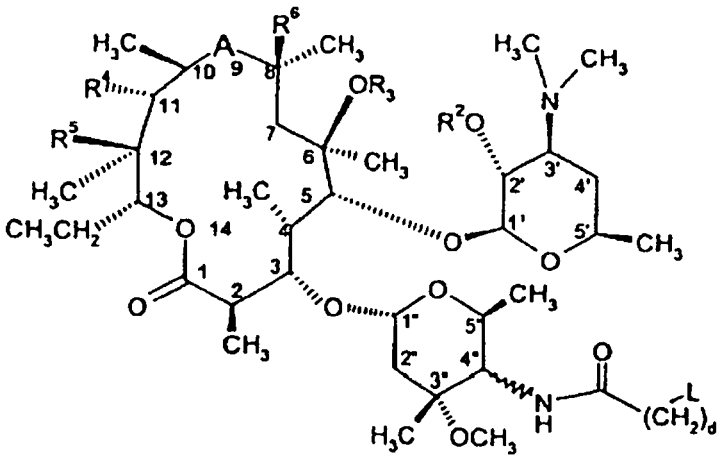
Los compuestos de fórmula (I) en la que d es 0 y U es $-C(O)N(R^{15})-$ se pueden preparar mediante la reacción de la amina 4" de fórmula (II) con un derivado activado adecuado del ácido carboxílico $HOC(O)C(O)N(R^{15})(CH_2)_vB^aR^{8a}$ (IV) seguido de cuando sea necesario de una retirada posterior del grupo R^2 protector de hidroxilo y conversión del grupo B^aR^{8a} en BR^8.

Los compuestos de fórmula (I) en la que d es 0 y U es -NH- se pueden preparar mediante la reacción de la amina 4" de fórmula (II) con un derivado activado adecuado tal como el isocianato $OCN(CH_2)_vB^aR^{8a}$.

Los compuestos de formula (I) en la que d es 0 y U es $-N(R^{15})-$ se puede preparar mediante reacción de la amina 4" de fórmula (II) con un derivado activado adecuado tal como el cloruro de carbamoílo $ClC(O)N(R^{15})(CH_2)_vB^aR^{8a}$.

Los compuestos de fórmula (I) en la que d es 0 y U es -O- se pueden preparar mediante la reacción de la amina 4" de fórmula (II) con un derivado activado adecuado tal como el cloroformiato $ClOC(O)O(CH_2)_vB^aR^{15a}$.

En una realización adicional de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que d es un número entero entre 1 y 5 y U es un grupo seleccionado entre -N(R^{15})- y -S-, se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de fórmula (V)



(V)

en la que d es un número entero entre 1 y 5 y L es un grupo saliente adecuado, con X^aR^{8a} (VI) en la que U es un grupo seleccionado entre -N(R^{15})- y -S-. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietano), acetonitrilo o acetato de etilo y similares, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida o 1-metilpirrolidona y en presencia de una base, seguido, si se desea, de la conversión del grupo X^aR^{8a} en XR^8. Los ejemplos de las bases que se pueden usar incluyen las bases orgánicas tales como diisopropiletilamina, trietilamina y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, y las bases inorgánicas tales como hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de tetraalquilamonio, hidruro sódico, hidruro potásico y similares. Los grupos salientes adecuados para esta reacción incluyen haluro (por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro) o un grupo sulfoniloxi (por ejemplo, tosiloxi o metanosulfoniloxi).

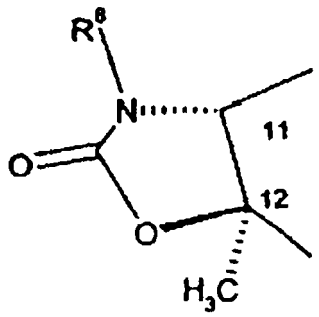
Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula (II) con un ácido carboxílico $HOC(O)(CH_2)_dL$ (VII), en la que L es un grupo saliente adecuado como se ha definido anteriormente, o un activado adecuado del mismo. Los derivados adecuados activados del grupo carboxilo son los definidos anteriormente para el ácido carboxílico (III). La reacción se lleva a cabo usando las condiciones descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula (II) con ácido carboxílico (III).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I). De este modo, los compuestos de fórmula (I) en la que U o B es -$S(O)_z$- y z es 1 ó 2 se pueden preparar mediante oxidación del compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que z es 0. La oxidación preferiblemente se lleva a cabo usando un perácido, por ejemplo, ácido peroxibennzoico, seguido de tratamiento con una fosfina, tal como trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno. Los compuestos de fórmula (I) en la que U es -N(R^{15})- y R^{15} es alquilo C_{1-4} se pueden preparar a partir de compuestos en los que R^{15} es hidrógeno mediante alquilación reductora.

Los compuestos de fórmula (II) en la que A es -C(O)NH- o -NHC(O)-, R^4 o R^5 son hidroxi, R^3 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante los procedimientos análogos a los conocidos en la técnica. De este modo se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP 507595 y EP 503932.

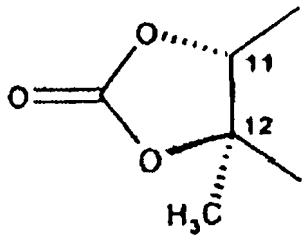
Los compuestos de fórmula (II), en la que A es -C(O)NH- o -NHC(O)-, R^4 o R^5 son hidroxi y R^3 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 eslabones y R^6 es hidrógeno son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante los procedimientos análogos a los conocidos o se pueden preparar mediante los procedimientos análogos en la técnica. De este modo se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 9951616 y WO 0063223.

Los compuestos de fórmula (II), en la que A es -C(O)NH-, R^4 y R^5 tomados conjuntamente con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



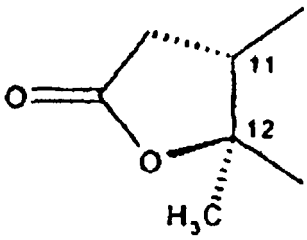
R^3 es alquilo C $_{1-4}$, o alquenilo C $_{3-6}$ opcionalmente sustituido con heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros y R^6 es hidrógeno son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante los procedimientos análogos a los conocidos en la técnica. Así que se pueden preparar según los procedimientos descritos en el documento US 6262030.

Los compuestos de fórmula (II), en la que A es -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(CH_3)-CH_2- o -CH_2-N(CH_3)-, R^4 o R^5 son hidroxi o R^4 y R^5 tomados conjuntamente con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:

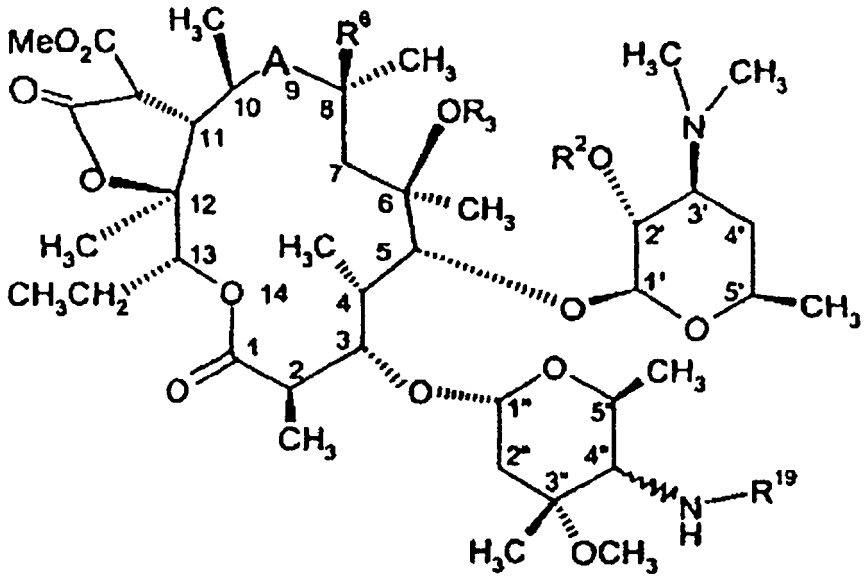


y R^6 es hidrógeno son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante los procedimientos análogos a los conocidos en la técnica. De este modo, se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP 508699 y J. Chem. Res. Synop (1988 páginas 152 - 153), US 6262030.

