



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 098**

51 Int. Cl.:
C07D 215/18 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05707886 .7**
86 Fecha de presentación : **28.01.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1713776**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.10.2006**

54 Título: **Derivados de quinolina para uso como inhibidores de micobacterias.**

30 Prioridad: **29.01.2004 EP 04075286**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Guillemont, J. E. G.;**
Pasquier, E. T. J. y
Lancois, D. F. A.

74 Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina para uso como inhibidores de micobacterias.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinolina sustituidos útiles en el tratamiento de enfermedades micobacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* y *M. marinum*.

10 **Antecedentes de la invención**

Mycobacterium tuberculosis es el agente causal de la tuberculosis (TB), una infección grave y potencialmente fatal con distribución mundial. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que más de 8 millones de personas contraen TB cada año, y 2 millones de personas mueren anualmente de tuberculosis. En la última década, 15 los casos de TB han aumentado mundialmente en un 20%, con la carga máxima en las comunidades más empobrecidas. Si continúan estas tendencias, la incidencia de TB aumentará en un 41% en los próximos 20 años. Cincuenta años después de la introducción de una quimioterapia eficaz, TB sigue siendo después del SIDA la principal causa infecciosa de mortalidad de adultos en el mundo. Como un factor que complica la TB epidémica se encuentra la ola creciente de cepas multirresistentes a los fármacos, y la simbiosis fatal con el HIV. Las personas que son HIV- 20 positivas y están infectadas con TB tienen una probabilidad 30 veces mayor de desarrollar TB activa que aquéllas que son HIV-negativas, y la TB es responsable de la muerte de una de cada tres personas con HIV-SIDA en todo el mundo.

Los enfoques existentes para el tratamiento de la tuberculosis implican todos ellos la condición de agentes múltiples. Por ejemplo, el régimen recomendado por el Servicio Sanitario de Salud de los EE.UU. es una combinación 25 de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguido por isoniazida y rifampicina solos durante 4 meses más. Estos fármacos se continúan durante un periodo adicional de 7 meses en los pacientes infectados con HIV. Para los pacientes infectados con cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes a los fármacos, agentes tales como etambutol, estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ciprofloxacino y ofloxacino se añaden a las terapias de combinación. No existe un solo agente único que sea eficaz en el tratamiento clínico 30 de la tuberculosis, ni combinación alguna de agentes que ofrezca la posibilidad de terapia con duración menor de 6 meses.

Existe una gran necesidad médica de nuevos fármacos que mejoren el tratamiento actual permitiendo regímenes 35 que faciliten la aceptación por el paciente y el proveedor. Regímenes más cortos y aquéllos que requieren menos supervisión son la vía óptima para conseguir esto. La mayor parte de las ventajas del tratamiento se alcanza en los dos primeros meses, durante la fase intensiva, o bactericida cuando se administran 4 fármacos juntos, la carga bacteriana se reduce notablemente, y los pacientes se vuelven no infecciosos. La fase de continuación de 4 a 6 meses, o fase de esterilización, es necesaria para eliminar los bacilos persistentes y minimizar el riesgo de recaída. Un fármaco esterilizante 40 potente que acorte el tratamiento hasta 2 meses o menos sería extremadamente beneficioso. Son también necesarios fármacos que faciliten el cumplimiento por requerir una supervisión menos intensiva. Evidentemente, un compuesto que reduzca a la vez la duración total del tratamiento y la frecuencia de administración del fármaco proporcionaría el máximo beneficio.

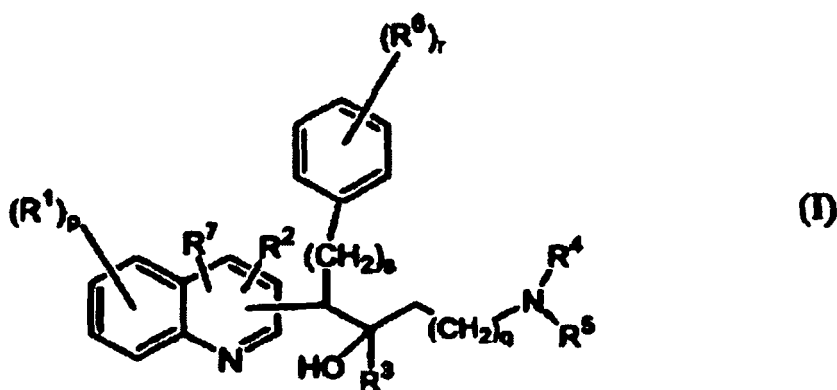
Como factor de complicación de la TB epidémica se encuentra la necesidad creciente de cepas multirresistentes a los fármacos o MDR-TB. Hasta el 4% de todos los casos mundialmente están considerados como MDR-TB - aquéllos que resisten a los fármacos más eficaces del estándar de 4 fármacos, isoniazida y rifampina. La MDR-TB es letal cuando no se trata y no puede tratarse adecuadamente por la terapia estándar, por lo que el tratamiento requiere hasta 2 años de fármacos de "segunda línea". Estos fármacos son a menudo tóxicos, caros y 50 marginalmente eficaces. En ausencia de una terapia eficaz, los pacientes infecciosos de MDR-TB continúan propagando la enfermedad, produciendo nuevas infecciones con cepas MDR-TB. Existe una gran necesidad médica de un nuevo fármaco con un mecanismo de acción nuevo, que demuestre verosímilmente actividad contra las cepas MDR.

55 La finalidad de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, en particular derivados de quinolina sustituidos, que tienen la propiedad de inhibir el crecimiento de las micobacterias y son por tanto útiles para el tratamiento de infecciones micobacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. smegmatis* y *M. marinum*.

60 Quinolinas sustituidas han sido ya descritas en el documento US 5.965.572 (Estados Unidos de América) para tratamiento de infecciones resistentes a antibióticos y en WO 00/34265 para inhibir el crecimiento de microorganismos bacterianos. WO 2004/0,11436 describe derivados de quinolina como agentes antimicobacterianos.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinolina sustituidos de acuerdo con la fórmula (I).

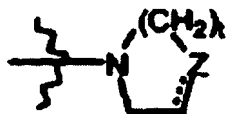


las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, las formas tautómeras de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, en donde:

- | | |
|----------------|--|
| R ¹ | es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxi, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; |
| p | es un número entero igual a 1, 2 ó 3; |
| s | es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4; |
| R ² | es hidrógeno; halo, alquilo; hidroxi; mercapto; alquiloxi sustituido opcionalmente con amino o mono o di-(alquil)amino o un radical de fórmula |



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



en donde Z es CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸; t es un número entero igual a 1 ó 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional;

- R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;
 q es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4;
 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; o

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

- R⁶ es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxí, Ar, alquilo, alquiloxy, alquiltio, alquiloxyalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

dos radicales R⁶ vecinales pueden considerarse juntos para formar junto con el anillo fenilo al que están unidos ambos un naftilo;

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

R⁷ es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

R⁸ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, aminocarbonilo, mono o di(alquilo)aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, Het-C(=O)- o Ar-C(=O)-;

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

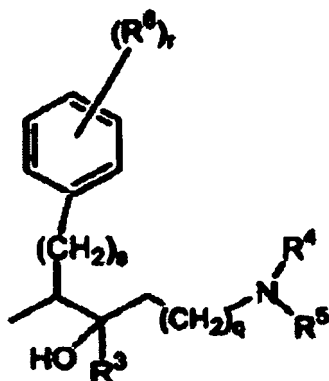
Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo,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

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

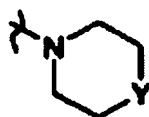
halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo y

haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

con la condición de que cuando el radical



está situado en posición 2 del resto quinolina; R⁷ está situado en posición 4 del resto quinolina y R² está situado en posición 2 del resto quinolina y representa hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquilo, alquiloalquilo, alquilo, mono o di(alquilo)amino o un radical de fórmula



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

entonces s es 1, 2, 3 ó 4.

Descripción detallada

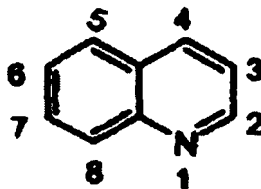
En el contexto de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, alquilo, alquilo u oxo. Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo o ciclohexilmetilo. Más preferiblemente, alquilo es alquilo C_{1-6} que como grupo o parte de un grupo abarca los radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y análogos.

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

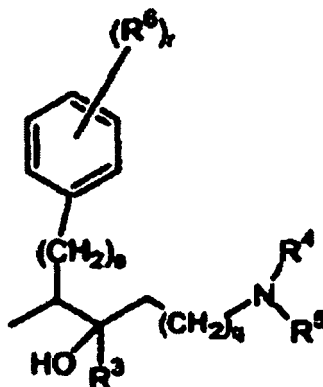
En el contexto de esta solicitud, Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo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

En el contexto de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo, y haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Preferiblemente, halo es bromo, fluoro, o cloro y preferiblemente, haloalquilo es trifluorometilo.

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



Los radicales



R^2 , R^7 y R^1 pueden estar situados en cualquier posición disponible del resto quinolina.

