



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 146**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 31/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05743054 .8**  
86 Fecha de presentación : **24.05.2005**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1753427**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.02.2007**

54 Título: **Uso de derivados de quinolina sustituidos para el tratamiento de enfermedades micobacterianas resistentes a fármacos.**

30 Prioridad: **28.05.2004 EP 04102402**

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:  
**Andries, Koenraad, Jozef, Lodewijk, Marcel y**  
**Van Gestel, Jozef, Frans, Elisabetha**

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

ES 2 306 146 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Uso de derivados de quinolona sustituidos para el tratamiento de enfermedades micobacterianas resistentes a fármacos.

La presente invención se refiere al uso de derivados de quinolona sustituidos para inhibir el crecimiento de cepas de *Mycobacterium* resistentes a fármacos incluyendo inhibición del crecimiento de cepas de *Mycobacterium* resistentes a fármacos múltiples. Los derivados de quinolona sustituidos pueden usarse de este modo para el tratamiento o la prevención de enfermedades micobacterianas causadas por *Mycobacterium* resistentes a fármacos, en particular resistentes a fármacos múltiples. Más en particular, los presentes derivados de quinolona pueden usarse para el tratamiento o la prevención de enfermedades micobacterianas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos múltiples. La presente invención se refiere también a una combinación de (a) un derivado de quinolona sustituido de acuerdo con la presente invención y (b) uno u otros agentes antimicobacterianos adicionales.

**Antecedentes de la invención**

*Mycobacterium tuberculosis* es el agente causante de la tuberculosis (TB), una infección grave y potencialmente fatal con una distribución mundial. Las 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 por tuberculosis al año. En la última década, los casos de TB han aumentado un 20% en todo el mundo con la carga más alta en las comunidades más empobrecidas. Si se mantienen estas tendencias, la incidencia de TB aumentará un 41% en los próximos veinte años. Cincuenta años después de la introducción de una quimioterapia eficaz, la TB es, tras el SIDA, la principal causa infecciosa de mortalidad adulta en el mundo. Para complicar la epidemia de TB está el progreso creciente de cepas resistentes a múltiples fármacos, y a la simbiosis letal con el VIH. Las personas seropositivas para VIH e infectadas con TB tienen una probabilidad de desarrollar TB activa 30 veces mayor que las personas que son seronegativas para VIH y la TB es responsable de la muerte de una de cada tres personas con VIH/SIDA en todo el mundo

Todos los enfoques existentes para el tratamiento de la tuberculosis implican la combinación de múltiples agentes. Por ejemplo, el régimen recomendado por el Servicio de Salud Pública de los EE.UU. es una combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguido por isoniazida y rifampicina en solitario durante cuatro meses más. Estos fármacos se mantienen durante siete meses más en pacientes infectados con VIH. Para pacientes infectados con cepas resistentes a múltiples fármacos de *M. tuberculosis*, agentes como etambutol, estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ciprofloxacina y ofloxacina se añaden a las terapias de combinación. No existe un agente único que sea eficaz en el tratamiento clínico de la tuberculosis, ni ninguna combinación de agentes que ofrezca la posibilidad de terapia de menos de seis meses de duración.

Existe una alta necesidad médica de nuevos fármacos que mejoren el tratamiento actual permitiendo regímenes que faciliten el cumplimiento por el paciente y el proveedor. Regímenes más cortos y que requieran menor supervisión ofrecen la mejor manera de conseguirlo. La mayoría del beneficio del tratamiento llega en los 2 primeros meses, durante la fase intensiva, o bactericida, cuando se suministran conjuntamente cuatro fármacos; la carga bacteriana se reduce enormemente, y los pacientes se convierten en no infecciosos. Se requiere la fase de continuación de 4 a 6 meses, o esterilización, para eliminar los bacilos persistentes y reducir al mínimo el riesgo de recaída. Un potente fármaco de esterilización que abrevie el tratamiento a 2 meses o menos sería extremadamente beneficioso. También se necesitan fármacos que faciliten el cumplimiento al requerir una supervisión menos intensiva. Obviamente, un compuesto que reduzca tanto la duración total del tratamiento como la frecuencia de la administración del fármaco proporcionaría el máximo beneficio.

Una complicación de la epidemia de TB es la creciente incidencia de cepas resistentes a fármacos múltiples o MDR-TB. Hasta el 4% de los casos en todo el mundo se consideran MDR-TB, resistentes a los fármacos más eficaces del estándar de cuatro fármacos, isoniazida y rifampina. MDR-TB es letal cuando no se trata y puede no tratarse adecuadamente a través de la terapia estándar, con lo que el tratamiento requiere hasta 2 años de fármacos de "segunda línea". Estos fármacos son a menudo tóxicos, caros y marginalmente eficaces. En ausencia de una terapia eficaz, los pacientes de MDR-TB infecciosa siguen difundiendo la enfermedad, produciendo nuevas infecciones con cepas de MDR-TB. Existe una alta necesidad médica de fármacos que demuestren la actividad contra cepas resistentes y/o MDR.

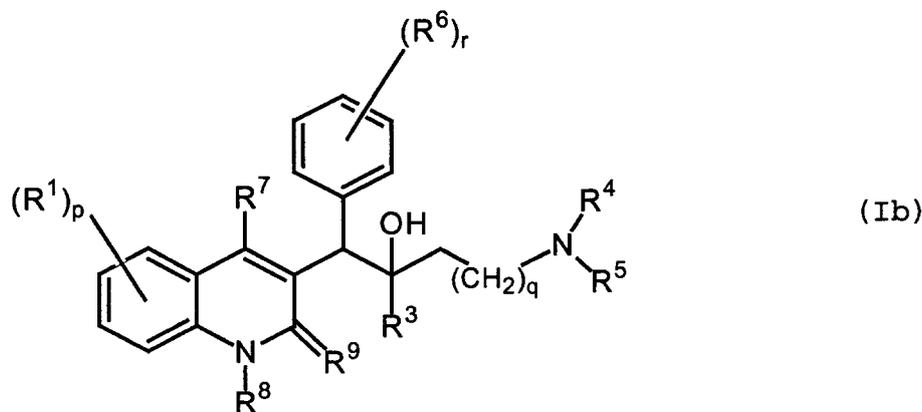
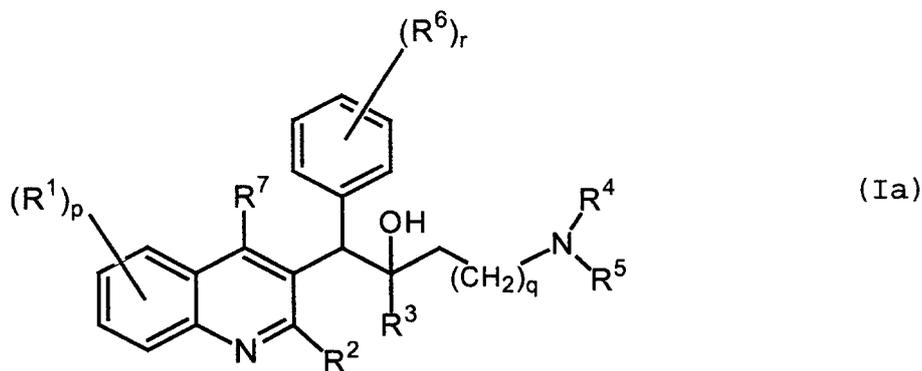
El término "resistente a fármacos" según se usa anteriormente o en lo sucesivo es un término bien comprendido por el experto en microbiología. Un *Mycobacterium* resistente a fármacos es un *Mycobacterium* que ya no es susceptible a al menos un fármaco eficaz anteriormente; que ha desarrollado la capacidad de resistir el ataque de antibióticos de al menos un fármaco anteriormente eficaz. Una cepa resistente a fármacos puede transmitir a su progenie esa capacidad de resistencia. Dicha resistencia puede deberse a mutaciones genéticas aleatorias en la célula bacteriana que alteran su sensibilidad a un solo fármaco o a fármacos diferentes. La tuberculosis MDR es una forma específica de tuberculosis resistente a fármacos debida a una bacteria resistente a al menos isoniazida y rifampicina (con o sin resistencia a otros fármacos), que son en la actualidad los dos fármacos anti-TB más potentes. De este modo, siempre que se use anteriormente o en lo sucesivo "resistente a fármacos" incluye resistente a fármacos múltiples.