Los compuestos de fórmula (II), en la que A es -C(O)NH-, R^4 y R^5 tomados conjuntamente con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



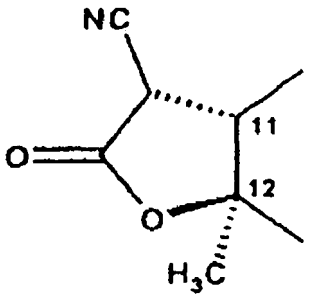
R^6 es hidrógeno y R^3 es alquilo C $_{1-4}$ se pueden preparar mediante la descarboxilación de un compuesto de fórmula (VIII), en la que R^{19} es un grupo protector de amino seguido, si se requiere, de la eliminación del grupo protector R^{19}.



(VIII)

La descarboxilación se puede llevar a cabo en presencia de una sal de litio tal como cloruro de litio, preferiblemente en un disolvente orgánico tal como dimetuilsulfóxido.

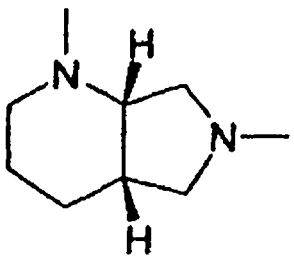
Los compuestos de fórmula (II) en la que A es -C(O)-, R^4 y R^5 tomados conjuntamente con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



y R^3 es alquilo C_{1-4} se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 02/50091 y WO 02/50092.

Los compuestos de fórmula (III) en la que X es $-U(CH_2)_v-$ o $-U(CH_2)_vN(R^{15})-$, en la que U es $-N(R^{15})-$, -O- o -S-, o X es un grupo seleccionado entre:

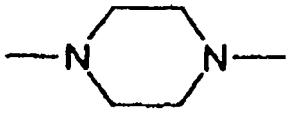
y



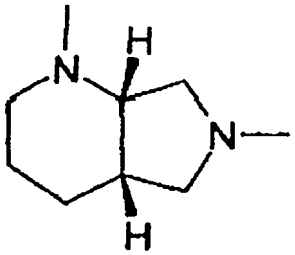
se pueden preparar mediante la reacción de X^aR^{8a} (VI), en la que X tiene el significado definido anteriormente con $R^{20}OC(O)(CH_2)_dL$ (IX) en la que R^{20} es grupo protector de carboxilo y L es un grupo saliente adecuado, seguido de la retirada de R^{20}. El grupo protector de carboxilo R^{20} adecuado incluyen t-butilo, alilo o bencilo.

Los compuestos de fórmula (III) también se pueden preparar mediante reacción de X^aR^{8a} (VI) con acrilonitrilo seguido de hidrólisis del nitrilo al ácido, o mediante la reacción de X^aR^{8a} (VI) con t-butil acrilato seguido de la retirada del grupo t-butilo.

Los compuestos de fórmula (VI) en la que X es $-U(CH_2)_vB-$ en la que B es -N(R15)-, -O- o -S- o X es un grupo seleccionado entre:



o



se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula $R^{8a}L$ (X), en la que L es un grupo saliente adecuado tal como cloro, flúor o bromo, con un compuesto de fórmula - $U(CH_2)_vB-$ (X) en la que B es $-N(R^{15})-$, -O- o -S-, o con piperazina o con 1H-pirrolo[3,4-b]piridina, octahidro.

Con el fin de que la invención se puede entender más fácilmente se proporcionan los siguientes ejemplos a modo de ilustración solamente.

Las siguientes abreviaturas se usan en el texto: DBU para 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, DCC para diciclohexilcarbodiimida, DCM para diclorometano, DMAP para 4-dimetiloaminopiridina, DMF para N,N-dimetiloformamida, DMS para dimetilsulfóxido, DMSO para dimetilsulfóxido, EtOAc para acetato de etilo, EtOH para etanol, KOtBu para terc-butóxido de potasio, MeOH para metanol e i-PrOH para isopropanol.

Ejemplos

4”-(S) y 4”-(R)-Amino-9a-azitromicina se puede preparar mediante el procedimiento descrito en en el documento EP 508 699. 4”-ceto-9a-azitromicina se puede preparar usando el procedimiento Pfitzner-Moffat (J. Am.Chem.Soc., 87, 5670 - 5678, 1965) a temperatura ambiente durante 4 horas y desprotegiendo en MeOH.

Intermedio 1

Ácido 7-Cloro-1-ciclopropropil-6-(2-hidroxi-etiloamino)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3 carboxílico (A) y

Ácido 1-Ciclopropil-fluoro-7-(2-hidroxi-etiloamino)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (B)

A una solución de etanolamina (55,5 ml) en N-metil pirrolidinona (500 ml) a 95ºC, ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3 carboxílico (50,0 g) se añadió lentamente con agitación vigorosa. La temperatura se incrementó hasta 105ºC y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 60ºC y se vertió en MeOH (800 ml). Esta mezcla se agitó en un baño de hielo y el filtrado se retiró por filtrtación produciendo una mezcla del Intermedio 1A e Intermedio 1B (49 g) en una relación de 1:1.

Intermedio 1A: EM; m/z (EP): 322,99 $[MH]^+$

Intermedio 1B: EM; m/z (EP): 307,02 $[MH]^+$

Intermedio 2

Ácido 7-Cloro-6-[2-(2-ciano-etoxi)-etiloamino]-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (A) y

Ácido 7-[2-(2-Ciano-etoxi)-etiloamino]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (B)

Una solución de una mezcla del Intermedio 1A y Intermedio 1B (14 g) en acrilonitrilo (140 ml) y DBU (14 ml) se agitó a 70ºC durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en i-PrOH (50 ml). Se añadió agua (50 ml) y el valor del pH se ajustó hasta 4. Se filtró el precipitado y después se trituró con metanol. Después de la filtración, se obtuvieron 5,35 g de Intermedio 2A puro. Las aguas madre se dejaron durante toda una noche a 4ºC y 4,4 g del Intermedio 2B precipitado.