Siempre que se utiliza en lo sucesivo, se entiende que la expresión “compuestos de fórmula (I)” o cualquier subgrupo de los mismos, incluye también sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias, sus formas tautómeras y sus formas estereoquímicamente isómeras. De especial interés son aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

Una realización interesante de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), sus sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isómeras, sus formas tautómeras y sus formas de *N*-óxido, en donde

- 5 R^1 es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;
 p es un número entero igual a 1, 2 ó 3;
 s es un número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4;
 10 R^2 es hidrógeno; halo, alquilo; hidroxilo; mercapto; alquiloxi sustituido opcionalmente con amino o mono o di-(alquil)amino o un radical de fórmula



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

alquiloalquilo; alquiltio; mono o di(alquil)amino en donde alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquiloxi o Ar o Het o morfolinilo o 2-oxopirrolidinilo; Het o un radical de fórmula



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

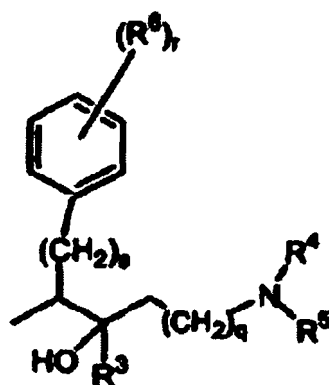
- 35 R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;
 q es número entero igual a cero, 1, 2, 3 ó 4;
 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; o
 40 R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al cual están unidos ambos, pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo sustituidos opcionalmente con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;
 45 R^6 es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o
 50 dos radicales R^6 vecinales pueden considerarse juntos para formar junto con el anillo fenilo al que están unidos ambos un naftilo;
 r es un número entero igual a 1, 2, 3, 4 ó 5; y
 55 R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;
 R^8 es hidrógeno, alquilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil)aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, Het- $C(=O)-$;
 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, alquiloxi u oxo;
 60 Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono o dialquilaminocarbonilo;

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

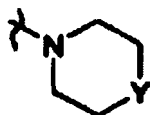
halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo y

haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

con la condición de que cuando el radical



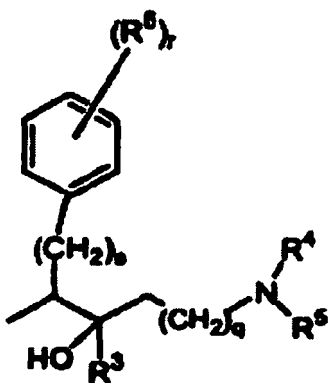
está situado en posición 2 del resto quinolina; R⁷ está situado en posición 4 del resto quinolina y R² está situado en posición 2 del resto quinolina y representa hidrógeno, hidroxi, mercapto, alquiloxi, alquiloalquilo, alquilo, mono o di(alquil)amino o un radical de fórmula



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

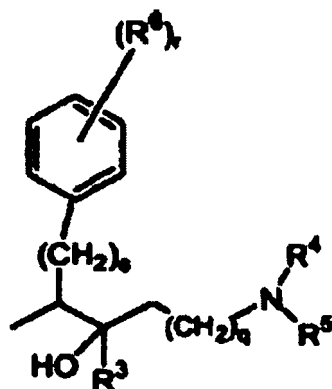
entonces s es 1, 2, 3 ó 4.

Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, con la condición de que cuando el radical



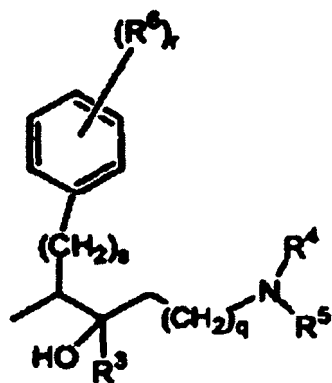
está situado en posición 3 del resto quinolina; R⁷ está situado en posición 4 del resto quinolina y R² está situado en posición 2 del resto quinolina, entonces s es 1, 2, 3 ó 4.

Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, con la condición de que cuando el radical



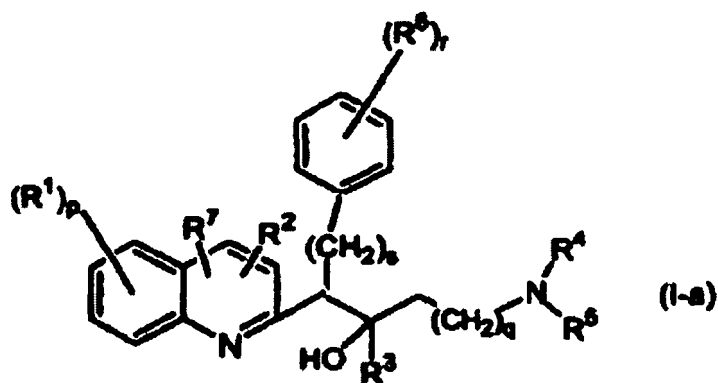
está situado en la posición 3 del resto quinolina; entonces s es 1, 2, 3 ó 4.

Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, con la condición de que el radical



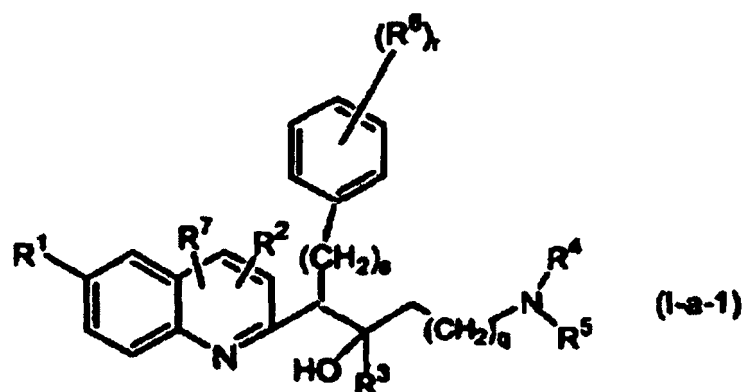
no está situado en la posición 3 del resto quinolina.

Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, en donde los compuestos tienen la fórmula siguiente

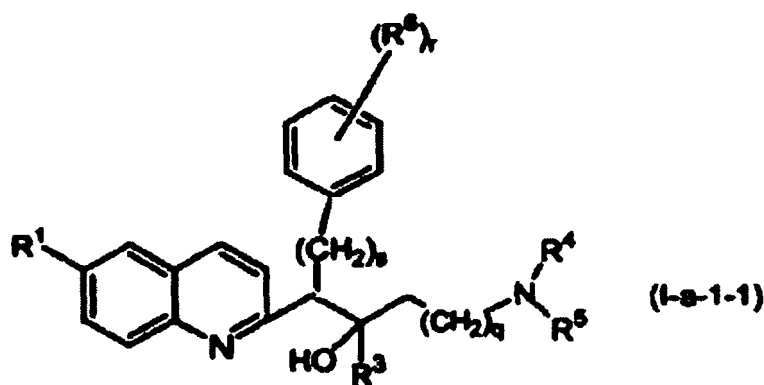


las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminas cuaternarias de los mismos, sus formas estereoquímicamente isómeras, sus formas tautómeras y sus formas de *N*-óxido.

Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a-1) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria

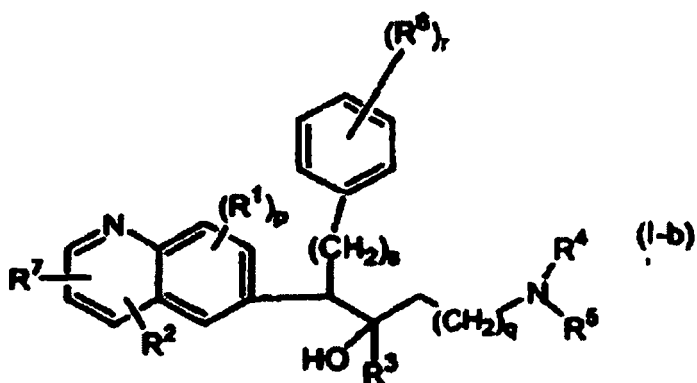


Preferiblemente, la invención de refiere a compuestos de fórmula (I-a-1-1) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria



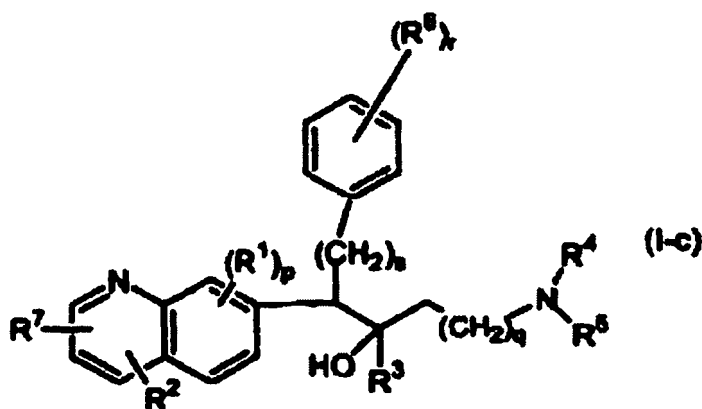
sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus aminas cuaternarias, sus formas estereoquímicamente isómeras, sus formas tautómeras y sus formas de *N*-óxido.

Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, en donde los compuestos tienen la fórmula siguiente



sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus aminas cuaternarias, sus formas estereoquímicamente isómeras, sus formas tautómeras y sus formas de *N*-óxido.

Preferiblemente, la invención de refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, en donde los compuestos tienen la fórmula siguiente



Sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus aminas cuaternarias, sus formas estereoisómicamente isómeras, sus formas tautómeras y sus formas de *N*-óxido.

Preferiblemente, la invención de refiere a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, en donde:

R^1 es hidrógeno, halo, ciano, Ar, Het, alquilo y alquiloxi;

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

s es un número entero de cero o 1;

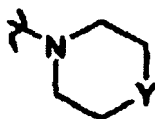
R^2 es hidrógeno; alquilo; hidroxi; alquiloxi sustituido opcionalmente con amino o mono o di-(alquil)amino o un radical de fórmula



en donde Z es CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$ y t es un número entero igual a 1 ó 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional; alquiloalquiloxi; alquiltio; mono o di(alquil)amino; Ar, Het o un radical de fórmula



en donde Z es CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$; t es un número entero igual a 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional; en particular R^2 es hidrógeno, hidroxi, alquiloxi, alquiloalquiloxi, alquiltio o un radical de fórmula



en donde Y es O; más en particular, R^2 es hidrógeno, halo o alquilo, de modo aún más particular R^2 es hidrógeno o alquilo; R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo o Het; en particular Ar;

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

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

R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al cual están unidos, pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, sustituido opcionalmente con alquilo o pirimidinilo; en particular R^4 y R^5 son alquilo; más en particular R^4 y R^5 son alquilo C_{1-6} , preferiblemente metilo;

R^6 es hidrógeno, halo o alquilo; o

dos radicales R^6 vecinales pueden considerarse juntos para formar junto con el anillo fenilo al cual está unidos un naftilo;

r es un número entero igual a 1; y

R^7 es hidrógeno o Ar; en particular hidrógeno o fenilo;

alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde cada átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente con halo o hidroxilo;

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

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

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

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, preferiblemente, R^1 es hidrógeno, halo, Ar, Het, alquilo o alquiloxi. Más preferiblemente, R^1 es hidrógeno, halo, Ar, alquilo o alquiloxi; aún más preferiblemente R^1 es halo. Muy preferiblemente, R^1 es bromo o cloro.

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, preferiblemente, p es igual a 1 ó 2. Más preferiblemente, p es igual a 1.

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, preferiblemente, R^2 es hidrógeno; halo; alquilo; hidroxilo; mercapto; alquiloxi sustituido opcionalmente con amino o mono o di(alquil)amino o un radical de fórmula



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

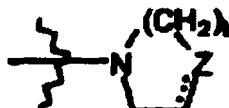


en donde Z es CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$; t es un número entero igual a 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional.