Inesperadamente, se ha encontrado ahora que los derivados de quinolona sustituidos de la presente invención son muy útiles para inhibir el crecimiento de *Mycobacteria* resistentes a fármacos, en particular resistentes a fármacos

múltiples, y por tanto útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por *Mycobacteria* resistentes a fármacos, en particular resistentes a fármacos múltiples, en particular aquellas enfermedades causadas por *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. leprae* y *M. marinum* patógenas resistentes a fármacos, en particular resistentes a fármacos múltiples, más en particular *Mycobacterium tuberculosis*.

Los derivados de quinolina sustituidos relativos a la presente invención ya se desvelaron en el documento WO 2004/011436. Dicho documento desvela la propiedad antimicobacteriana de los derivados de quinolina sustituidos frente a cepas de *Mycobacterium* sensibles y susceptibles pero guarda silencio sobre su actividad frente a *Mycobacteria* resistentes a fármacos, en particular resistentes a fármacos múltiples.

De este modo, la presente invención se refiere al uso de un derivado de quinolina sustituido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero de sangre caliente infectado con una cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos en la que el derivado de quinolina sustituido es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib)

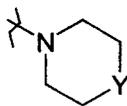


una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo, en la que:

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

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

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



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

## ES 2 306 146 T3

R<sup>3</sup> es alquilo, Ar, Ar-alquilo Het o Het-alquilo;

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

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; o

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado entre el grupo de pirrolidinilo, 2*H*-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, opcionalmente sustituidos con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxi, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxi, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloxialquilo alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo; o

20 dos radicales R<sup>6</sup> vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de la Fórmula -CH=CH-CH=CH-;

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

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

30 R<sup>9</sup> es oxo; o

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> forman conjuntamente el radical =N-CH=CH-;

35 alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, alquiloxi u oxo;

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

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

halo es un sustituyente seleccionado entre el grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo; y

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

55 Más en particular, la presente invención se refiere al uso de un derivado de quinolina sustituido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos en el que el derivado de quinolina sustituido es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib).

60 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia) y (Ib) están interrelacionados en que, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ib), con R<sup>9</sup> igual a oxo es el equivalente tautomérico de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia) con R<sup>2</sup> igual a hidroxi (tautomería cetoenólica).

65 En el marco de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, alquiloxi u oxo. Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo o ciclohexilmetilo.

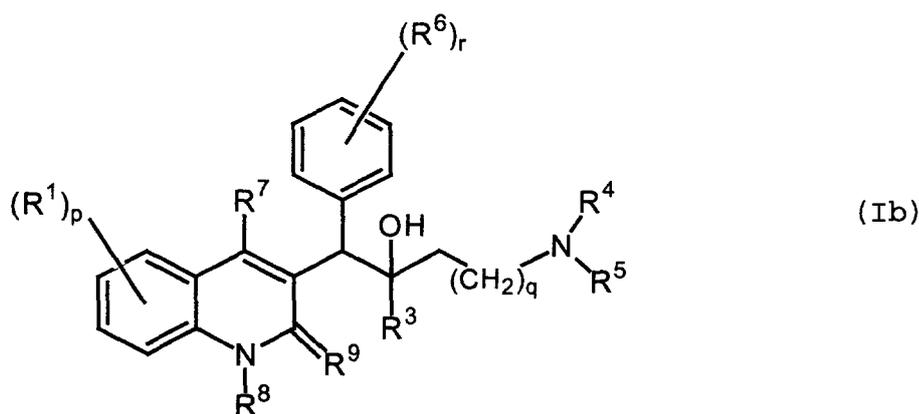
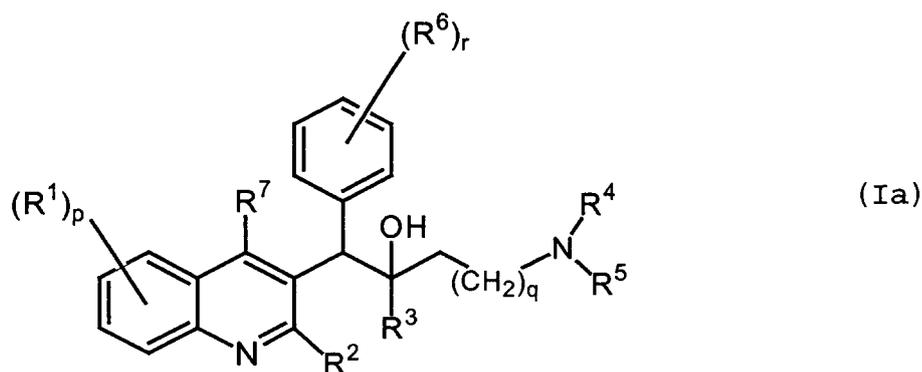
## ES 2 306 146 T3

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

En el marco de esta solicitud, Het es un heterociclo monocíclico seleccionado entre el grupo de N-fenoxipiperidino, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado entre el grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, 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 entre el grupo de halo, hidroxilo, alquilo o alquiloxi. Preferiblemente, Het es tienilo.

En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado entre el grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo y haloalquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos halo. Preferiblemente, halo es bromo, fluoro o cloro y preferiblemente, haloalquilo es trifluorometilo. Cuando alquilo se sustituye con más de un átomo halo, cada átomo halo puede ser el mismo o diferente.

Preferiblemente, la invención se refiere al uso según se define anteriormente de compuestos de la Fórmula (Ia) o (Ib)



una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, una forma tautomérica de los mismos o una forma de N-óxido de los mismos, en la que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

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



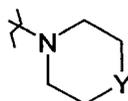
## ES 2 306 146 T3

La invención se refiere también al uso según se define anteriormente de compuestos de la Fórmula (Ia) o (Ib) en las que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloxialquilo alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

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

R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiltio, mono o di(alquil)amino o un radical de fórmula



en el que Y es CH<sub>2</sub>, O, S, NH o N-alquilo;

R<sup>3</sup> es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;

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

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado entre el grupo de pirrolidinilo, 2*H*-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, opcionalmente sustituidos con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

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

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, Ar o Het;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>9</sup> es oxo; o

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> forman conjuntamente el radical =N-CH=CH-;

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

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

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado entre el grupo de N-fenoxipiperidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado entre el grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, 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 entre el grupo de halo, hidroxilo, alquilo o alquiloxi;

halo es un sustituyente seleccionado entre el grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo; y

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

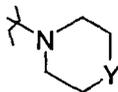
## ES 2 306 146 T3

La invención se refiere también al uso según se define anteriormente de compuestos de la Fórmula (Ia) o (Ib) en las que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo, ciano, Ar, Het, alquilo, y alquiloxi;

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

R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, alquiloalquiloxi, alquiltio o un radical de fórmula



en el que Y es O;

R<sup>3</sup> es alquilo, Ar, Ar-alquilo o Het;

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

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado entre el grupo de pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituidos con alquilo y pirimidinilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, halo o alquilo; o

dos radicales R<sup>6</sup> vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de la Fórmula -CH=CH-CH=CH-;

r es un número entero igual a 1; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>9</sup> es oxo; o

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> forman conjuntamente el radical =N-CH=CH-.

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

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

Het es un heterociclo monocíclico seleccionado entre el grupo de N-fenoxipiperidinilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo; o un heterociclo bicíclico seleccionado entre el grupo de 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 alquilo sustituyentes; y

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

Para compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib), preferiblemente, R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo, Ar, alquilo o alquiloxi. Más preferiblemente, R<sup>1</sup> es halo. Lo más preferiblemente, R<sup>1</sup> es bromo.

Preferiblemente, p es igual a 1.

Preferiblemente, R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquiloxi o alquiltio. Más preferiblemente, R<sup>2</sup> es alquiloxi, en particular alquiloxi C<sub>1-4</sub>. Lo más preferiblemente, R<sup>2</sup> es metiloxi.

Alquilo C<sub>1-4</sub> es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo y similares.

## ES 2 306 146 T3

Preferiblemente, R<sup>3</sup> es naftilo, fenilo o tienilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, siendo preferiblemente ese sustituyente un halo o haloalquilo, siendo lo más preferiblemente un halo. Más preferiblemente, R<sup>3</sup> es naftilo o fenilo, cada uno sustituido opcionalmente con halo, preferiblemente 3-fluoro. Más preferiblemente todavía, R<sup>3</sup> es naftilo o fenilo. Lo más preferiblemente, R<sup>3</sup> es naftilo.