Intermedio 2A: ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 500 MHz,) δ: 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,93 (t, NH), 3,83 (cv, 1 H), 3,72 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,46 (c, 2H), 2,79 (t, 2H), 1,30 (c, 2H), 1,18 (c, 2H), ^{13}C-RMN (DMSO-d_6, 75 MHz) δ: 176,52, 166,09, 145,72, 142,72, 132,17, 126,37, 125,38, 119,15, 118,99, 106,14, 102,76, 67,93, 65,05, 42,40, 35,77, 18,01, 7,32, EM; m/z (EP): 376,02 $[MH]^+$

Intermedio 2B: ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 8,55 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 3,74 (t, 2H+1H), 3,67 (t, 2H), 3,52 (c, 2H), 2,78 (t, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), ^{13}C-RMN (DMSO-d_6, 75 MHz) δ: 175,80, 166,20, 148,12, 146,89, 142,55, 140,30, 119,22, 108,79, 106,10, 96,68, 68,29, 65,17, 42,06, 35,70, 17,99, 7,48, EM; m/z (EP): 360,04 $[MH]^+$

Intermedio 3

Ácido 6-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etiloamino]-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

Una solución del Intermedio 2A (4,7 g) en 60 ml de H_2SO_4 conc. y 60 ml de H_2O se agitó durante 20 horas a 75ºC. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y el valor del pH se ajustó hasta 2. La filtración del precipitado obtenido produjo el Intermedio 3 (3,07 g); ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,66 (c, 2H+2H), 3,42 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,30 (c, 2H), 1,17 (m, 2H), ^{13}C-RMN (DMSO-$d_6$75 MHz) δ: 178,70, 174,73, 168,28, 147,89, 144,93, 134,34, 128,55, 127,56, 121,15, 118,99, 108,32, 104,90, 69,98, 68,16, 44,59, 37,95, 36,74, 9,50, MS: m/z (EP): 395,05 $[MH]^+$,

Intermedio 4

Ácido 7-Cloro-1-ciclopropil-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3 carboxílico (A) y

Ácido 1-Ciclopropil-6-fluoro-7-(2-hidroxi-etoxi)-4-oxo- 1,4-dihidro-quinolina-3 carboxílico (B)

Se añadió por partes una una mezcla de DMSO (5 ml) y etilenglicol (6 ml), KOtBu (1,6 g, 14,23 mmol) durante 10 min, y después se calentó hasta 90ºC. A la mezcla, se añadió por partes ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4- oxo-1,4-dihidro-quinolina-3 carboxílico (1,0 g) durante 20 min, la temperatura se incrementó hasta 105ºC y la mezcla se agitó durante 6 h. Se añadió (30 ml) a la solución de reacción y el pH de la solución se ajustó hasta pH = 5. La solución resultante se dejó en el frigorífico durante toda una noche. Se filtró el precipitado obtenido, se lavó con agua fría, y se secó produciendo una mezcla 2:1 del Intermedio 4A e Intermedio 4B (1,0 g).

Parte del producto bruto (700 mg) se disolvió en EtOH (15 ml) mediante calentamiento hasta reflujo. La solución resultante se enfrió hasta 30ºC y se produjo una primera precipitación. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH frío y se secó a presión reducida. El Intermedio 4A (204 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6,500 MHz) δ: 15,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,97 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,82 (c, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), ^{13}C-RMN (DMSO-d_6,75 MHz) δ: 176,61, 165,67, 152,47, 147,54, 135,34, 129,48, 124,95, 120,02, 106,90, 106,66, 71,22, 59,15, 35,99, 7,46, EM; m/z (EP): $[MH]^+$

Intermedio 5

Ácido 7-Cloro-6-[2-(2-ciano-etoxi)-etoxi]-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

A una suspensión del Intermedio 4A (2 g) en acrilonitrilo (40 ml) se añadió DBU (2,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 24 h. Se evaporó el acrilonitrilo a presión reducida. Se añadió isopropanol (30 ml) al residuo y el pH de la solución se ajustó hasta pH = 5 mediante la adición de HCl 2 M, tiempo durante el cual precipitó el producto. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó produciendo el Intermedio 5 (1,7 g) en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 8,68 (s, 1H), 8,38 (s, 1 H), 7,84 (s, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), ^{13}C-RMN (DMSO-d_6,75 MHz) δ: 176,63, 165,65, 152,18, 147,61, 135,50, 129,44, 124,97, 120,04, 119,11, 106,96, 106,80, 69,02, 68,30, 65,49, 35,99, 18,06, 7,46, EM; m/z (EP): 377,03 $[MH]^+$

Intermedio 6

Ácido 6: 6-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

Una solución del Intermedio 5 (1,10 g) en una mezcla de H_2SO_4 concentrado (10 ml) y H_2O (20 ml) se agitó a 75ºC durante 24 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta 0,2 con NaOh al 40%, tiempo durante el cual precipitó el producto. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó produciendo el Intermedio 6 (0,8 g) en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 15,0 (s, 1H), 11,8 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,91 - 3,82 (m, 3H), 3,74 (dt, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), EM; m/z (EP): 396,02 $[MH]^+$,

Intermedio 7

4"-Hidroxiimino-9a-azitromicina

Se trató 4"-ceto-9a-azitromicina (5,2 g, 0,007 mol) con clorhidrato de hidroxilamina (2,4 g) en MeOH (260 ml) durante 3.5 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el metanol y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml).

Después se añadió agua (200 ml) y se extrajo a pH 9,8. Se retiró el disolvente produciendo el producto bruto (5,39 g). Después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH-NH_4OH = 90:9: 0.5) se obtuvo el compuesto del título (2,4 g); EM (EP^+) m/z: [MH]+ = 762,33.

Intermedios 8 y 9

4"-(S) y 4"-(R)-Amino-9a-azitromicina

Se disolvió el Intermedio 7 (2,0 g, 0,0026 mol) en ácido acético (100 ml) y se hidrogenó sobre 2,0 g de óxido de platino a 1150 psi (7929,0 kPa) durante 48 horas a temperatura ambiente. A esto siguió la adición de 0,8 g óxido de platino reciente y la reacción se continuó durante otras 24 horas a 1150 psi (7929 kPa). Ya que TLC mostró algo de compuesto de partida se añadieron 0,8 g de óxido de platino y continuó la reducción durante 24 horas adicionales a la misma presión. La mezcla de reacción de se filtró y se retiró el ácido acético a vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de $CHCL_3$ y 50 ml de agua y se extrajo a pH 5 y 10. La evaporación del extracto a pH 10 produjo una mezcla de las aminas 4"-(S) y 4"-(R) (1,96 g).

Después de la purificación mediante cromatografía en columna (DCM-MeOH-NH_4OH = 90:9: 1,5) se aislaron dos isómeros separados: Intermedio 8 con Rf = 0,67, δ 4,10, dc, H-5", 4"-(S)-amina y el Intermedio 9 con Rf = 0,63, δ 4.57, dc, H-5", 4"-(R)-amina.

EM (EP^+) m/z: $[MH]^+$ = 748,36.

Intermedio 10

4"-(S)-Amino-9a-azitromicina 11,12-cíclico carbonato

Intermedio 8 (0,1 g, 0,13 mmol) se disolvió en benceno (4 ml) y después carbonato de etileno (0,09 g) y K_2CO_3 (0,1 g) se añadieron a la mezcla re reacción. La mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante toda una noche. Después de la filtración, se enjuagó dos veces con H_2O y después se evaporó proporcionando 0,097 mg del compuesto del título. EM m/z = 774.4 (MH^+).

Intermedio 11

4"-(R)-Amino-9a-azitromicina 11,12-cíclico carbonato

Partiendo del intermedio del Intermedio 9 (0,080 g), el compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 10. EM m/z = 774,4 (MH^+).