Asimismo, un grupo interesante de compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo, como se describe anteriormente en esta memoria, son aquellos compuestos en los cuales R^2 es hidrógeno; alquilo; alquiloxi sustituido opcionalmente con amino o mono o di(alquil)amino o un radical de fórmula



en donde Z es CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$, y t es un número entero igual a 1 ó 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional; mono o di(alquil)amino; Ar; Het o un radical de fórmula



en donde Z es CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$; t es un número entero igual a 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional. Más preferiblemente, R^2 es hidrógeno, halo, alquilo, alquiloxi o alquiltio. Aún más preferiblemente, R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} (v.g. etilo). Muy preferiblemente, R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} (v.g. etilo).

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se describe anteriormente en esta memoria, preferiblemente, R^3 es naftilo, fenilo o Het, sustituido cada uno opcionalmente con uno o dos sustituyentes, siendo preferiblemente dicho sustituyente un halo o haloalquilo, y siendo muy preferiblemente halo. Más preferiblemente, R^3 es naftilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido. Muy preferiblemente, R^3 es naftilo o fenilo opcionalmente sustituido (v.g. 3-halofenilo o 3,5-dihalofenilo).

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, q es igual a cero, 1 ó 2. Más preferiblemente, q es igual a 1.

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, R^4 y R^5 son independientemente cada uno hidrógeno o alquilo, más preferiblemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , v.g. metilo o etilo, y muy preferiblemente metilo.

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, R^4 y R^5 juntos e incluyendo el N al cual están unidos forman un radical seleccionado del grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, sustituido opcionalmente con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquilo, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, sustituido preferiblemente con alquilo, y muy preferiblemente sustituido con metilo o etilo.

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, R^6 es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquilo, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquil. Mas preferiblemente,

R^6 es hidrógeno, alquilo o halo. Muy preferiblemente, R^6 es hidrógeno. Preferiblemente r es 1 ó 2. Más preferiblemente, r es 1.

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, preferiblemente, R^7 es hidrógeno, metilo o Ar, más preferiblemente hidrógeno o Ar, v.g. fenilo.

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, preferiblemente, R^8 es hidrógeno, alquilo, aminocarbonilo, mono o di(alquil)aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, Het- $C(=O)-$.

Para compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, preferiblemente, s es un entero igual a cero o 1.

Un grupo interesante de compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, son aquellos compuestos en donde

R^1 es halo, en particular bromo;

p es igual a 1;

s es igual a cero o 1;

R^2 es hidrógeno, halo o alquilo; en particular hidrógeno o alquilo;

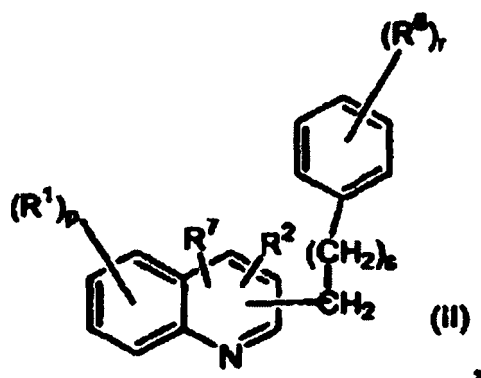
R^3 es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido, en particular 3-halofenilo, 3,5-dihalofenilo o naftilo;

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

R^6 es hidrógeno y r es 1.

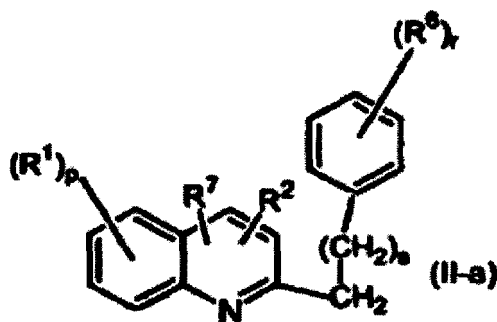
R^7 es hidrógeno o Ar, en particular hidrógeno o fenilo.

Compuestos intermedios interesantes de la presente invención son los compuestos intermedios de fórmula (II)



en donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , p y s son como se define anteriormente en esta memoria;

en particular compuestos intermedios interesantes son los compuestos intermedios de fórmula (II-a)



en donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , p y s son como se define anteriormente en esta memoria.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se definen de modo que comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria. Dichas sales de adición de ácido pueden obtenerse por tratamiento de la forma de base de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácidos halogenados, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, que contienen protones ácidos se pueden convertir también en sus formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas apropiadas de sales con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, en

particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, v.g. las sales con benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

Inversamente, dichas formas de sal de adición de ácido o de base pueden convertirse en las formas libres por tratamiento con una base o un ácido apropiado(a).

El término sal de adición tal como se utiliza en el contexto de esta solicitud comprende también los solvatos que son capaces de formar los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

El término “amina cuaternaria” como se utiliza anteriormente en esta memoria, define sales de amonio cuaternario que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, v.g. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Pueden utilizarse también otras sustancias reaccionantes con grupos lábiles satisfactorios también, tales como alquil-trifluorometano-sulfonatos, alquil-metanosulfonatos, y alquil-p-toluenosulfonatos. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones de carga opuesta farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El ion de carga opuesta de elección puede introducirse utilizando resinas cambiadoras de iones.

El término “formas estereoquímicamente isómeras” tal como se utiliza en esta memoria define todas las formas isómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria. A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. De modo más particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración cis o trans. Evidentemente, debe entenderse que las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describen anteriormente en esta memoria, están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

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

Los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, y algunos de los compuestos intermedios tienen invariablemente al menos un centro estereogénico en su estructura, lo que puede conducir a al menos dos estructuras estereoquímicamente diferentes.

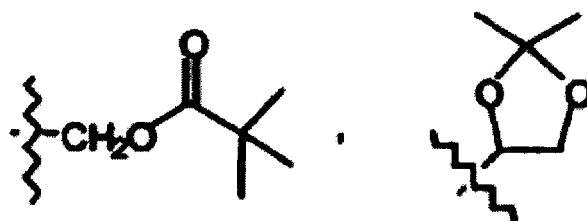
Los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, tal como se preparan en los procesos descritos más adelante, pueden sintetizarse en la forma de mezclas racémicas o enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, se pueden convertir en las formas de sal diastereoisómeras correspondientes por reducción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoisómeras se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de los mismos por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, indica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas isómeras estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, en caso deseado un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Debe entenderse que las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, comprenden aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, en donde v.g. un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enólica).

Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, en donde uno o más átomos de nitrógeno terciario están oxidados al denominado *N*-óxido.

La solicitud describe también compuestos derivados (usualmente denominados "profármacos") de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención, que se degradan *in vivo* para producir los compuestos de acuerdo con la invención. Los profármacos son usualmente (pero no siempre) de menor potencia en el receptor diana que los compuestos a los que se degradan los mismos. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen su administración difícil o ineficiente. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser solo escasamente soluble, puede transportarse deficientemente a través del epitelio mucosal, o puede tener una semi-vida en plasma indeseablemente corta. Una discusión adicional acerca de profármacos puede encontrarse en Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", *Drugs Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176, y *Drugs* 1985, 29, pp. 455-473.

Las formas de profármaco de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención serán generalmente compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, las formas tautómeras de los mismos y las formas de *N*-óxido de los mismos, que tienen un grupo ácido que está esterificado o amidado. En dichos grupos ácidos esterificados se incluyen grupos de la fórmula $-\text{COOR}^x$, en donde R^x es un alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o uno de los grupos siguientes:



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

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

Sorprendentemente, se ha demostrado que los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades micobacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patógenas, con inclusión de bacterias resistentes a los fármacos y bacterias multirresistentes a los fármacos, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. smegmatis* y *M. marinum*. La presente invención se refiere por tanto también a compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se define anteriormente en esta memoria, las formas de sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, sus formas estereoquímicamente isómeras, sus formas tautómeras y sus formas de *N*-óxido, para uso como medicamento.

La invención se refiere también a una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo contendrá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Por ejemplo, pueden prepararse soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una

mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco tiempo antes de su utilización, en preparaciones en forma líquida.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0,05 a 99% en peso, más preferiblemente desde 0,1 a 70% en peso del ingrediente activo de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, y, desde 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente desde 30 a 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en la composición total.

La composición farmacéutica puede contener generalmente diversos otros ingredientes conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizador, agente tampón, agente emulsionante, agente regulador de la viscosidad, agente tensioactivo, conservante, saborizante o colorante.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogas, y múltiples segregados de los mismos. La dosis diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana de que se trate. No obstante, en general, se obtendrán resultados satisfactorios cuando el compuesto de acuerdo con la invención se administra a una dosis diaria que no excede de 1 gramo, v.g. en el intervalo de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

Adicionalmente, la presente invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus formas estereoquímicamente isómeras, sus formas tautómeras y sus formas de *N*-óxido, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente de los mismos para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades micobacterianas.

De acuerdo con ello, en otro aspecto, la solicitud describe un método de tratamiento de un paciente que sufre de, o presenta riesgo de sufrir, una enfermedad micobacteriana, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar también con uno o más agentes antimicobacterianos distintos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere también a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, y (b) uno o más agentes antimicobacterianos distintos.

La presente invención se refiere también a una combinación de (a) un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, y (b) uno o más agentes antimicobacterianos distintos para uso como medicamento.

Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, y (b) uno o más agentes antimicobacterianos distintos, está comprendida también en la presente invención.

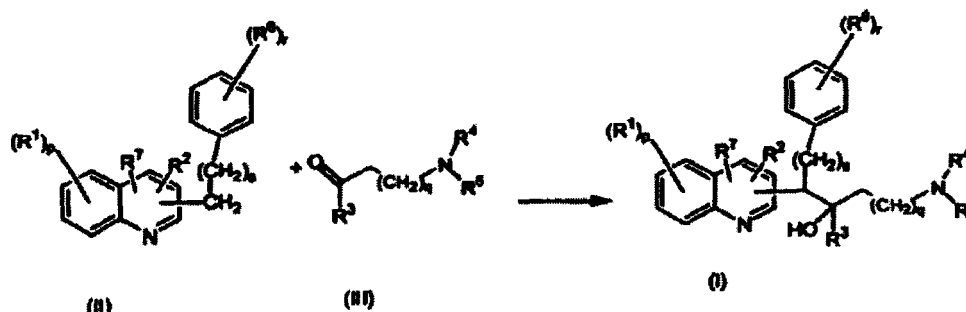
Los otros agentes nocibacterianos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, son por ejemplo rifampicina (= rifampina); isoniazida; pirazinamida; amikacina; etionamida; moxifloxacino; etambutol; estreptomina; ácido para-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas tales como por ejemplo ofloxacino, ciprofloxacino, sparfloxacino; macrólidos tales como por ejemplo claritromicina, clofazimina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; y rifapentina.