5

Preferiblemente, q es igual a cero, 1 ó 2. Más preferiblemente, q es igual a 1.

Preferiblemente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, en particular hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, más en particular alquilo C<sub>1-4</sub>, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, lo más preferiblemente metilo. Alquilo C<sub>1-4</sub> es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-metil-etilo y similares.

10

Preferiblemente R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado entre el grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituidos con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxilo, alquiltio, alquiloalquilo o alquiltioalquilo, preferiblemente sustituidos con alquilo, lo más preferiblemente sustituidos con metilo o etilo.

15

Preferiblemente, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo o halo. Lo más preferiblemente, R<sup>6</sup> es hidrógeno. Preferiblemente r es 0, 1 ó 2.

20

Preferiblemente, R<sup>7</sup> es hidrógeno o metilo, más preferiblemente hidrógeno.

Para compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ib) sólo, preferiblemente, R<sup>8</sup> es alquilo, preferiblemente metilo y R<sup>9</sup> es oxígeno.

25

Un grupo interesante de compuestos es el de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas esteroquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos o las formas de *N*-óxidos de los mismos.

30

Un grupo interesante de compuestos es el de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (Ia), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas esteroquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos o las formas de *N*-óxidos de los mismos, en que R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo, Ar, alquilo o alquiloxilo, p = 1, R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquiloxilo o alquiltio, R<sup>3</sup> es naftilo, fenilo o tienilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo de halo y haloalquilo, q = 0, 1, 2 ó 3, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado entre el grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo o halo, r es igual a 0 ó 1 y R<sup>7</sup> es hidrógeno.

35

Preferiblemente, el compuesto es:

40

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol correspondiente a 6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol;

45

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;

50

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-fluoro-fenil)-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-p-tolil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-metilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;

55

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluoro-fenil)-1-fenil-butan-2-ol; y

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenil-butan-2-ol;

60

una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma esteroquímicamente isomérica de los mismos, una forma tautomérica de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

Más preferiblemente todavía, el compuesto es

65

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluoro-fenil)-1-fenil-butan-2-ol;

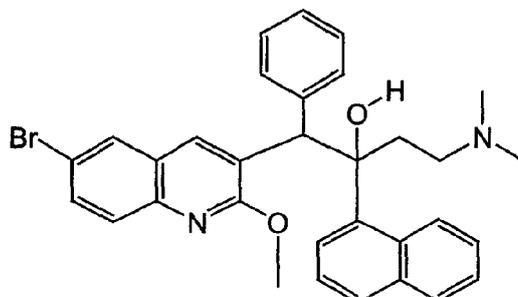
1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenil-butan-2-ol;

## ES 2 306 146 T3

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol correspondiente a 6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol;

una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma esteroquímicamente isomérica de los mismos, una forma tautomérica de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

Un nombre químico alternativo para 1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol es 6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol. Dicho compuesto puede representarse también del modo siguiente:



Lo más preferiblemente, el compuesto es uno de los siguientes:

6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma esteroquímicamente isomérica del mismo, una forma tautomérica del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo; o

6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo; o

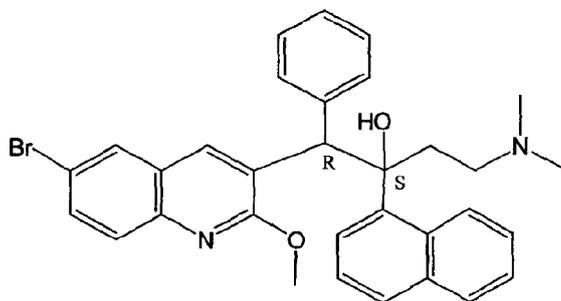
6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo; o

6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, o una forma de *N*-óxido del mismo; o

( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, es decir, compuesto 12, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo; o

( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, es decir, compuesto 12.

De este modo, lo más preferiblemente, el compuesto es ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol que corresponde a (1R,2S)-1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol. Dicho compuesto puede representarse también del modo siguiente:



Las sales de adición farmacéuticamente aceptables se definen para comprender las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) son capaces de formar. Dichas sales de adición de ácidos pueden obtenerse por tratamiento de la forma básica de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) con ácidos apropiados, por ejemplo, ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido halhídrico, 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-toluensulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

## ES 2 306 146 T3

Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) que contienen protones ácidos pueden convertirse también en sus formas de sales de adición básicas no tóxicas terapéuticamente activas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo, arginina y lisina.

Inversamente, dichas formas de sales de adición de ácidos o básicas pueden convertirse en las formas libres por tratamiento con una base o ácido apropiados.

El término sal de adición según se usa en el marco de esta solicitud también comprende los solvatos que los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

El término "formas esteroquímicamente isoméricas" según se usa en la presente memoria descriptiva define todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) pueden poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de compuestos denota la mezcla de todas las formas esteroquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Las formas esteroquímicamente isoméricas de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) están destinadas obviamente a ser abarcadas en el ámbito de esta invención.

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

Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) y algunos de los compuestos intermedios tienen invariablemente al menos dos centros estereogénicos en su estructura que pueden llevar a al menos 4 estructuras esteroquímicamente diferentes.

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

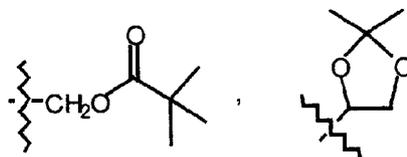
Se entiende que las formas de *N*-óxidos de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) comprenden aquellos compuestos de cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciario se oxidan en el denominado *N*-óxido.

Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) según se preparan en los procesos descritos más adelante pueden sintetizarse en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) pueden convertirse en las correspondientes formas de sales diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccional y los enantiómeros se liberan de las mismas por álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib) implica cromatografía líquida que usa una fase estacionaria quiral. Dichas formas esteroquímicamente isoméricas puras pueden obtenerse también de las formas esteroquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

La invención también comprende compuestos derivados (habitualmente llamados "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 habitualmente (pero no siempre) de menor potencia en el receptor diana que los compuestos a los que se degradan. Los profármacos son útiles en particular cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen su administración difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser sólo débilmente soluble, puede transportarse débilmente a través del epitelio de la mucosa o puede tener una semivida en plasma indeseablemente breve. Puede encontrarse una exposición adicional sobre profármacos en Stella, V. J. y col., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176, y Drugs, 1985, 29, pp. 455-473.

## ES 2 306 146 T3

Las formas de profármacos de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención serán generalmente compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (Ia) y (Ib), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas esteroquímicamente isoméricas de los mismos, las formas tautoméricas de los mismos y las formas de *N*-óxidos de los mismos, que tienen un grupo ácido que está esterificado o amidado. En dichos grupos ácidos se incluyen grupos de la fórmula  $-\text{COOR}^x$ , en la que  $\text{R}^x$  es un alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:



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

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

Una forma de realización interesante de la presente invención es el uso de un derivado de quinolina sustituido de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib), en particular  $(\alpha\text{S},\beta\text{R})$ -6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos según se define anteriormente en el que la cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos es una cepa de *M. tuberculosis* resistente a fármacos.

Una forma de realización interesante adicional de la presente invención es el uso de un derivado de quinolina sustituido de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib), en particular  $(\alpha\text{S},\beta\text{R})$ -6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano infectado con una cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos, en particular una cepa de *M. tuberculosis* resistente a fármacos.

Una forma de realización interesante más de la presente invención es el uso de un derivado de quinolina sustituido de acuerdo con la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ib), en particular  $(\alpha\text{S},\beta\text{R})$ -6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos múltiples, en particular una cepa de *M. tuberculosis* resistente a fármacos múltiples, en particular para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero, incluido un ser humano, infectado con una cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos múltiples, en particular una cepa de *M. tuberculosis* resistente a fármacos múltiples.

Como ya se ha señalado anteriormente, los compuestos de la Fórmula (Ia) y (Ib) pueden usarse para tratar enfermedades micobacterianas resistentes a fármacos que incluyen enfermedades micobacterianas resistentes a fármacos. La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto en particular de la Fórmula (Ia) o (Ib) usado, la dolencia en particular que se está tratando, la gravedad de la dolencia que se está tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente en particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dado el hecho de que los compuestos de la Fórmula (Ia) y (Ib) son activos frente a cepas resistentes a fármacos incluyendo *Mycobacteria* resistentes a fármacos múltiples, los presentes compuestos pueden combinarse con otros agentes antimicobacterianos con el fin de combatir con eficacia las enfermedades micobacterianas.