Intermedio 12 e Intermedio 13

Clorhidrato del ácido 6-[(2-Amino-etilo)amino]-7-cloro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (12) y

Clorhidrato del ácido 7-[(2-amino-etilo)amino]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-6-fluoro-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (13)

Se disolvieron el ácido 7-Cloro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-6-fluoro-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (56,3 g) y etilendiamina (36 g) a N,N-dimetilacetamida (650 ml) a 100ºC y se agitó durante 8,5 h a 115ºC. Se añadió agua (700 ml) a la mezcla de reacción enfriada hasta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió hasta 0 - 5ºC y se agitó durante 1 h. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua fría, EtOH frío, y se secó a 110ºC a presión reducida durante 1 h. El producto bruto se trató con HCl (solución acuosa al 6%) calentando durante 1 h en la presencia de carbón. Después de la filtración, la solución se enfrió hasta 35 - 40ºC y se produjo una primera precipitación. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a 110ºC durante 1 h. Se obtuvo el Intermedio 12 (6,4 g) en forma de una sal clorhidrato. Las aguas madre, después de una primera precipitación, se enfriaron a temperatura ambiente y se agitaron durante toda una noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a 110ºC durante 1 h produciendo una mezcla que contenía los Intermedios 12 y 13 (14,18 g). Intermedio 12: ^{1}H-RMN (CF_3COOD, 300 MHz) d: 8,94 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 5,45 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

Intermedio 14

Éster metílico del ácido 6-{2-[(2-Carboxi-etilo)-metilo-amino]-etiloamino}-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

a) *Éster metílico del ácido 6-(2-Amino-etiloamino)-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3 carboxílico*

Una suspensión del Intermedio 12 (120 mg) en una solución de HCl en MeOH (3%, 30 ml) se sonicó en un baño de agua ultrasónica a 60ºC durante 3 h y después a temperatura ambiente durante 48 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: MeOH/DCM/NH_4OH 9/5/0.5) produciendo el compuesto del título (80 mg). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) d: 8,37 (s, 1 H), 8,04 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,77 (t, 1H), 3,37 (s, 3H, O-Me), 3,64 (m, 1H), 3,20 (c, 2H), 2,85 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,08 (m, 2H).

b) *Éster metílico del ácido 6-[2-(2-Carboxi-etiloamino)-etiloamino]-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico*

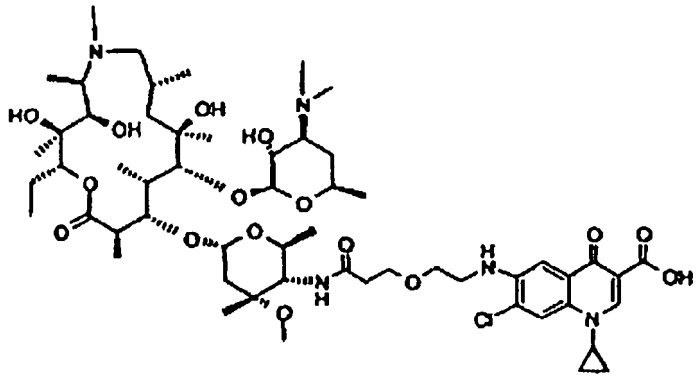
A una solución de ácido acrílico (0,5 ml, 7,44 mmol) en 2-propanol (120 ml) se añadió Et_3N (2 ml), H_2O (20 ml) y el Intermedio 14a (2,5 g), y la mezcla se calentó hasta 60ºC durante 24 h. Se añadió Et_3N (3 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 60ºC durante 24 horas adicionales. Se concentraron los disolventes a presión reducida, se añadió H_2O (70 ml) al residuo, se ajustó el pH con NaOH 2 M hasta 9.5, y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 30 ml). Se descargó el EtOAc, el pH de la solución acuosa de ajustó con HCl 2 M hasta 3 y se extrajo al solución con EtOAc (2 x 30 ml). El producto estaba en la solución acuosa. De este modo, La solución acuosa se concentró a presión reducida, se añadió metanol al residuo y la mezcla se agitó durante 15 min, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, produciendo el producto bruto. Parte del producto bruto (1,0 g) se purificó sobre una columna SPE produciendo el compuesto del título.

c) *Éster metílico del ácido 6-{2-[(2-Carboxi-etilo)-metilo-amino]-etiloamino}-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3- carboxílico*

Al resto del Intermedio 14b bruto se añadieron acetona (60 ml), formaldehído (0.60 ml, solución al 36%) y ácido fórmico (0,60 ml). Esta mezcla se calentó a 55ºC durante 24 horas. La solución acuosa se concentró a presión reducida, se añadió metanol al residuo y la mezcla se agitó durante 15 min, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna SPE produciendo el compuesto del título (0,84 g). ^{13}C RMN (DMSO, 75 MHz) d ppm: 174,3, 172,0, 165,1, 146,6, 141,9, 131,4, 128,0, 124,6, 118,1, 107,8, 104,5, 57,7, 54,4, 53,1, 51,1, 41,3, 34,6, 33,2, 7,3.

Ejemplo 1

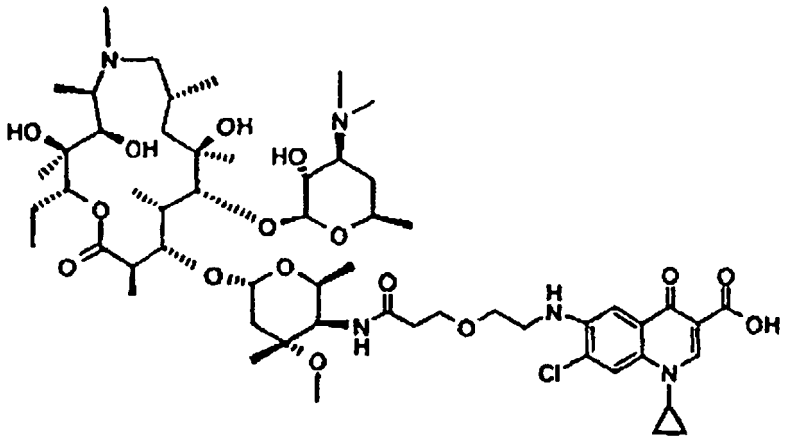
4"-(S)-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-4"-desoxiazitromicina



A una solución en DMF (3 ml) del Intermedio 3 (0,106 g, 0,268 mmol), se añadieron DCC (0,110 g, 0,53 mmol), Intermedio 8 (0,100 g, 0,134 mmol) y DMAP (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadieron y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y las fases orgánicas combinadas de secaron sobre K_2CO_3 y después se evaporaron. El residuo se precipitó en EtOAc/n-hexano produciendo 80 mg de producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (columna SPE, polaridad de gradiente: 100% de DCM a DCM:MeOH:NH_3 = 90:9:0,5) produciendo 50 mg de producto que precipitó en EtOAc:n-hexano produciendo 30 mg del Ejemplo 1 puro EM; m/z (EP): 1124,20 $[MH]^+$.