Preferiblemente, los presentes compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos, como se describe anteriormente en esta memoria, se combinan con rifapentina y moxifloxacino.

Preparación general

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar generalmente por una sucesión de pasos, todos los cuales son conocidos por las personas expertas.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo *n*-butilitio, *sec*BuLi, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, *N,N*-diisopropilamina o trimetiletilenodiamina.



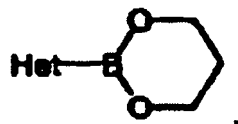
En la reacción anterior, el compuesto obtenido de fórmula (I) puede aislarse, y, en caso necesario, purificarse de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía. En el caso de que el compuesto de fórmula (I) cristalice, el mismo puede aislarse por filtración. En caso contrario, la cristalización puede provocarse por adición de un disolvente apropiado, tal como por ejemplo agua; acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo metanol, etanol; y combinaciones de dichos disolventes. Alternativamente, la mezcla de reacción puede evaporarse también a sequedad, seguido por purificación del residuo por cromatografía (v.g. HPLC en fase inversa, cromatografía flash y análogas). La mezcla de reacción puede purificarse también por cromatografía sin evaporación previa del disolvente. El compuesto de fórmula (I) puede aislarse también por evaporación del disolvente seguida por recristalización en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo agua; acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo metanol; y combinaciones de dichos disolventes.

Las personas expertas en la técnica reconocerán qué método debe utilizarse, cuál es el disolvente de utilización más apropiada, o la identificación del disolvente más adecuado pertenece a experimentación rutinaria.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse ulteriormente por conversión de los compuestos de fórmula (I) unos en otros de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de oxidación en *N* puede llevarse a cabo generalmente por reacción del material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxi-ácidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico halo-sustituido, v.g. ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Los compuestos de fórmula (I) en los cuales R^1 representa halo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 representa Het, v.g. piridilo, por reacción con



en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetiléter o un alcohol, v.g. metanol y análogos, y una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato disódico o carbonato dipotásico.

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

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios de la presente invención pueden estar constituidos por una mezcla de formas estereoquímicamente isómeras. Formas estereoquímicamente isómeras puras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios pueden obtenerse por la aplicación de pro-

cedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, v.g. distribución en contracorriente, cromatografía líquida y los métodos análogos. Los enantiómeros pueden obtenerse a partir de las mezclas racémicas convirtiendo primera-
 5 mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros; separando luego físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros(os) mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, v.g. cromatografía líquida y los métodos análogos; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoisómeros separados en los enantiómeros correspondientes. Formas estereoquímicamente isómeras puras pueden obtenerse también a partir de las formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos intermedios y materiales de partida apropiados,
 10 con tal que las reacciones que intervienen ocurran estereoespecíficamente.

Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y compuestos intermedios implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

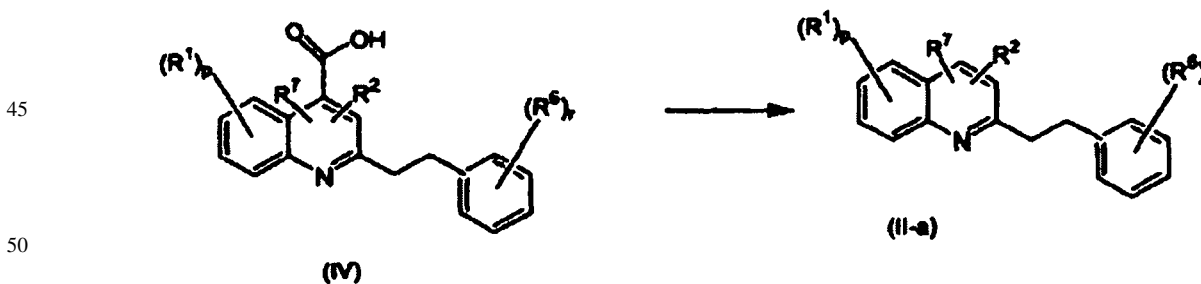
15 Debe entenderse que en las preparaciones anteriores o en las que siguen, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, en caso necesario, purificarse ulteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

Algunos de los compuestos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponi-
 20 bles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

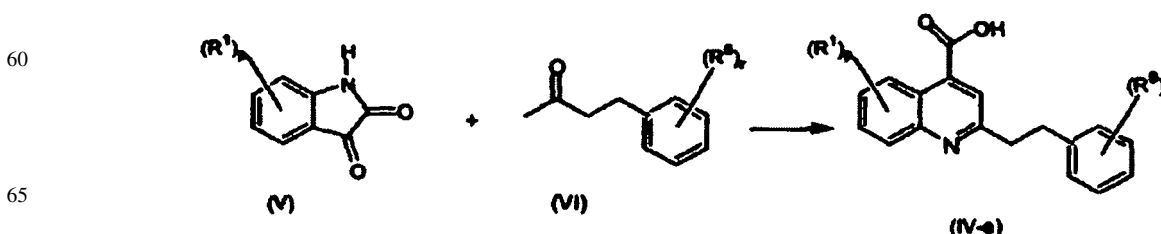
Los compuestos intermedios de fórmula (II) en donde el radical



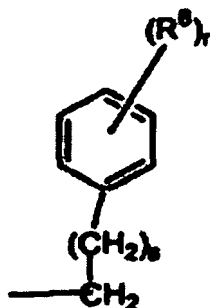
está situado en posición 2 del anillo de quinolina, s es un número entero igual a 1 y la posición 4 del anillo de quinolina está insustituida, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (II-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV) con fenoloxibenceno en presencia de acetato de etilo.
 40



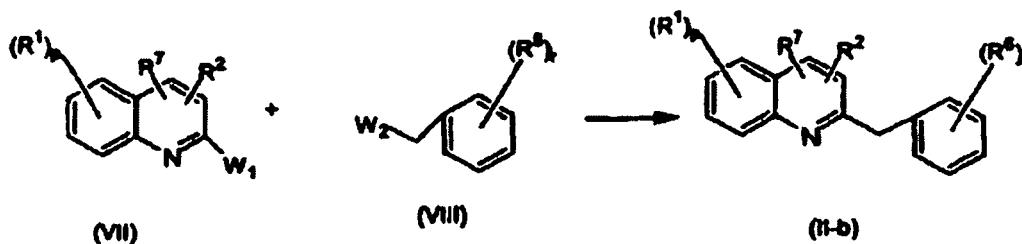
Los compuestos intermedios de fórmula (IV) en donde R^2 y R^7 representan hidrógeno, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (IV-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (V) o un compuesto intermedio de fórmula (VI) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio.
 55



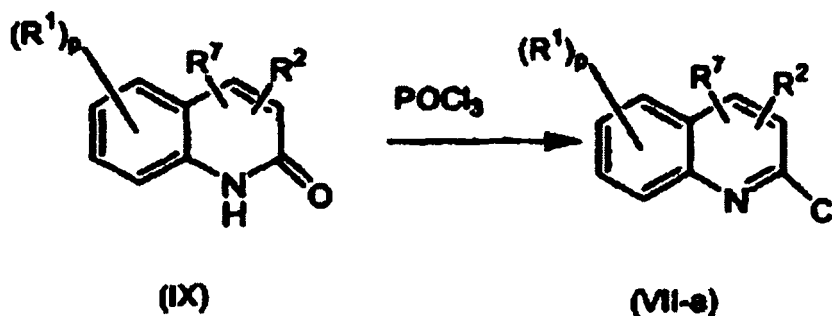
Los compuestos intermedios de fórmula (II) en donde el radical



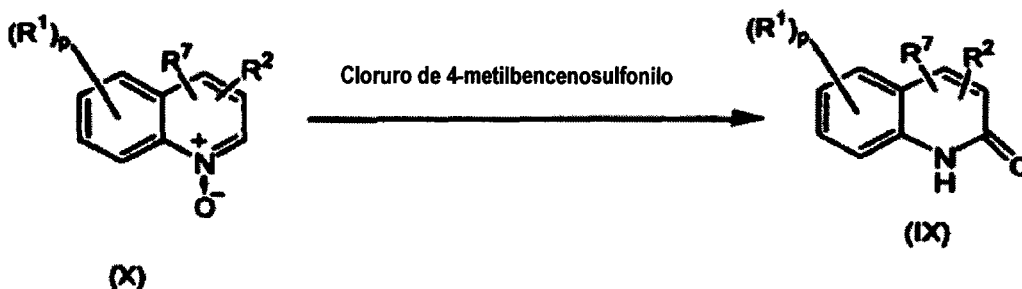
está situado en la posición 2 del anillo de quinolina y s es 0, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (II-b), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VII) en donde W_1 representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halo, v.g. cloro y análogos, con un compuesto intermedio de fórmula (VIII), en donde W_2 representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halo, v.g. cloro, bromo y análogos, en presencia de Zn, clorotrimetilsilano, 1,2-dibromoetano y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahydrofurano.



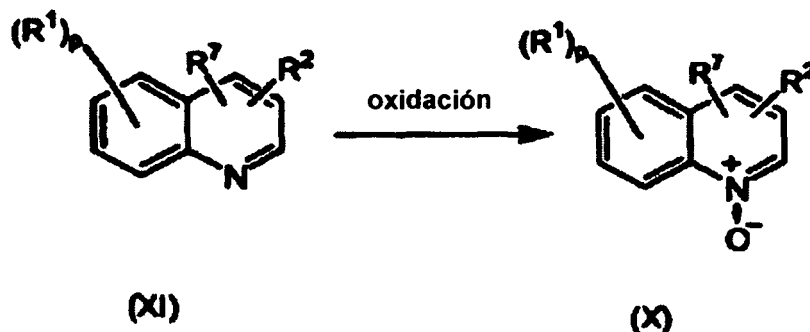
Los compuestos intermedios de fórmula (VII) en donde W_1 representa cloro, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (VII-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IX) con POCl_3 .