Por tanto, la presente invención se refiere también a una combinación de (a) un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib), en particular  $(\alpha\text{S},\beta\text{R})$ -6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) uno u otros u otros agentes antimicobacterianos adicionales.

La presente invención se refiere también a una combinación de (a) un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib), en particular  $(\alpha\text{S},\beta\text{R})$ -6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (b) uno u otros agentes antimicobacterianos adicionales para su uso como una medicina.

También está comprendida en la presente invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib), en particular  $(\alpha\text{S},\beta\text{R})$ -6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) uno o más agentes antimicobacterianos adicionales.

## ES 2 306 146 T3

La presente invención se refiere también al uso de una combinación o composición farmacéutica según se define anteriormente para el tratamiento de una infección con una cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos, en particular una cepa de *M. tuberculosis* resistente a fármacos. La combinación o composición farmacéutica definida anteriormente puede usarse también para tratar una infección con una cepa micobacteriana susceptible, en particular una cepa de *M. tuberculosis* susceptible.

En la combinación o composición farmacéutica definida anteriormente, el compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) es preferiblemente un compuesto de la Fórmula (Ia).

Los otros agentes micobacterianos que pueden combinarse con los compuestos de la Fórmula (Ia) o (Ib) son, por ejemplo, rifampicina (=rifampina); isoniazida; pirazinamida; amikacina; etionamida; moxifloxacina; etambutol; estreptomina; ácido para-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas como, por ejemplo, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrólidos como, por ejemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina.

Preferiblemente, los presentes compuestos de la Fórmula (Ia) o (Ib), en particular ( $\alpha S, \beta R$ )-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, se combinan con rifapentina y moxifloxacina.

Otra combinación interesante de acuerdo con la presente invención es una combinación de (a) un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib), en particular ( $\alpha S, \beta R$ )-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) uno o más agentes antimicobacterianos adicionales en la que dichos uno o más agentes antimicobacterianos adicionales comprenden pirazinamida. De este modo, la presente invención se refiere también a una combinación de un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib), en particular ( $\alpha S, \beta R$ )-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, y pirazinamida y opcionalmente uno o más agentes antimicobacterianos adicionales. Ejemplos de dichas combinaciones son la combinación de ( $\alpha S, \beta R$ )-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, y pirazinamida; la combinación de ( $\alpha S, \beta R$ )-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, pirazinamida y rifapentina; la combinación de ( $\alpha S, \beta R$ )-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, pirazinamida e isoniazida; la combinación de ( $\alpha S, \beta R$ )-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, pirazinamida y moxifloxacina; la combinación de ( $\alpha S, \beta R$ )-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, pirazinamida y rifampina. Se ha encontrado que un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib), en particular ( $\alpha S, \beta R$ )-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, y pirazinamida actúan sinérgicamente.

También son combinaciones interesantes las combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib), según se describe en las Tablas 11 y 12.

También se comprende por la presente invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de los ingredientes activos enumerados en las combinaciones anteriores.

La presente composición farmacéutica puede tener varias formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de los compuestos particulares, opcionalmente en forma de sal de adición, como ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo puede que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración oralmente o por inyección parenteral. por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de dosificación unitaria oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, soluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones de forma sólida que están destinadas a convertirse, inmediatamente antes del uso, en preparaciones de forma líquida.

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

La proporción peso-peso del compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) y (b) el resto de agentes antimicobacterianos cuando se suministran en forma de combinación puede ser determinada por el experto en la materia. Dicha proporción y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto en particular de la Fórmula (Ia) o (Ib) y del otro u otros agentes antimicobacterianos usados, la dolencia en particular que se está tratando, la gravedad de la dolencia que se está tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente en particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula (Ia) o (Ib) y el uno o más agentes antimicobacterianos adicionales pueden combinarse en una sola preparación o pueden formularse preparaciones separadas de manera que puedan administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente. De este modo, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib), y (b) uno o más agentes antimicobacterianos adicionales, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades micobacterianas.

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos. La dosificación diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará, naturalmente, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana indicada. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios cuando el compuesto de acuerdo con la invención se administre a una dosificación diaria que no supera 1 gramo, por ejemplo, en el intervalo de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

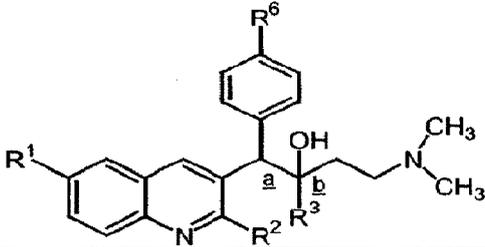
Los compuestos de la Fórmula (Ia) y (Ib) y su preparación se describen en el documento WO 2004/011436.

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

En el caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisoméricas, pueden separarse adicionalmente de manera que las primeras fracciones respectivas aisladas se designan como "A1" y "B1" y las segundas como "A2" y "B2", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real.

Las siguientes Tablas enumeran los compuestos de la Fórmula (Ia) y (Ib), que pueden prepararse todos de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 2004/011436.

TABLA 1

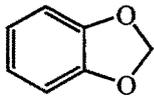
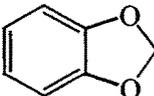
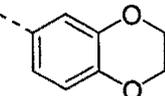
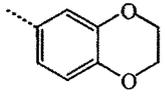
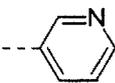
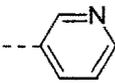


Nº comp.	Nº ejem.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
1	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A1); 194°C
2	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A2); 191°C
3	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 200°C
4	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 190°C
16	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-clorofenilo	H	(A); 200°C
17	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-clorofenilo	H	(B); 190°C
20	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-tienilo	H	(A); 96°C

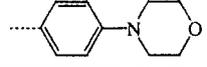
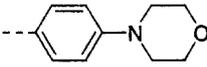
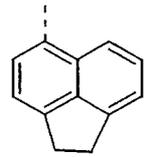
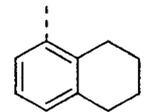
ES 2 306 146 T3

N° comp.	N° ejem.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
21	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-tienilo	H	(B); 176°C
22	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 148°C
23	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 165°C
24	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-tienilo	H	(A); 162°C
25	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-tienilo	H	(B); 160°C
26	B1	fenilo	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 174°C
27	B1	fenilo	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 192°C
28	B1	F	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 190°C
29	B1	F	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 166°C
30	B1	Cl	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 170°C
31	B1	Cl	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 181°C
32	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 208°C
33	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 196°C
34	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 165°C
35	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 165°C
36	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	Cl	(A); 197°C
37	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	Cl	(B); 221°C
38	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 198°C
39	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 207°C
108	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A1); 160°C
109	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A2); 156°C
40	B1	H	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 152°C
41	B1	H	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 160°C
42	B1	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(A); 140°C
43	B1	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(B); 120°C
59	B1	Br	OH	fenilo	H	(A); >260°C
60	B1	Br	OH	fenilo	H	(B); 215°C
5	B2	Br	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	fenilo	H	(A); 162°C
6	B2	Br	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	fenilo	H	(B); 74°C
7	B3	Br	H	fenilo	H	(A); 98°C
8	B3	Br	H	fenilo	H	(B); 180°C
12	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A1); 118°C; $\alpha$ =R, $\beta$ =S; [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =-166,98 (c=0,505 g/100 ml en DMF)
13	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A2); 120°C; $\alpha$ =S, $\beta$ =R; [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =-167,60 (c=0,472 g/100 ml en DMF)

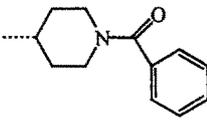
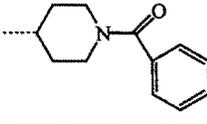
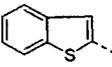
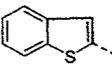
ES 2 306 146 T3