Ejemplo 2

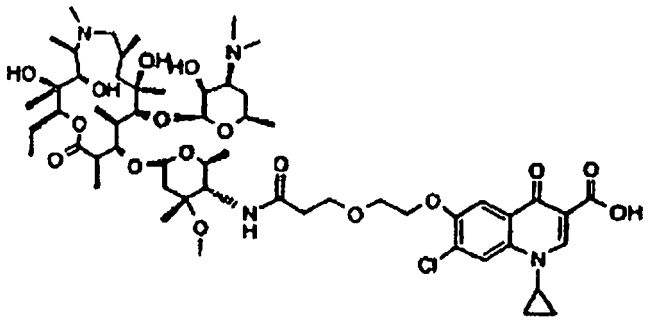
4"-(R)-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-4"-desoxiazitromicina



A una solución en DMF (3 ml) del Intermedio 3 (0,106 g, 0,268 mmol), se añadieron DCC (0,110 g, 0,53 mmol), Intermedio 9 (0,100 g, 0,134 mmol) y DMAP (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y EtOAc y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K_2CO_3 y después se evaporaron. El residuo se precipitó en EtOAc/n-hexano produciendo 80 mg de producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (columna SPE, polaridad de gradiente: 100% DCM a DCM:MeOH:NH_3 = 90:9:0,5) produciendo el Ejemplo 2 puro (60 mg); EM; m/z (EP): 1124,30 $[MH]^+$.

Ejemplo 3

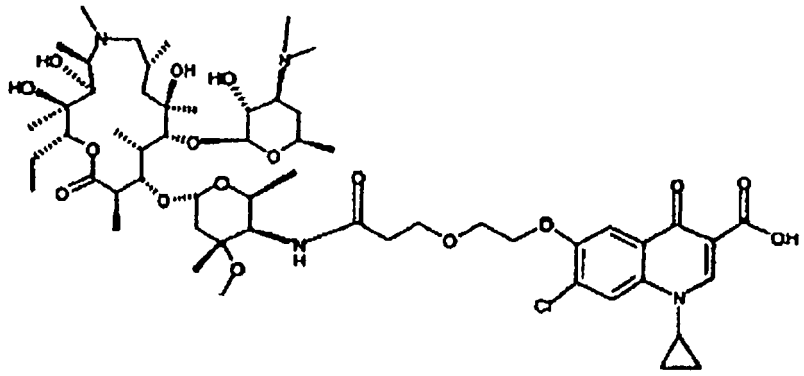
4"-(S)-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4"-deso-xiazitromicina



A una solución del Intermedio 8 (75 mg, 0,01 mmol) en DCM (3 ml) se añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,082 g, 0,082 mmol). Se añadió el Intermedio 6 (64 mg) seguido de DMAP (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió H_2O (25 ml) a la mezcla de reacción. Se lavó la fase acuosa con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas concentradas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante gel de sílice usando DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/0.5 produciendo el Ejemplo 3 (37 mg) en forma de un sólido de color blanco; EM; m/z (EP):1125,46 $[MH]^+$.

Ejemplo 4

4"-(R)-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4"-deso-xiazitromicina

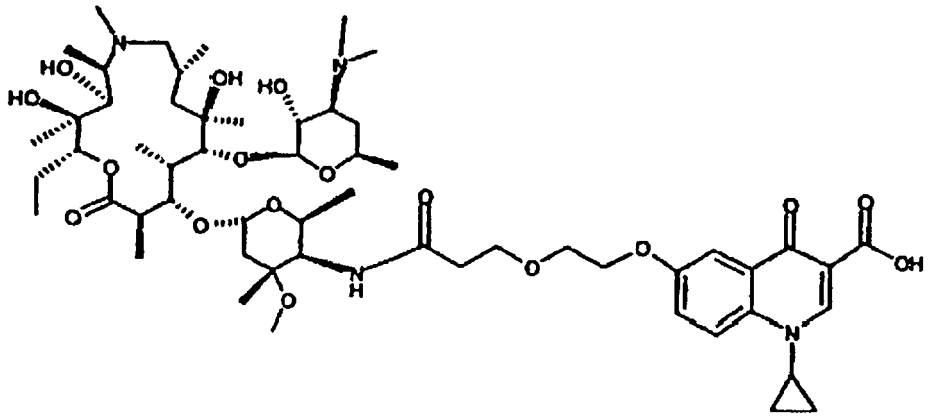


A una solución del Intermedio 9 (0,20 g) en DCM (6 ml), se añadieron Intermedio 6 (0,141 g), DMAP (0.013 g) y DCC (0,111 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se evaporó el disolvente produciendo 0,480 g de producto bruto.

Después de la purificación mediante cromatografía en columna (DCM-MeOH-NH_4OH = 90:9:1,5) se aisló el compuesto del título.

Ejemplo 5

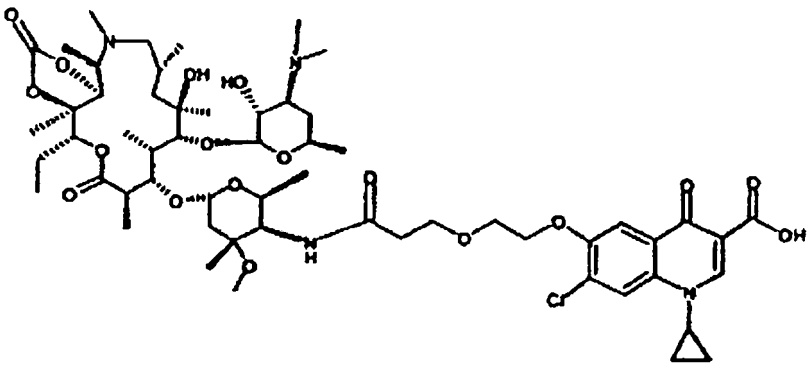
4"-(R)-{3-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4"-desoxiazitromicina



El ejemplo 4 (80 mg) se disolvió en metanol (11 ml) y se añadió 10% de Pd/C (55 mg). Se realizó hidrogenolisis a 4 x 105 Pa (723,95) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado evaporado produjo 0,09 g del producto del título. EM m/z = 1091,6 $(MH)^+$.

Ejemplo 6

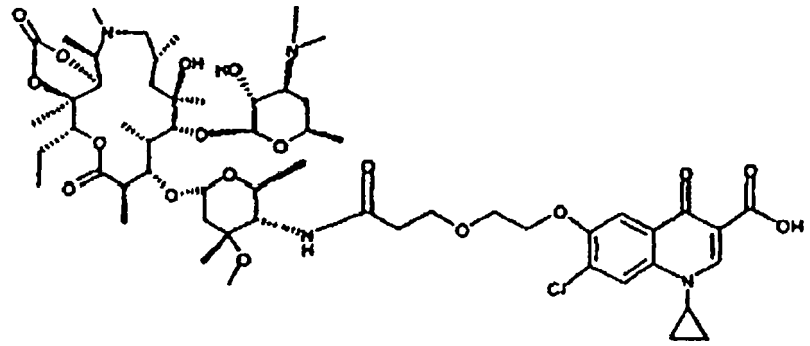
4"-(R)-(3-{2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4"-desoxiazitromicina 11,12-cíclico carbonato



Se disolvió el Intermedio 11 (0,073 g, 0,094 mmol) en DMS (2,6 ml). A la solución de la reacción, DCC (0,052 g), se añadieron DMAP (0,0065 g) y el Intermedio 6 (0,0.065 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La filtración y evaporación del disolvente produjo un producto bruto. El producto bruto se disolvió en EtOAc, se añadió H_2O y se extrajo 3 x EtOAc a pH 9,3. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida hasta un sólido (0,099 g). La purificación mediante cromatografía en columna (DCM-MeOH-NH_3 = 90:9:1,5) produjo 0,047 g del producto del título. $(M + 2H)^{2+}$ m/z = 577,51.