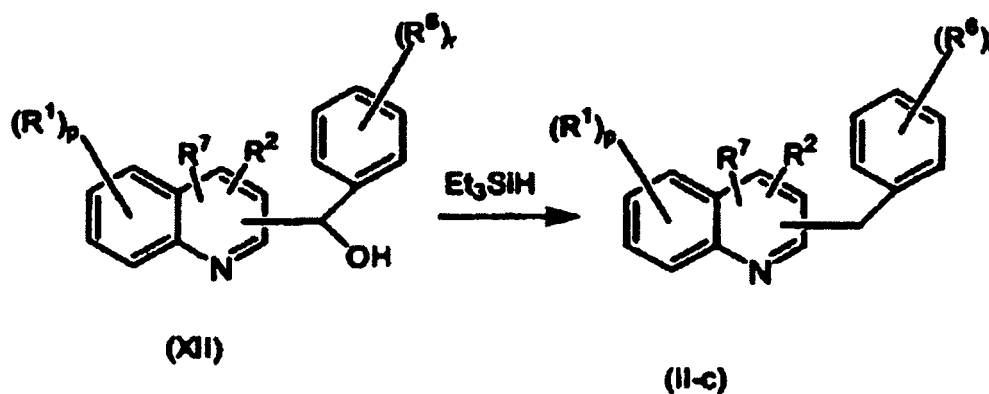
Los compuestos intermedios de fórmula (IX) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (X) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno, y una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato dipotásico.



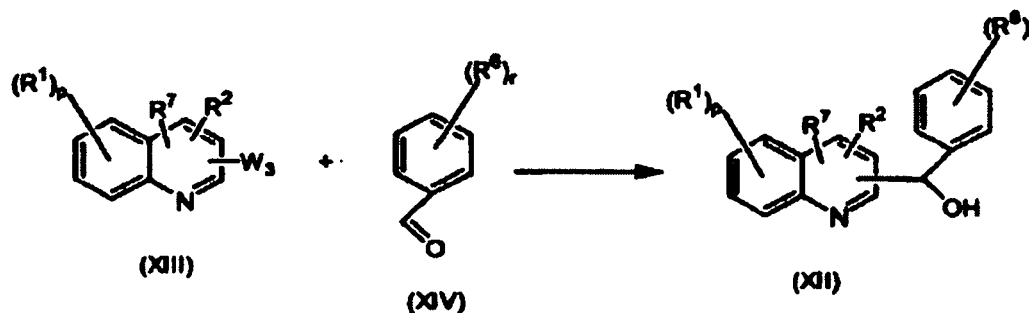
Los compuestos intermedios de fórmula (X) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XI) con un agente oxidante adecuado, tal como por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno.



Los compuestos intermedios de fórmula (II) en donde s es 0, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (II-c), se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XII) con Et_3SiH en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno.

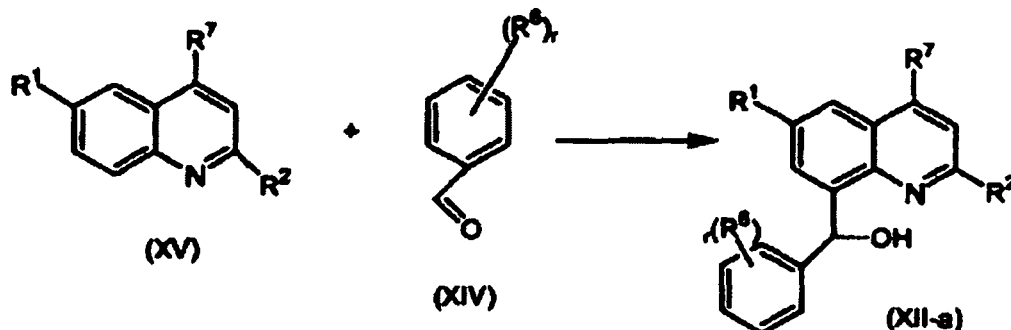


Los compuestos intermedios de fórmula (XII) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en donde W_3 representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halo, v.g. cloro o bromo y análogos, con un compuesto intermedio de fórmula (XIV) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo n-butil-litio, sec-BuLi, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahydrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, NH $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, N,N-diisopropilamina o trimetiletenodiamina.



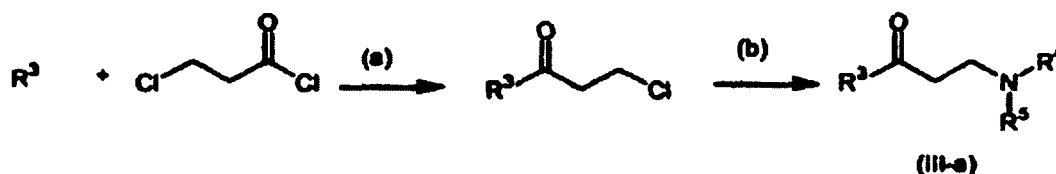
Los compuestos intermedios de fórmula (XII) en donde el radical está situado en la posición 8 del anillo de quinolina, R^2 está situado en posición 2, R^7 está situado en posición 4 y R^1 está situado en posición 6 del anillo de

quinolina, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (XII-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XV) con un compuesto intermedio de fórmula (XIV) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo *n*-butil-litio, *sec*-BuLi, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, *N,N*-diisopropilamina o trimetiletilenodiamina.



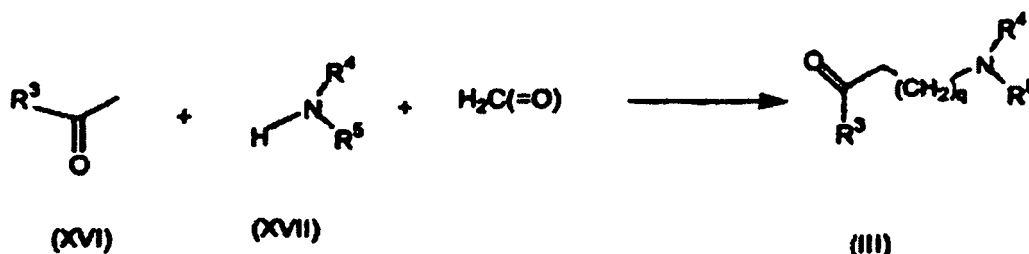
Los compuestos intermedios de fórmula (III) son compuestos que están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales de reacción conocidos generalmente en la técnica. Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (III) en donde *q* es igual a 1, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (III-a), se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción (1) siguiente:

Esquema 1



El esquema de reacción (1) comprende un paso (a) en el cual un R^3 apropiado se hace reaccionar por reacción Friedel-Crafts con un cloruro de acilo apropiado tal como cloruro de 3-cloropropionilo o cloruro de 4-clorobutirilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 o ZnCl_2 y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como cloruro de metileno o dicloruro de etileno. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En un paso (b) siguiente, se introduce un grupo amino (v.g. $-\text{NR}^4\text{R}^5$) por reacción del compuesto intermedio obtenido en el paso (a) con una amina apropiada.

Compuestos intermedios de fórmula (III) pueden prepararse también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XVI) y un compuesto intermedio de fórmula (XVII) con formaldehído en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, v.g. etanol, y un ácido adecuado, v.g. HCl.



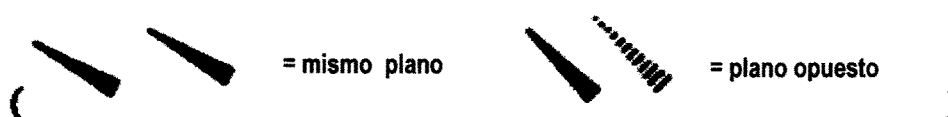
Es evidente que en lo que antecede y en las reacciones siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, en caso necesario, purificarse ulteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Adicionalmente, es evidente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica, pueden aislarse de su mezcla por técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa. Típicamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden separar en sus formas isómeras.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención sin que ésta se limite a ellos.

Parte experimental

De algunos compuestos, la configuración estereoquímica absoluta del o de los átomos de carbono estereogénicos contenidos en ella no se determinó experimentalmente. En dichos casos, la forma estereoquímicamente isómera que se aisló primeramente se designa como “A” y la segunda como “B”, sin referencia ulterior a la combinación estereoquímica real. No obstante, dichas formas isómeras “A” y “B” pueden ser caracterizadas inequívocamente por una persona experta en la técnica, utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X. El método de aislamiento se describe a continuación en detalle.

Para algunos de los compuestos finales, las configuraciones estereoquímicas se indican en las estructuras. Estas configuraciones son configuraciones relativas que indican que los grupos en cuestión están localizados en el mismo plano o en planos opuestos de la molécula

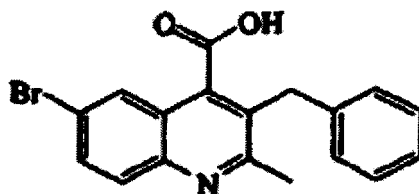


En lo sucesivo, “DIPE” se define como diisopropil-éter, “THF” se define como tetrahidrofurano, “HOAc” se define como ácido acético y “EtOAc” se define como acetato de etilo.

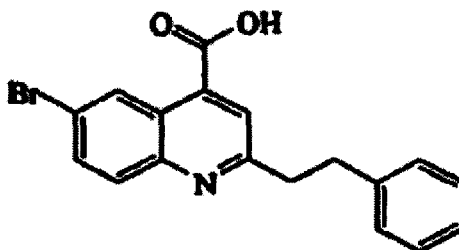
A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

Preparación del compuesto intermedio 1

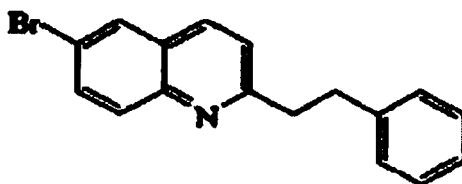


Y el compuesto intermedio 2



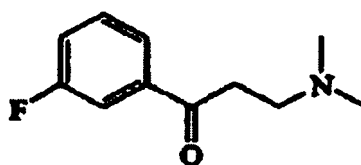
Una mezcla de 5-bromo-1*H*-indol-2,3-diona (0,221 mol) en NaOH 3 N (500 ml) se agitó a 80°C durante 30 minutos y se enfrió luego a la temperatura ambiente. Se añadió 4-fenil-2-butanona (0,221 mol). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 90 minutos, se enfrió a la temperatura ambiente y se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

Ejemplo A2

Preparación del compuesto intermedio 3

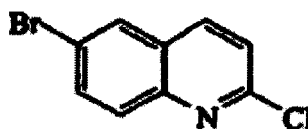
Una mezcla de compuesto intermedio 1 y compuesto intermedio 2 (0,21 mol) en 1,1'-oxibis[benceno] (600 ml) se agitó a 300°C durante 12 horas. Se añadió EtOAc. La mezcla se extrajo 3 veces con HCl 6 N, se basificó con K₂CO₃ sólido y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se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

Ejemplo A3

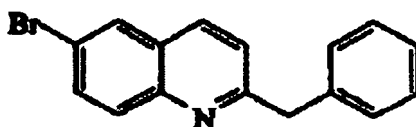
Preparación del compuesto intermedio 4

Una mezcla de 1-(3-fluorofenil)etanona (0,195 mol), formaldehído (0,235 mol) y NH(CH₃)₂.HCl (0,235 mol) en etanol (300 ml) y HCl conc. 1 ml se agitó y se calentó a reflujo durante una noche, después de lo cual se llevó a la temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó. Se evaporaron las aguas madres. El residuo se recogió en dietil-éter. El precipitado se filtró, se lavó con dietil-éter y se secó. Esta fracción se recogió en K₂CO₃ al 10%. El precipitado se lavó con CH₂Cl₂ y se secó. Rendimiento: 18,84 g (49%) del compuesto intermedio 4.