Nº comp.	Nº ejem.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
14	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 210°C
15	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 244°C
45	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftilo	H	(A); 262°C
46	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftilo	H	(B); 162°C
67	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(A); 60°C
68	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(B); 208°C
110	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(A1); 167°C
111	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(A2); aceite
69	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-fluorofenilo	H	(A); aceite
70	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-fluorofenilo	H	(B); aceite
71	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	(A); 174°C
72	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	(B); 178°C
73	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	Cl	(B); 174°C
74	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	Cl	(A); 110°C
75	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 196°C
76	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 130°C
77	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 202°C
78	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 202°C
79	B1	Br		1-naftilo	H	(A); >250°C
80	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-cianofenilo	H	(A); 224°C
81	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	4-cianofenilo	H	(B); 232°C
82	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 202°C
83	B1	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 198°C
84	B1	fenilo	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 248°C
85	B1	fenilo	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 214°C
86	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 184°C
87	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 186°C

ES 2 306 146 T3

N° comp.	N° ejem.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
88	B1	Br	SCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 240°C
89	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 236°C
90	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 206°C
91	B1	H	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 178°C
92	B1	H	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 160°C
93	B1	H	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 178°C
94	B1	H	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 182°C
95	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-feniletilo	H	(A); 178°C
96	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	2-feniletilo	H	(B); 146°C
97	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 168°C
98	B1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 154°C
113	B14	Br	OCH <sub>3</sub>	2,3-difluorofenilo	H	(A); 128°C
114	B14	Br	OCH <sub>3</sub>	2,3-difluorofenilo	H	(B); 213°C
115	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(A); 192°C
116	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(B); 224°C
117	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(A1); 161°C
118	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(A2); 158°C
119	B7	Cl	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(A); 212°C
120	B7	Cl	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 236°C
122	B7	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 227°C
127	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	5-bromo-2-naftilo	H	(A); 226°C
130	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	5-bromo-2-naftilo	H	(B); 220°C
131	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 206°C
134	B9	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 172°C
135	B9	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 182°C
143	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	3-bromo-1-naftilo	H	(A); 234°C
150	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	3-bromo-1-naftilo	H	(B); 212°C
159	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(A1); 208°C
160	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,5-difluorofenilo	H	(A2); 167°C

ES 2 306 146 T3

Nº comp.	Nº ejem.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
162	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	6-metoxi-2-naftilo	H	(A); 206°C
163	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	6-metoxi-2-naftilo	H	(B); 206°C
164	B9	Br		3-fluorofenilo	H	(A); 118°C
165	B9	Br		3-fluorofenilo	H	(B); aceite
167	B8	Br	OCH <sub>3</sub>	2,6-difluorofenilo	H	(B); 180°C
174	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 159°C
175	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 196°C
176	B7	Br		1-naftilo	H	(A); aceite
179	B9	CN	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 213°C
180	B9	CN	OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 163°C
181	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	4-fluorofenilo	H	(A); 198°C
182	B9	Br	OCH <sub>3</sub>	4-fluorofenilo	H	(B); 238°C
183	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	3-trifluoro- metilfenilo	H	(A); 170°C
188	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1,4-pirimidin-2-ilo	H	(A); 110°C
189	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	1,4-pirimidin-2-ilo	H	(B); 145°C
195	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,4-difluorofenilo	H	(A); 250°C
196	B15	Br	OCH <sub>3</sub>	3,4-difluorofenilo	H	(B); 184°C
201	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(A); 214°C
202	B1	Br	OCH <sub>3</sub>		H	(B); 246°C
203	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 225°C
204	B9		OCH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 216°C
205	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	F	(A); 213°C

ES 2 306 146 T3

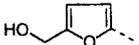
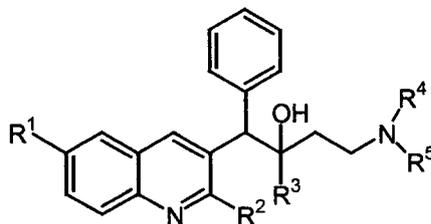
N° comp.	N° ejem.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
206	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	F	(B); 213°C
207	B15	F	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(A); 232°C
208	B15	F	OCH <sub>3</sub>	3,5-difluorofenilo	H	(B); 188°C
212	B7		OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	H	(B); 220°C

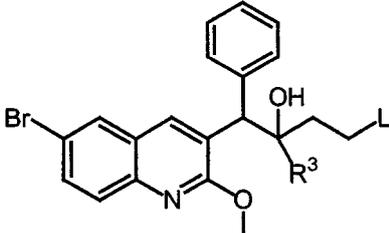
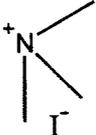
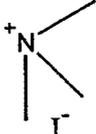
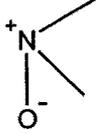
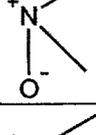
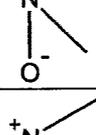
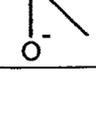
TABLA 2



N° comp.	N° ejem.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos (sal/puntos de fusión) y estereoquímica
18	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	etanodioato (2:3); (A); 230°C
19	B1	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	etanodioato (2:3), (B); 150°C
44	B4	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	H	(A); 190°C
9	B4	Br	OCH <sub>3</sub>	fenilo	H	H	(B); 204°C
141	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(A); 188°C
142	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	2-naftilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(B); 202°C
230	B12	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	bencilo	/aceite
147	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(A); 168°C
148	B7	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(B); 212°C
56	B13	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	H	(A); 204°C
214	B13	Br	OCH <sub>3</sub>	1-naftilo	CH <sub>3</sub>	H	(B); 225°C

ES 2 306 146 T3

TABLA 3

				
Nº comp.	Nº ejem.	R <sup>3</sup>	L	Estereoquímica y puntos de fusión
47	B1	fenilo	1-piperidinilo	(A); 190°C
48	B1	fenilo	1-piperidinilo	(B); 210°C
128	B1	2-naftilo	1-piperidinilo	(A); 254°C
129	B1	2-naftilo	1-piperidinilo	(B); 212°C
49	B1	fenilo	1-imidazolilo	(A); 216°C
50	B1	fenilo	1-imidazolilo	(B); 230°C
51	B1	fenilo	1-(4-metilo)piperazinilo	(A); 150°C
52	B1	fenilo	1-(4-metilo)piperazinilo	(B); 230°C
53	B1	fenilo	1-(1,2,4-triazolilo)	(A); 180°C
54	B1	fenilo	1-(1,2,4-triazolilo)	(B); 142°C
55	B1	fenilo	tiomorfolinilo	(A); aceite
57	B5	fenilo		(A); 244°C
10	B5	fenilo		(B); 198°C
58	B6	fenilo		(A); 208°C
11	B6	fenilo		(B); 208°C
99	B11	1-naftilo		(A1); 218°C
100	B6	1-naftilo		(A2); 218°C
101	B6	1-naftilo		(B); 175°C

ES 2 306 146 T3

Nº comp.	Nº ejem.	R <sup>3</sup>	L	Estereoquímica y puntos de fusión
102	B5	1-naftilo		(A2); 210°C
103	B5	1-naftilo		(B); >250°C
121	B5	1-naftilo		(A1); 210°C
123	B1	fenilo	morfolinilo	(A); 226°C
124	B1	fenilo	morfolinilo	(B); 210°C
136	B7	2-naftilo	4-metilopirazinilo	(A); 188°C
137	B7	2-naftilo	4-metilopirazinilo	(B); 232°C
139	B7	2-naftilo	morfolinilo	(A); 258°C
140	B7	2-naftilo	morfolinilo	(B); 214°C
144	B7	2-naftilo	pirrolidinilo	(A); 238°C
145	B7	1-naftilo	1-piperidinilo	(A); 212°C
146	B7	1-naftilo	1-piperidinilo	(B); 220°C
149	B7	1-naftilo	4-metilopirazinilo	(B); 232°C
151	B7	3-bromo-1-naftilo	4-metilopiperazinilo	(A); 178°C
152	B7	3-bromo-1-naftilo	4-metilopiperazinilo	(B); 226°C
153	B7	6-bromo-2-naftilo	4-metilopiperazinilo	(A); 208°C
154	B7	6-bromo-2-naftilo	4-metilopiperazinilo	(B); 254°C
155	B7	6-bromo-2-naftilo	1-piperidinilo	(A); 224°C
156	B7	1-naftilo	4-metilopiperazinilo	(A); 200°C
157	B7	6-bromo-2-naftilo	1-pirrolidinilo	(B); 220°C
158	B7	1-naftilo	morfolinilo	(B); 272°C
166	B7	6-bromo-2-naftilo	1-piperidinilo	(B); 218°C
170	B7	2-naftilo	1-pirrolidinilo	(A); 238°C
171	B7	2-naftilo	1-pirrolidinilo	(B); 218°C
172	B7	1-naftilo	1,2,4-triazol-1-ilo	142°C
173	B7	1-naftilo	1,2-imidazol-1-ilo	(A); 222°C
177	B7	6-bromo-2-naftilo	morfolinilo	(A); 242°C