Ejemplo 7

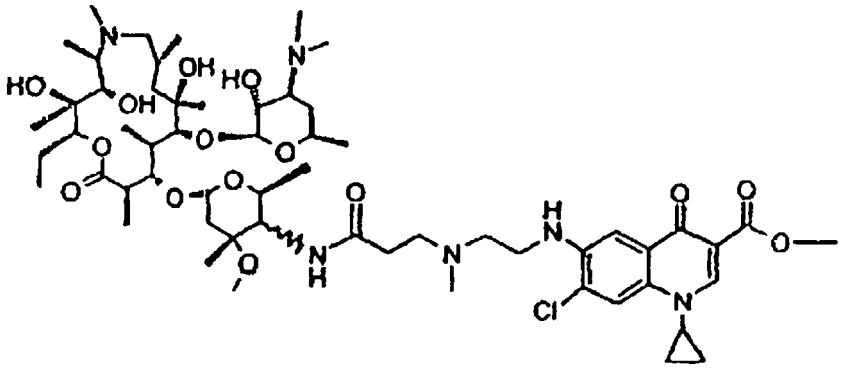
4"-(S)-{3-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxil-propionilamino}-4"-desoxiazitromicina 11,12-cíclico carbonato



El Intermedio 10 (0,097 g, 0,12 mmol) se disolvió en DMS (4 ml). A la solución de reacción, se añadieron DCC (0.069 g), DMAP (0,0086 g) y el Intermedio 6 (0,0.087 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La filtración y evaporación del disolvente produjo un producto bruto. El producto bruto se disolvió en EtOAc, se añadió H_2O y se extrajo 3 x EtOAc a pH 9,05. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida hasta un sólido (0,114 g). La purificación mediante cromatografía en columna (DCM-MeOH-NH_3 = 90:9:1.5) produjo 0,041 g del producto del título. $(M + 2H)^2$+ m/z = 577,52.

Ejemplo 8

4"-(3-{[2-(7-Cloro-1-ciclopropil-3-metoxicarbonil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-ilamino)-etilo]-metilo-amino}-propionilaminol)-4"-desoxiazitromicina



A una solución de 4"-amino-4"-deoxoazitromicina (0,11 mg, 0,26 mmol, mezcla de los Intermedios 8 y 9) en DCM (2 ml) se añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,108 g, 0,052 mmol). Después se añadió el Intermedio 14c (80 mg), seguido de y 4-dimetiloamino piridina (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió H_2O (25 ml) a la mezcla de reacción y se lavó la fase acuosa con DCM (2 x 30 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando: DCM/Me-OH/NH_4OH 90/10/0,5 produciendo el compuesto del título (12 mg). TLC (DCM-MeOH-NH_4OH = 90:9:1,5): Rf = 0,616. EM m/z = 1152.2 $(MH)^+$.

Datos biológicos

Usando un procedimiento de dilución en caldo habitual en microtitulación, los compuestos se ensayaron para evaluar la actividad antibacteriana. Los compuestos en los ejemplos anteriores proporcionaron concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) menores de 1 microgramo por mililitro frente a cepas sensibles a eritromicina y resistentes a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.

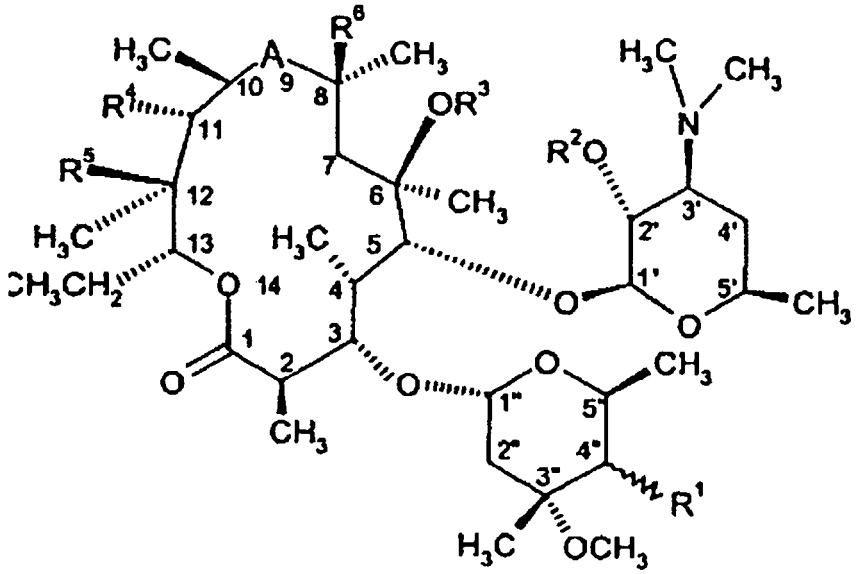
Además, se determinó la MIC (μl/ml) de los compuestos de ensayo frente a diversos organismos incluyendo:

S. aureus Smith ATCC 13709, *S. pneumoniae* SP030, *S. pyogenes* 3565, *E. faecalis* ATCC 29212, *H. influenzae* ATCC 49247, *M. catarrhalis* ATCC 23246.

Los ejemplos 1 a 3 tienen una MIC $\leq$ 1 μg/ml frente a *S. aureus* Smith ATCC 13709, *S. pneumoniae* SP030, *S. pyogenes* 3565 y *E. faecalis* ATCC 29212.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

A es un radical bivalente seleccionado entre -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(R^7)-CH_2- y -CH_2-N(R^7)-;

R^1 es -NHC(O)$(CH_2)_d$XR^8;

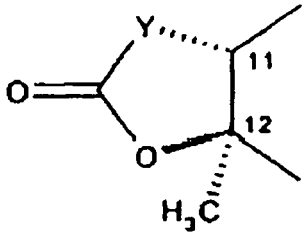
R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por un heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros;

R^4 es hidroxi, alqueniloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido por un heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-6} u -$O(CH_2)_e$NR^7R^9,

R^5 es hidroxi, o

R^4 y R^5 tomados conjuntamente con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



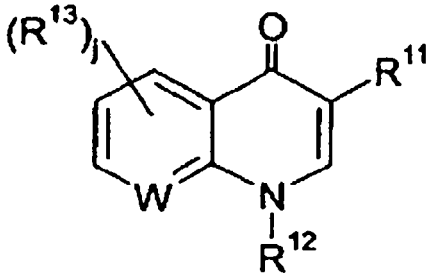
en la que Y es un radical bivalente seleccionado entre -CH_2-, -CH(CN)-, -O-, -N(R^{10})- y -CH(SR^{10})-, con la condición de que cuando

A sea -NHC(O)-, -N(R^7)-CH_2- o -CH_2-N(R^7)-, Y sea -O-;

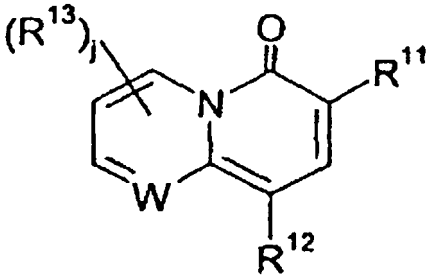
R^6 sea hidrógeno o flúor;

R^7 sea hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^8 sea un grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



o



R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^{11} es hidrógeno, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NHR^{14}$, $-C(O)CH_2NO_2$ o $-C(O)CH_2SO_2R^7$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, o bencilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R^{13} es halógeno, alquilo C_{1-4}, tioalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-4}) o -N(alquilo C_{1-4})$_2$;

R^{14} es hidrógeno,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fenilo o alcoxi C_{1-4}, -C(O) alquilo C_{1-6}, -C(O)O alquilo C_{1-6}, -OC(O) alquilo C_{1-6}, -OC(O)O alquilo C_{1-6},