Ejemplo A4

a. Preparación del compuesto intermedio 5

Una mezcla de 6-bromo-2(1H)-quinolinona (0,089 mol) en POCl₃ (55 ml) se agitó a 60°C durante una noche, luego a 100°C durante 3 horas y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en CH₂Cl₂, se vertió en agua con hielo, se basificó con NH₄OH concentrado, se filtró sobre Celita y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 14,5 g de compuesto intermedio 5 (67%).

b. Preparación del compuesto intermedio 6

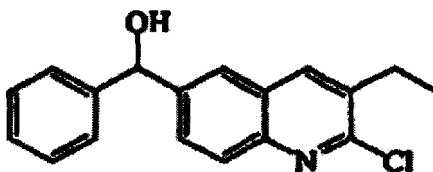
Una mezcla de Zn (0,029 mol) y 1,2-dibromoetano (0,001 mol) en THF (6 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 10 minutos, después de lo cual se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (0,001 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de bromometilbenceno (0,025 mol) en THF (25 ml) a 5°C durante 90 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió una solu-

ES 2 306 098 T3

ción de compuesto intermedio 5 (preparada de acuerdo con A4.a) (0,021 mol) en THF (75 ml). Se añadió $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,0008 mol). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas, después de lo cual se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en NH_4Cl al 10% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, a continuación con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (12 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, ciclohexano/ CH_2Cl_2 50/50; 20-45 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento de la segunda fracción: 2,5 g de compuesto intermedio 6.

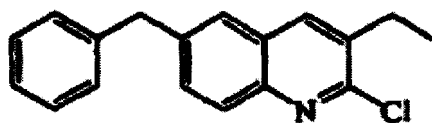
Ejemplo A5

a. Preparación del compuesto intermedio 7



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

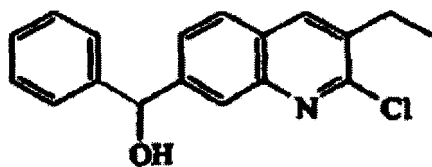
b. Preparación del compuesto intermedio 8



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

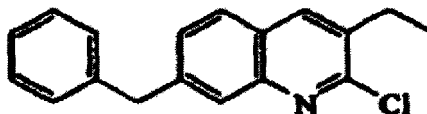
Ejemplo A6

a. Preparación del compuesto intermedio 9



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

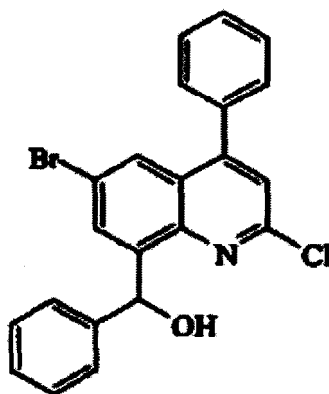
b. Preparación de compuesto intermedio 10



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

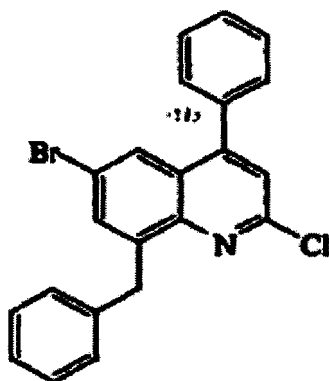
Ejemplo A7

a. Preparación del compuesto intermedio 11



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

b. Preparación del compuesto intermedio 12



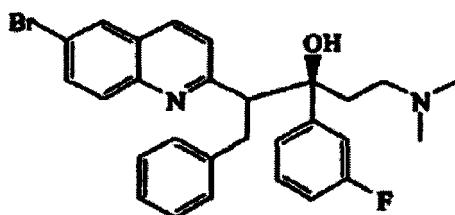
Una mezcla de compuesto intermedio 11 (preparada de acuerdo con A7.a) (0,0042 mol), Et_3SiH (0,0424 mol) y CF_3COOH (0,0424 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua.

Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,3 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,66 (38%, p.f.: 121°C).

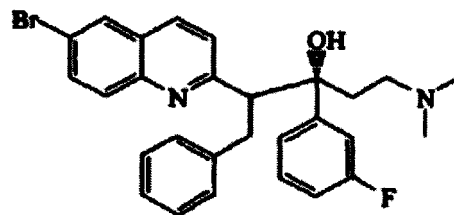
B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

Preparación de compuesto 1 y compuesto 4



Compuesto 1 (dia. A)

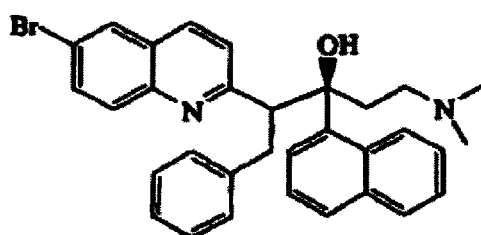


Compuesto 4 (dia. B)

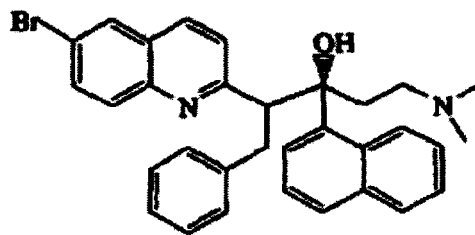
Se añadió *n*-BuLi 1,6 M (0,072 mol) a -20°C una mezcla de hidrocloreto de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (1:1) (0,0071 mol) en THF (25 ml) en corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se enfrió luego a -70°C. Se añadió una solución de compuesto intermedio 3 (0,0061 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución de compuesto intermedio 4 (0,0061 mol) en THF (5 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas. Se añadió NH_4Cl al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (3,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron 2 fracciones y se evaporó el disolvente. El primer residuo (0,9 g) se cristalizó en diisopropil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,49 g de compuesto 1 (diastereoisómero A) (p.f.: 136°C). El segundo residuo (0,79 g) se cristalizó en diisopropil-éter. El precipitado se recogió por filtración y se secó. Rendimiento: 0,105 g del compuesto 4 (diastereoisómero B) (p.f.: 179°C).

Ejemplo B2

Preparación de compuesto 2 y compuesto 3



Compuesto 2 (dia. A)



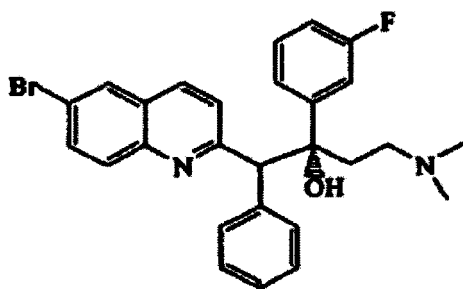
Compuesto 3 (dia. B)

Se añadió gota a gota *n*-BuLi 1,6 M (0,0072 mol) a -20°C a una solución de hidrocloreto de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (1:1) (0,0071 mol) en THF (25 ml) en corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 minutos. Se enfrió luego a -70°C. Se añadió una solución de compuesto intermedio 3 (0,0061 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,0062 mol) en THF (5 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas. Se añadió NH_4Cl al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron

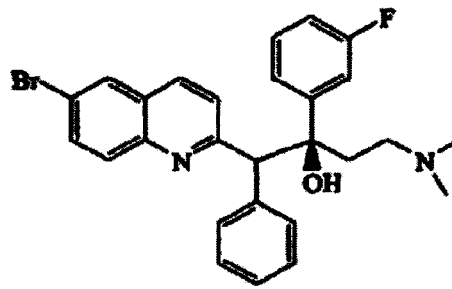
dos fracciones y se evaporó el disolvente. El primer residuo (0,61 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,303 de compuesto 2 (diastereoisómero A) (p.f.: 143°C). El segundo residuo (0,56 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,104 g de compuesto 3 (diastereoisómero B) (p.f.: 69°C).

Ejemplo B3

Preparación de los compuestos 5 y 6



Compuesto 5 (dia. A)

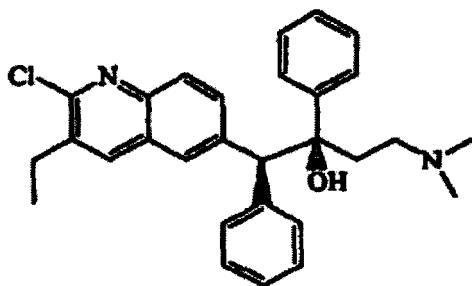


Compuesto 6 (dia. B)

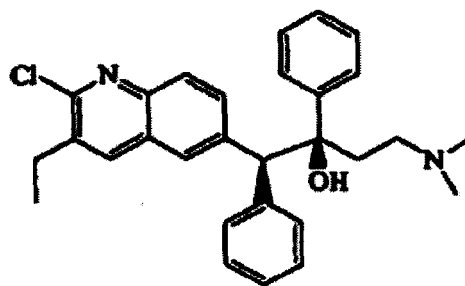
Se añadió n-BuLi 1,6 M (0,0048 mol) a -70°C a una mezcla de N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0049 mol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 20 minutos. Se añadió una solución de compuesto intermedio 6 (preparada de acuerdo con A4.b) (0,004 mol) en THF (5 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas. Se añadió una solución de compuesto intermedio 4 (preparado de acuerdo con A3) (0,004 mol) en THF (5 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas. Se añadió NH₄Cl al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,1 g. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96,5/3,5/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,123 g de fracción A y 0,122 g de fracción B. la fracción A se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,119 g. Esta fracción se recogió en iPr₂O/pentano. Se evaporó la mezcla. Rendimiento: 0,077 g de compuesto 5 (p.f.: 58°C). La fracción B se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,039 g de compuesto 6 (p.f.: 134°C).