ES 2 306 146 T3

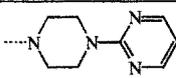
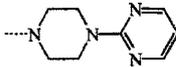
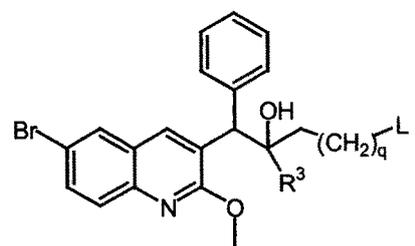
N° comp.	N° ejem.	R <sup>3</sup>	L	Estereoquímica y puntos de fusión
178	B7	6-bromo-2-naftilo	morfolinilo	(B); 246°C
187	B7	1-naftilo	1,2-imidazol-1-ilo	(B); 236°C
200	B7	2-naftilo		(A); 254°C
209	B7	2-naftilo		(B); 198°C

TABLA 4

					
N° comp.	N° ejem.	R <sup>3</sup>	Q	L	Estereoquímica y puntos de fusión
61	B1	fenilo	0	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 220°C
62	B1	fenilo	0	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 194°C
63	B1	fenilo	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 150°C
64	B1	fenilo	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 220°C
125	B7	2-naftilo	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 229°C
126	B7	2-naftilo	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 214°C
65	B1	fenilo	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 130°C
66	B1	fenilo	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 170°C
132	B7	2-naftilo	2	pirrolidinilo	(A); 227°C
133	B7	2-naftilo	2	pirrolidinilo	(B); 222°C
161	B7	2-naftilo	2	morfolinilo	(B); 234°C
186	B7	1-naftilo	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 187°C
190	B7	2-naftilo	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 170°C
191	B7	2-naftilo	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 145°C
192	B7	2-naftilo	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 90°C
193	B7	2-naftilo	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(B); 202°C
194	B7	1-naftilo	2	pirrolidinilo	(B); 206°C
197	B7	1-naftilo	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 160°C
198	B7	2-naftilo	2	morfolinilo	(A); 215°C
199	B7	1-naftilo	2	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(A); 185°C

ES 2 306 146 T3

N° comp.	N° ejem.	R <sup>3</sup>	Q	L	Estereoquímica y puntos de fusión
210	B7	1-naftilo	2	morfolinilo	(B); 222°C
211	B7	1-naftilo	2	morfolinilo	(A); 184°C

TABLA 5

N° comp.	N° ejem.	R <sup>3</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
104	B1	fenilo	-CH=CH-N=		(A); 170°C
105	B1	fenilo	-CH=CH-N=		(B); 150°C
106	B1	fenilo	CH <sub>3</sub>	=O	(A); 224°C
107	B1	fenilo	CH <sub>3</sub>	=O	(B); 180°C
138	B7	1-naftilo	H	=O	(A1); >260°C

TABLA 6

N° comp.	N° ejem.	R <sup>1</sup>				R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
		a	b	c	d			
215	B9	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	3-fluorofenilo	H	(A); 197°C
216	B9	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	3-fluorofenilo	H	(B); 158°C
217	B7	H	H	Br	H	1-naftilo	H	(A); 212°C
218	B7	H	H	Br	H	1-naftilo	H	(B); 172°C
219	B9	H	Br	H	CH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(A); 220°C
220	B9	H	Br	H	CH <sub>3</sub>	3-fluorofenilo	H	(B); 179°C

N° comp.	N° ejem.	R <sup>1</sup>				R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Estereoquímica y puntos de fusión
		Br	H	H	H			
221	B7	Br	H	H	H	1-naftilo	H	(A); 110°C
224	B7	Br	H	H	H	1-naftilo	H	/205°C
222	B7	H	Br	H	H	1-naftilo		(A); 155°C
223	B7	H	Br	H	H	1-naftilo		(B); 205°C
225	B7	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	1-naftilo	H	(A); 238°C
226	B7	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	1-naftilo	H	(B); 208°C
227	B15	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	3,5-difluorofenilo	H	(A); 195°C
228	B15	H	Br	CH <sub>3</sub>	H	3,5-difluorofenilo	H	(B); 218°C
229	B7	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1-naftilo	H	(A); 238°C

### Ejemplos farmacológicos

#### Método *in vitro* para ensayar compuestos frente a cepas micobacterianas resistentes

La actividad *in vitro* se ha evaluado mediante la determinación de la concentración inhibidora mínima (CIM: CIM será la menor concentración de fármaco que inhibe más del 99% del crecimiento bacteriano en medio de control sin antibiótico) en medio sólido.

Para el ensayo *in vitro* se usó el medio siguiente: medio 7H11 enriquecido con ácido Oleico Albúmina Dextrosa Catalasa (OADC) al 10%.

Como inóculo se usó: dos diluciones de caldo de cultivo 7H9 enriquecido con OADC al 10% de 3 a 14 días de antigüedad dependiendo de la especie micobacteriana (inóculos finales = aproximadamente 10<sup>2</sup> y 10<sup>4</sup> ufc (unidades formadoras de colonias)).

Las incubaciones se realizaron a 30°C o 37°C durante 3 a 42 días dependiendo de la especie micobacteriana.

Las Tablas 7 y 8 enumeran las CIM (mg/L) frente a diferentes aislados clínicos de cepas de *Mycobacterium* resistentes. Las Tablas 9 y 10 enumeran las CIM (mg/L) frente a diferentes aislados clínicos de cepas de *Mycobacterium* resistentes a fluoroquinolonas. En las Tablas se incluyen también rifampina y ofloxacina como referencia.

TABLA 7

Cepas	Rifampina	Compuesto 12	Compuesto 109	Compuesto 2
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida bajo nivel	0,5	0,06	0,12	0,25
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida alto nivel	0,5	≤ 0,01	0,03	≤ 0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampina	>256	0,06	0,12	0,06

# ES 2 306 146 T3

## TABLA 8

Cepas	Rifampina	Compuesto 12
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida alto nivel	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida alto nivel	0,5	0,06
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida alto nivel	0,12	0,03
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida alto nivel	≤ 0,06	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniazida alto nivel y resistente a estreptomycinina	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampina	256	0,03
<i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampina	16	0,03
<i>M. tuberculosis</i> resistente a rifampina	256	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a estreptomycinina	0,5	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a etambutol	0,25	0,01
<i>M. tuberculosis</i> resistente a pirazinamida	0,5	0,03

## TABLA 9

Cepas	Rifampina	Compuesto 12	Ofloxacina
<i>M. tuberculosis</i>	1	0,06	8 (Ala83ValSer84Pro)*
<i>M. tuberculosis</i>	2	0,12	32 (Asp87Gly)*
<i>M. avium</i>	16	0,007	128 (Ala83Val)*

\* Las indicaciones entre paréntesis indican las mutaciones en la proteína responsable de la resistencia a ofloxacina.

## TABLA 10

Cepas	Rifampina	Compuesto 12	Ofloxacina
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	8 (Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	32 (Ala 83 Val y Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	64	0,01	32 (Ala83Val y Asp87Gly)*
<i>M. smegmatis</i>	128	0,007	2 (Ala83Val)*
<i>M. smegmatis</i>	ND	0,003	32 (Asp87Gly)*
<i>M. fortuitum</i>	128	0,01	1
<i>M. fortuitum</i>	128	0,007	1 (Ser84Pro)*
<i>M. fortuitum</i>	>64	0,01	1,5 (Asp87Gly)*

\* Las indicaciones entre paréntesis indican las mutaciones en la proteína responsable de la resistencia a ofloxacina.

## ES 2 306 146 T3

A partir de estos resultados puede concluirse que los presentes compuestos son altamente activos frente a cepas de *Mycobacterium* resistentes a fármacos. No existe evidencia de resistencia cruzada con fármacos antituberculosis: isoniazida, rifampina, estreptomycin, etambutol y pirazinamida. De la misma manera, no existe evidencia de resistencia cruzada con fluoroquinolonas.