$-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$ y fenilo opcionalmente sustituido por nitro o -C(O)O alquilo C_{1-6},

$-(CH_2)_w$ cicloalquilo $_{3-7}$,

$-(CH_2)_w$ heterociclilo,

$-(CH_2)_w$ heteroarilo,

$-(CH_2)_w$ arilo

alquenilo C_{3-6}, o

alquinilo C_{3-6};

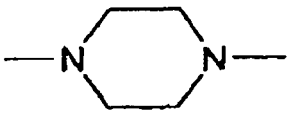
R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o bencilo opcionalmente sustituido, acetilo o benzoílo;

R^{16} es hidrógeno o R^{13}, o R^{16} y R^{12} están unidos para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_t-$;

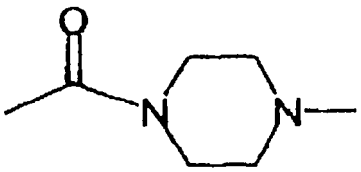
R^{17} y R^{18} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por fenilo o -C(O)O alquilo C_{1-6}, o

R^{17} y R^{18}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

X es $-U(CH_2)_vB-$, $-U(CH_2)_v-$ o un grupo seleccionado entre:

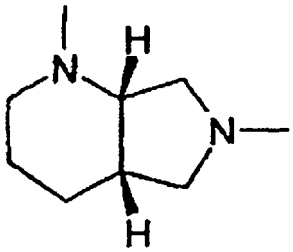


,



,

y



U y B son independientemente un radical divalente seleccionado entre $-N(R^{15})-$, $-O-$, $-S(O)_z-$, $-N(R^{15})C(O)-$, $-C(O)N(R^{15})-$ y

$-N[C(O)R^{15}]-$;

W es $-C(R^{16})-$ o un átomo de nitrógeno;

d es 0 o un número entero entre 1 y 5;

e es un número entero entre 2 y 4;

j y z son cada uno de ellos números enteros entre 0 y 2;

w es un número entero entre 0 y 4;

t es 2 ó 3;

v es un número entero entre 1 y 8;

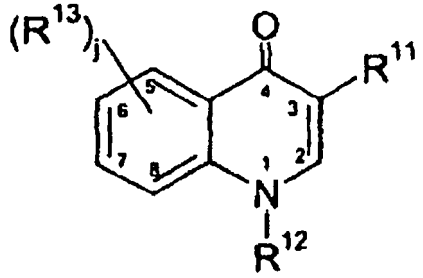
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es $-N(R^7)-CH_2-$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que X es $-O(CH_2)_2NH-$ o $-O(CH_2)_2O-$.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que d es 2.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R^8 es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



en la que el heterocíclico está unido en la posición 6 ó 7 y j, R^{11}, R^{12} y R^{13} son como se han definido en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 como se ha definido en cualquiera de los ejemplos 1 a 8, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto seleccionado entre:

4”-(S)-{3-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-propionylamino}-4”-desoxiazitromicina;

4”-(R)-(3-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-propionilamino)-4”-desoxiazitromicina;

4”-(S)-{3-[2-(3-carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]propionilamino}-4”-desoxiazitromicina;

4”-(S)-{3-[2-(3-carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina 11,12-cíclico carbonato; y

4”-(3-{[2-(7-cloro-1-ciclopropil-3-metoxicarbonil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etilo]-metilo-amino}-propionilamino)-4”-desoxiazitromicina;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto seleccionado entre:

4”-(S)-{3-[2-3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina

4”-(R)-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina

4”-(S)-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina

4”-(R)-{3-[2-(3-Carboxi-7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina

4”-(R)-{3-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina

4”-(R)-{3-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina 11,12-cíclico carbonato

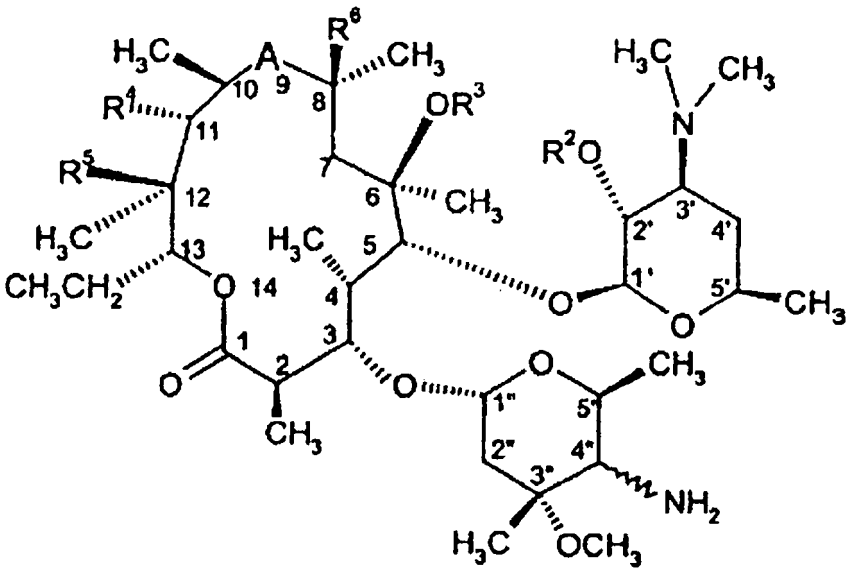
4”-(S)-{3-[2-(3-Carboxi-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-iloxi)-etoxi]-propionilamino}-4”-desoxiazitromicina 11,12-cíclico carbonato

4”-(3-{[2-(7-Cloro-1-ciclopropil-3-metoxicarbonil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-6-ilamino)-etilo]-metiloamino}-propionilamino)-4”-desoxiazitromicina

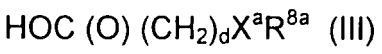
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)



con un derivado activado adecuado del ácido (III), en la que X^a y R^{8a} son X y R^8 como se ha definido en la reivindicación 1 o grupos que se pueden convertir en X y R^8 para producir un compuesto de fórmula (I) en la que d es un número entero entre 1 y 5;

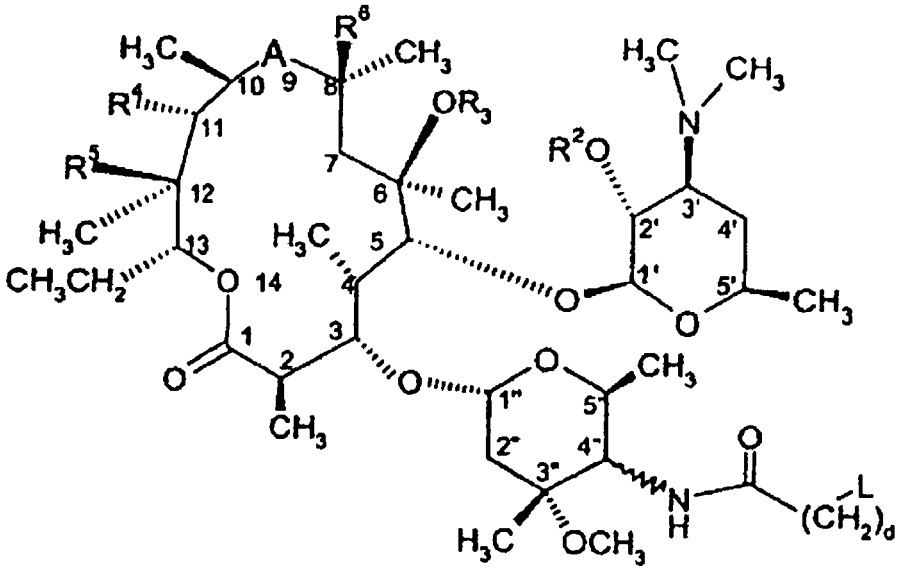
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un derivado activado adecuado del ácido carboxílico HOC (O)N(R^{15})(CH_2)$_v$$B^aR^{8a}$ (IV) para producir un compuesto de fórmula (I) en la que d es 0 y U es -C(O)N(R^{15})-;