Ejemplo B4

Preparación de los compuestos 13 y 14



Compuesto 13 (dia. A)

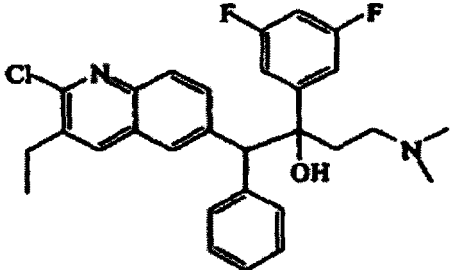


Compuesto 14 (dia. B)

Se añadió n-BuLi 1,6 M (0,013 mol) a -20°C a una mezcla de N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,013 mol) en THF (25 ml) en corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos, y se enfrió luego a -70°C. Se añadió

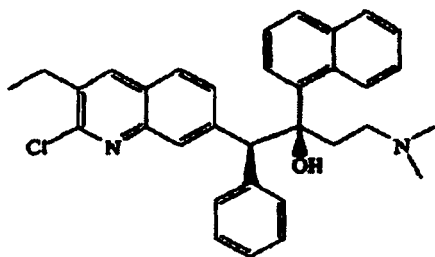
una solución de compuesto intermedio 8 (preparado de acuerdo con A5.b) (0,0106 mol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 45 minutos. Se añadió una solución de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,013 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, se vertió en agua a -30°C y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (5,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,33 g de compuesto 13 (diastereoisómero A) (3%) y 0,11 g de compuesto 14 (diastereoisómero B) (1%).

El compuesto siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior. La purificación del residuo (*) se indica debido a que es diferente de la purificación arriba descrita.

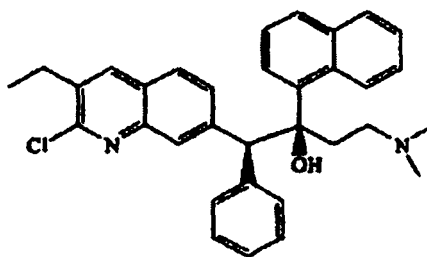
Compuesto 15	El residuo (5,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,17 g de compuesto 15 (mezcla de diastereoisómero A y diastereoisómero B: 45/55) (3%).	 Compuesto 15 (A/B 45/55)
---------------------	--	--

Ejemplo B5

Preparación de los compuestos 7 y 8



Compuesto 7 (diastereoisómero A)



Compuesto 8 (diastereoisómero B)

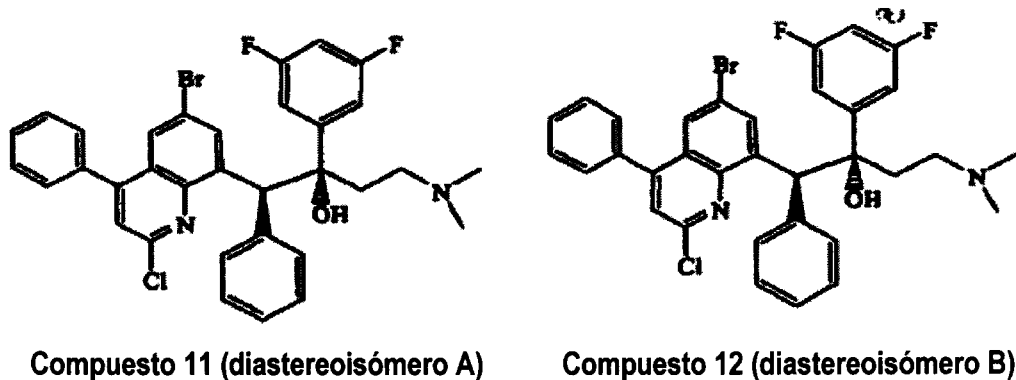
Se añadió lentamente n-butil-litio (0,0043 mol) a -20°C a una mezcla de diisopropil-amina (0,0043 mol) en THF (10 ml) en corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 minutos, y se enfrió luego a -70°C. Se añadió una solución de compuesto intermedio 10 (preparado de acuerdo con A6.b) (0,0036 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftalenil)-1-propanona (0,0043 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (*) (1,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/02; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,17 g de fracción 1 y 0,15 de fracción 2. Se cristalizó la fracción 1 en MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,082 g de compuesto 7 (5%, diastereoisómero A). La fracción 2 se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH: 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,13 g de compuesto 8 (7%, diastereoisómero B).

Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior. La purificación del residuo (*) se indica debido a que es diferente de la purificación arriba descrita.

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

Ejemplo B6

Preparación de los compuestos 11 y 12



Se añadió lentamente n-butil-litio (0,002 mol) a -20°C a una mezcla de diisopropil-amina (0,002 mol) en THF (5 ml) en corriente de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 20 minutos, y se enfrió luego a -70°C. Se añadió una solución de compuesto intermedio 12 (preparado de acuerdo con A7.b) (0,0017 mol) en THF (7 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución de 1-(3,5-difluorofenil)-3-dimetilamino-1-propanona (- (0,002 mol) en THF (4 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH: 99/1; 15-40 μ m). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,061 g de fracción 1 y 0,070 g de fracción 2. La fracción 1 se cristalizó en MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,046 g de compuesto 11 (5%, p.f.: 220°C, diastereoisómero A). La fracción 2 se cristalizó en MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,053 g (5%, p.f.: 216°C, diastereoisómero B).

C. Métodos analíticos

La masa de los compuestos se registró por LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas). Se utilizaron tres métodos que se describen a continuación. Los datos se recogen a continuación en la Tabla 1.

LCMS - método 1

El análisis LCMS se llevó a cabo (ionización por pulverización electrónica en modo positivo, modo de escaneo desde 100 a 900 amu) en una columna Kromasil C18 (Interchim, Montflouzon, FR; 5 μ m, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1 ml/minuto. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 30% acetato de amonio 6,5 mM + 40% acetonitrilo + 30% ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% acetonitrilo) para realizar una condición de gradiente de 100% A durante 1 minuto a 100% B en 4 minutos, 100% B durante 5 minutos a 100% A en 3 minutos, y reequilibración con 100% A durante 2 minutos.

LCMS - método 2

El análisis LCMS se llevó a cabo (ionización por pulverización electrónica en ambos modos positivo y negativo (pulsantes) escaneando de 100 a 1000 amu) en una columna Kromasil C18 (Interchim, Montflouzon, FR; 3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 0,8 ml/minuto. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% acetato de amonio 6,5 mM + 30% acetonitrilo + 35% ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% acetonitrilo) para realizar una condición de gradiente desde 100% A durante 1 minuto a 100% B en 4 minutos, 100% B a un caudal de 1,2 ml/minuto durante 4 minutos a 100% A a 0,8 ml/minuto 3 minutos, y reequilibración con 100% A durante 1,5 minutos.

TABLA 1

Pico originario de LCMS

No.	MH+	Método LCMS
Compuesto 7	509	1
Compuesto 9	495	2
Compuesto 15	495	1
Compuesto 13	509	1
Compuesto 14	509	1

D. Ejemplos farmacológicos

D.1. Método *in vitro* para testar los compuestos contra *M. tuberculosis*

Placas de microtitulación estériles de plástico de 96 pocillos con fondo plano se llenaron con 100 μ l de medio de caldo Middlebrook (1x). A continuación, se añadieron soluciones stock (10 x concentración final del test) de los compuestos en volúmenes de 25 μ l a una serie de pocillos duplicados en la columna 2 a fin de permitir la evaluación de sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Se realizaron diluciones seriadas de 5 veces directamente en las placas de microtitulación desde la columna 2 a la 11 utilizando un sistema robot preparado a propósito (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Las puntas de las pipetas se cambiaron después de cada 3 diluciones para minimizar los errores de pipeteado con compuestos altamente hidrófobos. Se incluyeron en cada placa de microtitulación muestras de control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 2) inoculante. Se añadieron aproximadamente 5.000 CFU por pocillo de *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV), en un volumen de 100 μ l en medio de caldo Middlebrook (1x) a las filas A a H, excepto en la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inoculante a la columna 12 en las filas A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 7 días en una atmósfera humidificada (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Un día antes del final de la incubación, 6 días después de la inoculación, se añadió Resazurín (1:5) a todos los pocillos en un volumen de 20 μ l y se incubaron las placas durante 24 horas más a 37°C. El día 7, se cuantificó fluorométricamente el crecimiento bacteriano.

Se leyó la fluorescencia en un fluorómetro controlado por ordenador (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. La inhibición porcentual del crecimiento alcanzada por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar, y se calcularon los datos CIM (que representaban los valores CI90 expresados en microgramos/ml).

D.2. Método *in vitro* para testar los compuestos respecto a actividad antibacteriana contra la cepa ATCC607 de *D. smegmatis*

Placas de microtitulación estériles de 96 pocillos de plástico con fondo plano se llenaron con 180 μ l de agua desionizada estéril, suplementada con BSA al 0,25%. Subsiguientemente, se añadieron soluciones stock (7,8 x concentración final de test) de los compuestos en volúmenes de 45 μ l a una serie de pocillos duplicados en la columna 2 a fin de permitir la evaluación de sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Se realizaron diluciones seriadas de 5 veces (45 μ l en 180 μ l) directamente en las placas de microtitulación desde la columna 2 a la 11 utilizando un sistema robot preparado a propósito (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Se cambiaron las puntas de las pipetas después de cada 3 diluciones para minimizar los errores de pipeteado con compuestos altamente hidrófobos. Se incluyeron en cada placa de microtitulación muestras de control sin tratar con (columna 1) y sin (columna 2) inoculante. Se añadieron aproximadamente 250 CFU por pocillo de inoculante bacteriano, en un volumen de 100 μ l en medio de caldo 2,8 x Mueller-Hilton, a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inoculante a la columna 12 en las filas A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 48 horas en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). Al final de la incubación, dos días después de la inoculación, se cuantificó fluorométricamente el crecimiento bacteriano. Para ello se añadió Azul Alamar (10x) a todos los pocillos en un volumen de 20 μ l y se incubaron las placas durante 2 horas más a 50°C.