El compuesto 12 también se ensayó frente a 2 cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos múltiples, es decir, una cepa resistente a isoniazida 10 mg/L y rifampina y una cepa resistente a isoniazida 0,2 mg/L y rifampina. La CIM obtenida para el compuesto 12 para ambas cepas es 0,03 mg/L.

### *Método in vivo para ensayar combinaciones frente a ratones infectados con M. tuberculosis*

Se infectaron ratones hembra Old Swiss de cuatro semanas por vía intravenosa con  $5 \times 10^6$  UFC de *M. tuberculosis* cepa H37Rv. En los D1 y D14 después de la infección, se sacrificaron diez ratones para determinar los valores de base del peso del bazo y recuentos UFC en los bazos y los pulmones después de inoculación y al inicio del tratamiento. Se asignaron los restantes ratones a los siguientes grupos de tratamiento: un grupo de control no tratado para vigilancia de supervivencia, dos grupos de control positivos, uno con un régimen para tuberculosis susceptible tratados con 2 meses de isoniazida 25 mg/kg, rifampina 10 mg/kg, pirazinamida 150 mg/kg diariamente, y el otro con un régimen para tuberculosis resistente a fármacos múltiples tratados con 2 meses diariamente de amikacina 150 mg/kg, etionamida 50 mg/kg, moxifloxacina 100 mg/kg y pirazinamida 150 mg/kg. Se trataron tres grupos de control negativos durante 2 meses con uno de los siguientes fármacos, rifampina 10 mg/kg diariamente, moxifloxacina 100 mg/kg diariamente y compuesto 12 25 mg/kg diariamente. Todos los regímenes ensayados bien para tuberculosis susceptible o bien para tuberculosis MDR se resumen en la tabla 11. Todos los grupos contenían diez ratones y fueron tratados durante 8 semanas desde D14 a D70 cinco días por semana. Los parámetros usados para valorar la gravedad de la infección y la eficacia de los tratamientos fueron: tasa de supervivencia, peso del bazo, lesiones masivas en pulmón y recuentos UFC en los bazos y en los pulmones.

Tasa de supervivencia: Los ratones no tratados empezaron a morir en el día 21 después de la infección y todos los ratones habían muerto en el día 28 de infección. Todos los tratamientos fueron capaces de prevenir la mortalidad de los ratones y pocos ratones murieron debido a accidente de alimentación por sonda.

TABLA 11  
*Diseño experimental*

Fechas de sacrificios	Ratones totales			
	D-13	D0	1 mes	2 mes
<b>Controles</b>				
No tratados	10	10	10	30
2 Rifampicina			10	10
2 Moxifloxacina			10	10
2 compuesto 12			20*	10
<b>Controles positivos</b>				

ES 2 306 146 T3

	2 RMP+INH+PZA	10	10	20
	2 AMIK+ETIO+MXFX+PZA	10	10	20
5	<b>Regímenes ensayados (régimen TB susceptible)</b>			
	2 RMP+INH	10	10	20
	2 RMP+ compuesto 12	10	10	20
10	2 INH+ compuesto 12	10	10	20
	2 RMP+INH+ compuesto 12	10	10	20
	2 INH+PZA+ compuesto 12	10	10	20
15	2 RMP+PZA+ compuesto 12	10	10	20
	2 RMP+INH+PZA+ compuesto 12	10	10	20
20	<b>Regímenes ensayados (régimen TB resistente)</b>			
	2 AMIK+ETIO+PZA	10	10	20
	2 AMIK+ETIO+PZA+ compuesto 12	10	10	20
25	2 AMIK+MXFX+PZA	10	10	20
	2 AMIK+MXFX+PZA+ compuesto 12	10	10	20
	2 AMIK+ETIO+MXFX+PZA+ compuesto 12	10	10	20
30	<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>190</b>
				<b>170</b>
				<b>380</b>
	<b>Dosificaciones:</b>			
	Rifampicina (RMP) = 10 mg/kg, Isoniazida (INH) = 25 mg/kg,			
35	Pirazinamida (PZA) = 150 mg/kg, Amikacina (AMIK) = 150 mg/kg,			
	Etionamida (ETIO) = 50 mg/kg, Moxifloxacina (MXFX) = 100 mg/kg,			
	compuesto 12 = 25 mg/kg			
40	*: para dosificación en suero			

La siguiente tabla muestra los resultados del experimento de 2 meses.

TABLA 12

*Peso medio del bazo y número de UFC por bazo y pulmón de M. tuberculosis (ratones infectados y tratados con varios tratamientos durante 2 meses)*

Grupo <sup>a</sup>	Nº de ratón	Peso del bazo (mg)	Media UFC (log <sub>10</sub> ) por	
			Bazo	Pulmón
Pretratamiento	10	631 ± 121	6,40 ± 0,30	6,94 ± 0,51
R 10 mg/kg	9	391 ± 70	2,75 ± 0,34	1,89 ± 0,50
M 100 mg/kg	10	400 ± 99	3,53 ± 0,34	2,89 ± 0,57
J 25 mg/kg	8	248 ± 47	1,24 ± 0,50	0,22 ± 0,32
RHZ	10	326 ± 78	1,91 ± 0,52	0,97 ± 0,61

## ES 2 306 146 T3

	AEtZM	10	331 ± 86	1,60 ± 0,38	0,10 ± 0,09
	RH	10	400 ± 100	2,49 ± 0,42	1,09 ± 0,36
5	RJ	9	304 ± 61	2,06 ± 0,61	1,63 ± 0,77
	HJ	8	293 ± 56	1,27 ± 0,31	0,36 ± 0,40
	RHJ	9	297 ± 74	0,64 ± 0,63	0,19 ± 0,36
10	HZJ	7	257 ± 40	0,07 ± 0	0,07 ± 0
	RZJ	9	281 ± 56	0,07 ± 0	0,07 ± 0
	RHZJ	10	265 ± 47	0,12 ± 0,15	0,07 ± 0
15	AEtZ	10	344 ± 46	2,75 ± 0,25	1,20 ± 0,26
	AEtZJ	9	331 ± 86	0,10 ± 0,10	0,07 ± 0
	AMZ	10	287 ± 31	1,89 ± 0,51	0,75 ± 0,55
20	AMZJ	8	296 ± 63	0,07 ± 0	0,07 ± 0
	AEtMZJ	8	285 ± 53	0,07 ± 0	0,07 ± 0

<sup>a</sup>: Excepto en el pretratamiento, los valores se obtuvieron a partir de ratones sacrificados el día 14 después de la inoculación, los restantes resultados se obtuvieron a partir de ratones sacrificados el día 42 después de la inoculación. El tratamiento se inició el día 14, y se administró cinco veces semanalmente durante cuatro semanas. Isoniazida (H), rifampina (R), moxifloxacina (M), pirazinamida (Z), compuesto 12 (J), amikacina (A), etionamida (Et).

30 *Ensayo in vitro de susceptibilidad al compuesto 12 de cepas de M. tuberculosis resistentes a fármacos múltiples y totalmente susceptibles en medio de ensayo sólido*

35 Se ensayó la susceptibilidad para el compuesto 12 de 73 cepas de *M. tuberculosis* en un ensayo de medio sólido (placas de agar). El panel de cepas incluía cepas (41) totalmente susceptibles a fármacos anti-tuberculosis estándar así como cepas resistentes a fármacos múltiples (MDR) (32), es decir, cepas resistentes a al menos rifampina e isoniazida.

40 Las placas de agar se soldaron con soluciones que contenían compuesto 12 en una concentración comprendida entre 0,002 mg/L y 0,256 mg/L (8 concentraciones diferentes ensayadas). A continuación se pusieron en placa aislados de *M. tuberculosis* en cada placa de agar y se sellaron las placas y se incubaron a 36°C durante 3 semanas.

Se analizó el crecimiento de aislados 3 semanas después de inoculación en placas y se definió la CIM de un aislado como la primera concentración a la que no se observó crecimiento.

45 Para todas las cepas ensayadas, no se observó crecimiento a concentraciones superiores a 0,064 mg/L, la mayoría de las cepas mostraron una CIM de 0,032 mg/L.

No se observó diferencia en CIM entre cepas de *M. tuberculosis* MDR y totalmente susceptibles.