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un isocianato OCN(CH_2)vB^aR^{8a} para producir un compuesto de fórmula (I) en la que d es 0 y U es -NH-;

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un cloruro de carbamoílo CIC(O)N(R^{15})(CH_2)$_v$$B^aR^{8a}$ para producir un compuesto de fórmula (I) en la que d es 0 y U es -N(R15)-;

e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un cloroformiato CIOC(O)O(CH_2)$_v$$B^aR^{8a}$ para producir un compuesto de fórmula (I) en la que d es 0 y U es -O-;

f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

con un compuesto de fórmula X^aR^{8a} (VI), en la que R^{8a} es R^8 como se ha definido en la reivindicación 1 o un grupo que se puede convertir en R^8 y X^a es $-U(CH_2)_v-$ o $-U(CH_2)_vB-$, o un grupo que se puede convertir en $-U(CH_2)_v-$ o $-U(CH_2)_vB-$, en la que U es un grupo seleccionado entre $-N(R^{15})-$ y -S-, y L es un grupo saliente adecuado, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que

U es un grupo seleccionado entre $-N(R^{15})-$ y -S-; o

g) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I),

y después de esto, si se requiere, someter el compuesto resultante a uno o más de las siguientes operaciones:

i) retirada del grupo protector R^2,

ii) conversión de X^aR^{8a} en XR^8,

iii) conversión de B^aR^{8a} en BR^8, y

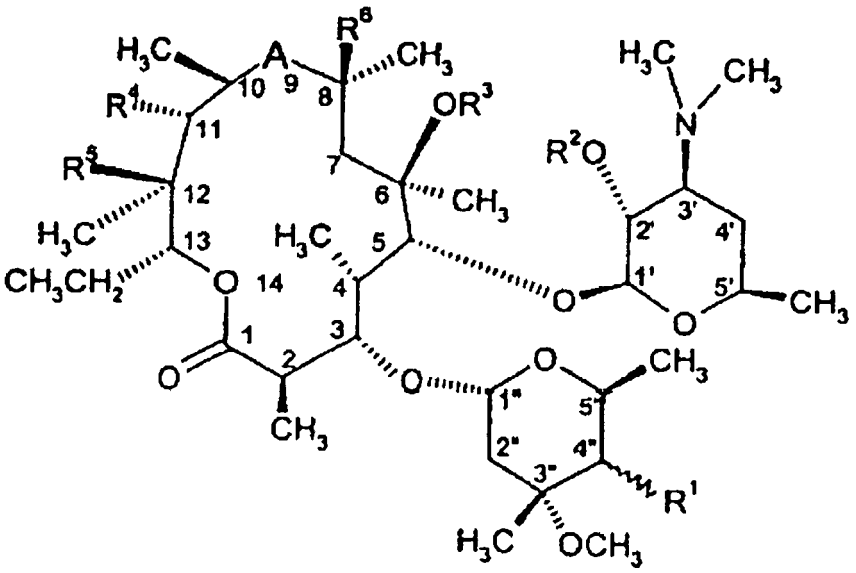
iv) conversión del compuesto resultante de fórmula (I) en un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en terapia.

11. El uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas sistémicas o tópicas en un cuerpo humano o animal.

12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con un excipiente, diluyente, y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de fórmula (IA)



(IA)

en la que

A es un radical bivalente seleccionado entre -C(O)NH-, -NHC(O)-, -N(R^7)-CH_2- y -CH_2-N(R^7)-;

R^1 es -NHC(O)$(CH_2)_d XR^8$;

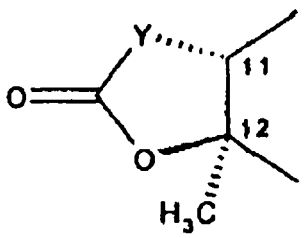
R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por un heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros;

R^4 es hidroxi, alqueniloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido por un heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-6} o -$O(CH_2)_e NR^7R^9$,

R^5 es hidroxi, o

R^4 y R^5 tomados conjuntamente con los átomos que intervienen forman un grupo cíclico que tiene la siguiente estructura:



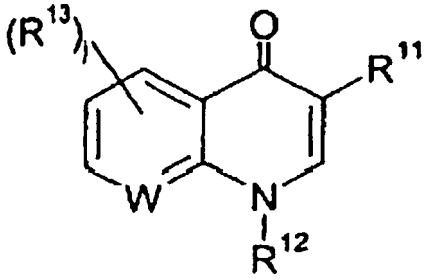
en la que Y es un radical bivalente seleccionado entre -CH_2-, -CH(CN)-, -O-, -N(R^{10})- y -CH(SR^{10})-, con la condición de que cuando

A es -NHC(O)-, -N(R^7)-CH_2- o -CH_2-N(R^7)-, Y es -O-;

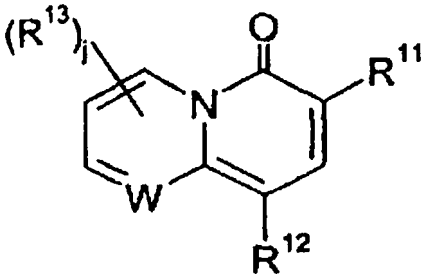
R^6 es hidrógeno o flúor;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^8 es a grupo heterocíclico que tiene la siguiente estructura:



o



R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo seleccionado entre fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^{11} es hidrógeno, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)NHR^{14}$ o $-C(O)CH_2NO_2$;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo o bencilo opcionalmente sustituido;

R^{13} es halógeno, alquilo C_{1-4}, tioalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-4}) o -N(alquilo C_{1-4})$_2$;

R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno,

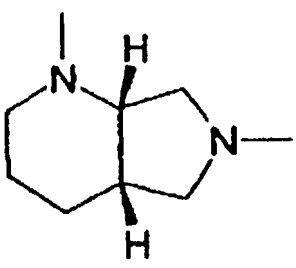
alcoxi C_{1-4}, -OC(O) alquilo C_{1-6} y -OC(O)O alquilo C_{1-6};

R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o bencilo, acetilo o benzóilo opcionalmente sustituido;

R^{16} es hidrógeno o R^{13}, o R^{16} y R^{12} se unen para formar el radical bivalente $-O(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_t-$;

X es $-U(CH_2)_vB-$, $-U(CH_2)_v-$ o un grupo seleccionado entre:

y



U y B son independientemente un radical divalente seleccionado entre -N(R^{15})-, -O-, -S(O)$_z$-, -N(R^{15})C(O)-, -C(O)N(R^{15})- y

-N[C(O)R^{15}]-;

W es -C(R^{16})- o un átomo de nitrógeno;

d es 0 o un número entero entre 1 y 5;

e es un número entero entre 2 y 4;

j y z son cada uno de ellos números enteros entre 0 y 2;

t es 2 ó 3;

v es un número entero entre 2 y 8;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.