Se leyó la fluorescencia en un fluorómetro controlado por ordenador (Cytofluor, Biosearch) a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm (ganancia 30). El % de inhibición del crecimiento alcanzado por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar. Se definió el valor pCI₅₀ como la concentración inhibidora del 50% para el crecimiento bacteriano. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

*Resultados de un cribado *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención para *M. smegmatis* (pCI₅₀) y *M. tuberculosis* (pCI₅₀)*

Comp. No.	<i>M. smegmatis</i> , pCI ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> , pCI ₅₀
1	6,2	
2	6,5	
3	5,7	
6	4,9	
15	6,4	5
10	5,9	5,1
14	5,9	
13	5,8	
9	5,8	
8	5,8	
11	5,7	

Documentos citados en la descripción

Esta lista de documentos citados por la Solicitante se da únicamente para información del lector y no forma parte del documento de patente europea. La misma se ha recopilado con el mayor cuidado; sin embargo, la EPO no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

Documentos de patente citados en la descripción

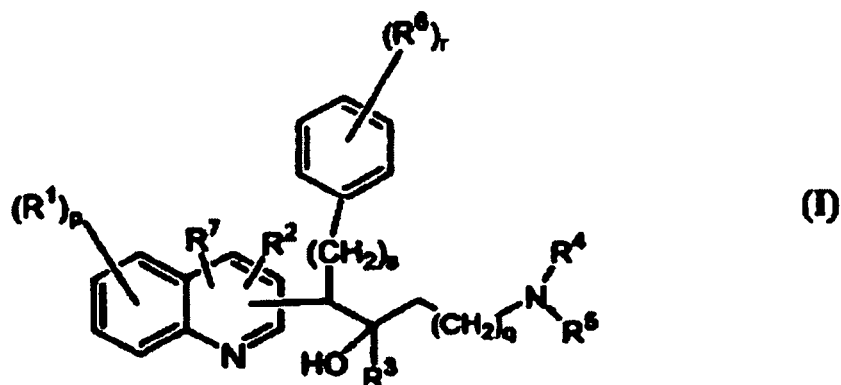
- US 5965572 A
- WO 2004011436 A
- WO 0034265 A

Bibliografía no concerniente a patentes citada en la descripción

- STELLA, V. J. *et al.* Prodrugs. *Drug Delivery Systems*, 1985, 112-176.
- *Drugs*, 1985, vol. 29, 455-473

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I)



las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las aminos cuaternarias de los mismos, las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, las formas tautómeras de los mismos y las formas de N-óxido de los mismos, en donde:

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

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

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

R² es hidrógeno; halo, alquilo; hidroxilo; mercapto; alquilo sustituido opcionalmente con amino o mono o di-(alquil)amino o un radical de fórmula



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



en donde Z es CH₂, CH-R⁸, O, S, N-R⁸; t es un número entero igual a 1 ó 2; y la línea de puntos representa un enlace opcional;

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

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

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

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

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

dos radicales R^6 vecinales pueden considerarse juntos para formar junto con el anillo fenilo al que están unidos ambos un naftilo;

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

R^7 es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

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

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

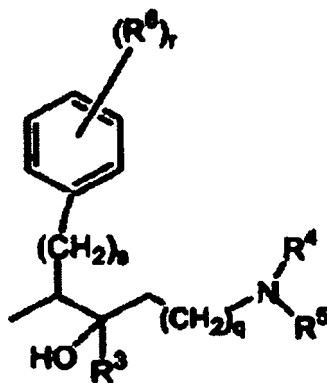
Ar es un homociclo seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino, alquilo, haloalquilo,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

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

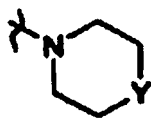
halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo y

haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

con la condición de que cuando el radical



está situado en posición 2 del resto quinolina; R^7 está situado en posición 4 del resto quinolina y R^2 está situado en posición 2 del resto quinolina y representa hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloxialquiloxi, alquiltio, mono o di(alquil)amino o un radical de fórmula



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

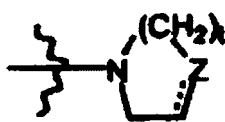
entonces s es 1, 2, 3 ó 4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^2 es hidrógeno; halo, alquilo; hidroxi; mercapto; alquiloxi sustituido opcionalmente con amino o mono o di (alquil)amino o un radical de fórmula



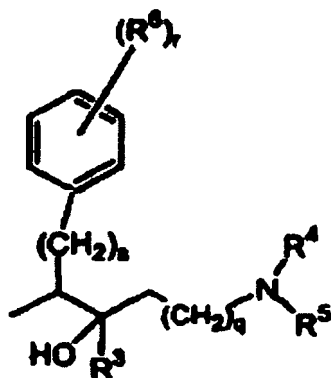
en donde Z es CH_2 , $CH-R^8$, O, S, $N-R^8$ y t es un número entero igual a 1 ó 2 y la línea de puntos representa un enlace opcional; alquiloalquilo; alquiltio; mono o di(alquil)amino en donde alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente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



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

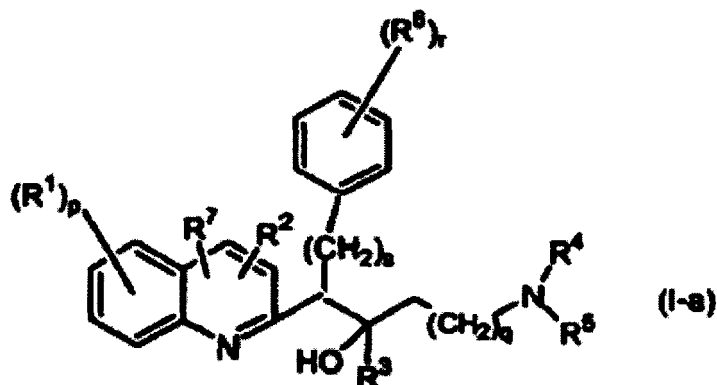
R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; o R^4 y R^5 juntos y con inclusión del N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado del grupo de pirrolinilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tio-morfolinilo, sustituido opcionalmente con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxi, alquilo, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloalquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo; R^8 es hidrógeno, alquilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil) aminocarbonilo, Ar, Het, alquilo sustituido con uno o dos Het, alquilo sustituido con uno o dos Ar, Het-C(=O)-; Het es un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo de N-fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4] dioxinilo o benzo[1,3]dioxolilo; cada heterociclo monocíclico y bicíclico puede estar sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halo, hidroxi, alquilo o alquilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, con la condición de que cuando el radical



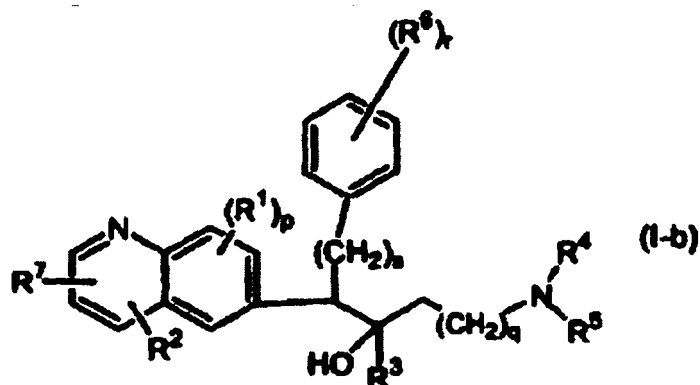
está situado en posición 3 del resto quinolina; R^7 está situado en posición 4 del resto quinolina y R^2 está situado en posición del resto quinolina, entonces s es 1, 2, 3 ó 4.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-a)



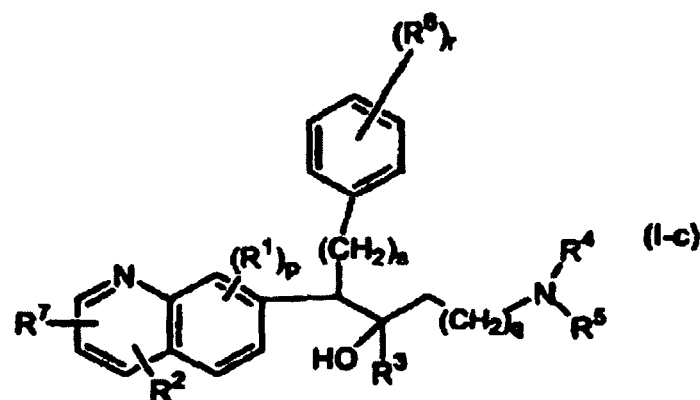
en donde R^1 a R^7 , p, s, r y q son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-b)



en donde R^1 a R^7 , p, s, r y q son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-c)



en donde R^1 a R^7 , p, s, r y q son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^1 es halo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde p es igual a 1.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} .

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^2 es naftilo o fenilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, siendo dicho sustituyente preferiblemente un halo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde q es un número entero igual a 1.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^6 es hidrógeno, alquilo o halo.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^7 es hidrógeno o Ar.

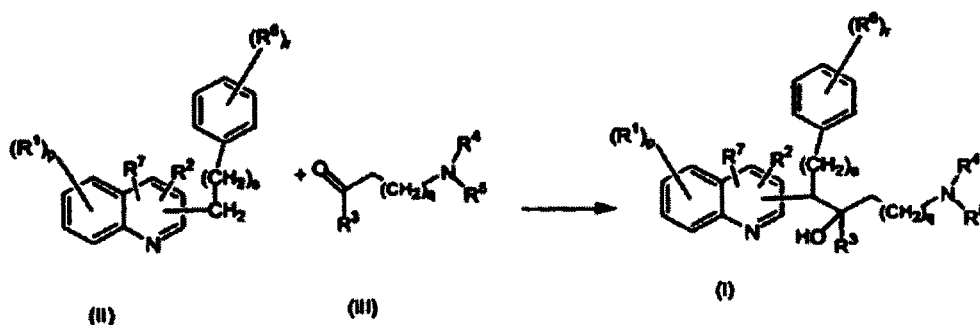
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde s es un número entero igual a cero o 1.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso como medicamento.

17. Una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

18. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una composición de acuerdo con la reivindicación 17 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades micobacterianas.

19. Un proceso para preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** por hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (II) con un compuesto intermedio de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado y en presencia de un disolvente adecuado, y opcionalmente en presencia de un base adecuada,



en donde R^1 a R^7 , p, s, r y q son como se define en la reivindicación 1;

o, en caso deseado, convertir compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) unos en otros siguiendo formulaciones conocidas en la técnica, y adicionalmente, en caso deseado, convertir compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en una sal de adición de ácido terapéuticamente activa y no tóxica por tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base terapéuticamente activa y no tóxica por tratamiento con una base, o inversamente, convertir la forma de sal de adición de ácido en la base libre por tratamiento con álcali, o convertir la sal de adición de base en el ácido libre por tratamiento con ácido; y, en caso deseado, preparar formas estereoquímicamente isómeras, aminas cuaternarias, formas tautómeras o formas de *N*-óxido de los mismos.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R^1 es halo; p es igual a 1; s es igual a 0 o 1; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido; R^4 y R^5 son alquilo C_{1-6} ; R^6 es hidrógeno y r es 1; R^7 es hidrógeno o Ar.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en donde R^1 es bromo; R^2 es hidrógeno o alquilo; R^3 es 3-halofenilo, 3,5-dihalofenilo o naftilo; R^4 y R^5 son metilo; R^7 es hidrógeno o fenilo.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 20 ó 21 en donde alquilo es alquilo C_{1-6} .