50 *Ensayo in vivo de susceptibilidad de M. tuberculosis al Compuesto 12 en combinación con otros agentes antimicrobianos*

55 Se inocularon ratones Swiss por vía intravenosa con 10<sup>6</sup> log unidades de formación de colonias (UFC) de cepa H37Rv. El compuesto 12 (J) se administró por alimentación por sonda 5 días/semana (una vez al día cada grupo de tratamiento) o una vez por semana desde el día 14 al día 70 después de inoculación, en monoterapia o en asociación con isoniazida (H), rifampina (R), pirazinamida (Z) o moxifloxacina (M). Las UFC de pulmón se determinaron después de 1 ó 2 meses de tratamiento. Los resultados se recopilan en las Tablas 13 y 14.

60

65

# ES 2 306 146 T3

TABLA 13

*Resultados para grupo de una vez al día después de 1 y 2 meses*

	UFC		% ratones positivos 2º mes	Disminución 1 mes frente a D0	Disminución 2 meses frente a D0	
	1 mes	2 meses				
D0	7,23					
5						
10	R	6,01	4,07	10/10	-1,22	-3,16
	H	4,89	4,72	10/10	-2,34	-2,51
	Z	6,17	6,43	7/7	-1,06	-0,8
15	M	5,51	4,3	10/10	-1,72	-2,93
	J	4,14	2,28	8/10	-3,09	-4,95
	RH	5,07	3,12	10/10	-2,16	-4,11
20	RZ	5,38	1,91	8/10	-1,85	-5,32
	HZ	5,47	3,93	10/10	-1,76	-3,3
	RM	5,52	3,13	8/10	-1,71	-4,1
25	JR	4,67	1,89	7/10	-2,56	-5,34
	JH	3,75	1,91	8/10	-3,48	-5,32
	JZ	1,61	0	0/10	-5,62	-7,23
30	JM	4,61	2,13	7/9	-2,62	-5,1
	RHZ	3,87	2,22	9/9	-3,36	-5,01
35	RMZ	4,59	1,36	8/10	-2,64	-5,87
	JHZ	1,71	0,18	2/9	-5,52	-7,05
	JHR	4,37	1,15	8/10	-2,86	-6,08
40	JMR	4,42	1,37	8/9	-2,81	-5,86
	JRZ	2,31	0,07	3/10	-4,92	-7,16
	JMZ	1,44	0,03	2/9	-5,79	-7,2

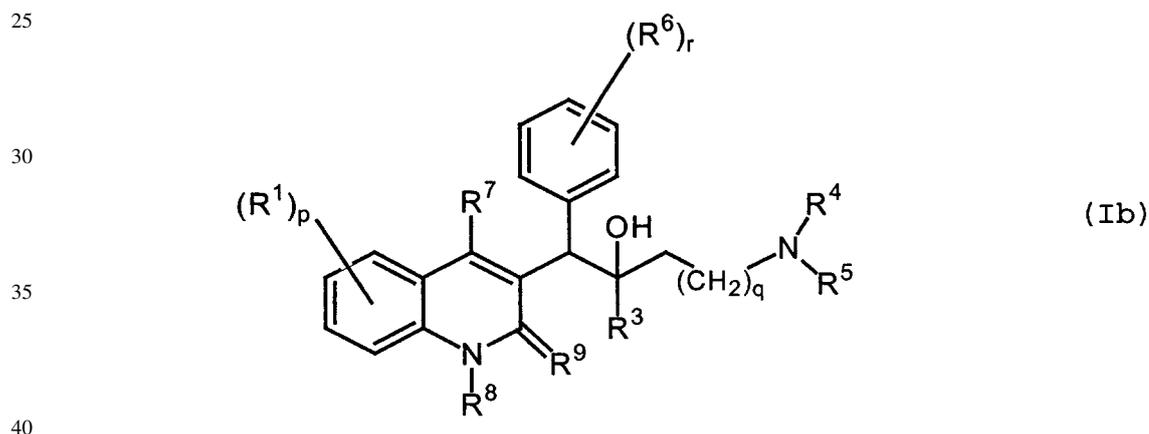
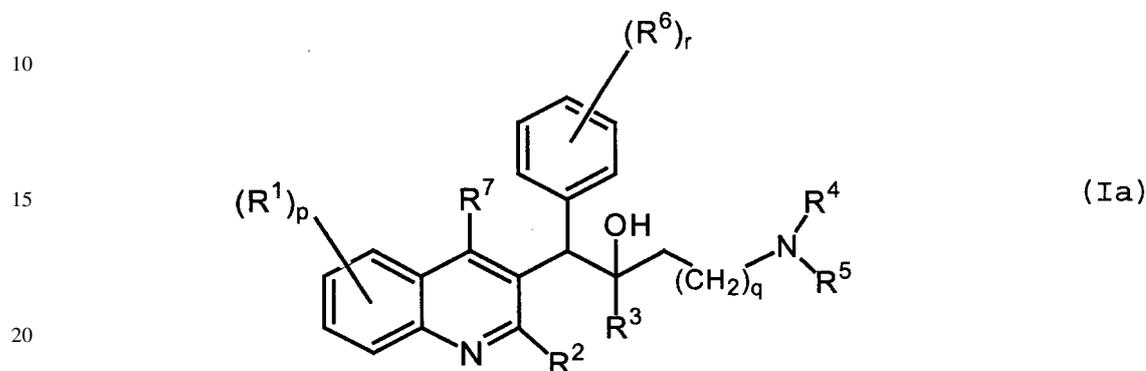
TABLA 14

*Resultados para grupo de una vez por semana después de 2 meses*

	UFC* pulmón	% ratones positivos	
	D0	7,23	
55	J	1,99+/-0,75	9/9
	M	6,44+/-0,5	7/7
	P	3,26+/-0,58	10/10
60	JP	1,63+/-0,92	8/9
	JPM	1,85+/-0,7	10/10
	JPH	1,48+/-0,79	10/10
65	JPZ	0,23+/-0,72	1/10

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un derivado de quinolina sustituido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos en el que el derivado de quinolina sustituido es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib)



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

45  $R^1$  es hidrógeno, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, Ar, Het, alquilo, alquiloalquilo, alquiloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo;

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

50  $R^2$  es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, alquiloalquilo, alquiloalquilo, alquiloalquilo, mono o di(alquilo)amino o un radical de fórmula



en el que Y es  $CH_2$ , O, S, NH o *N*-alquilo;

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

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

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

$R^4$  y  $R^5$  juntos e incluyendo el N al que están unidos pueden formar un radical seleccionado entre el grupo de pirrolidino, 2*H*-pirrolidino, 2-pirrolidino, 3-pirrolidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, 2-imidazolidino, 2-pirazoli-

## ES 2 306 146 T3

nilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituidos con alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, amino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo y pirimidinilo;

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

dos radicales  $R^6$  vecinos pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de Fórmula  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

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

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

15  $R^8$  es hidrógeno o alquilo;

$R^9$  es oxo; o

20  $R^8$  y  $R^9$  forman conjuntamente el radical  $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

alquilo es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alquiloxi u oxo; Ar es un homociclo seleccionado entre el grupo de fenilo, naftilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo de hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, morfolinilo y mono- o dialquilaminocarbonilo;

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

halo es un sustituyente seleccionado entre el grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo; y

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

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^6$  en la Fórmula (Ia) o (Ib) es hidrógeno, halo, haloalquilo, hidroxilo, Ar, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, Ar-alquilo o di(Ar)alquilo.

45 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib)  $R^1$  es halo.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib)  $R^1$  es bromo.

50 5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib)  $p$  es igual a 1.

6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib)  $R^2$  es alquiloxi.

55 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib)  $R^2$  es alquiloxi  $\text{C}_{1-4}$ .

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib)  $R^2$  es metiloxi.

60 9. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib)  $R^3$  es naftilo o fenilo, cada uno sustituido opcionalmente con halo.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que  $R^3$  es naftilo.

65 11. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib)  $q$  es igual a 1.

## ES 2 306 146 T3

12. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente metilo.

15. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib) R<sup>6</sup> es hidrógeno.

16. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib) R<sup>7</sup> es hidrógeno.

17. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib) haloalquilo es trifluorometilo.

18. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la Fórmula (Ia) o (Ib) alquilo es metilo o etilo.

19. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el derivado de quinolina sustituido es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia).

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de quinolina sustituido es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia) en que R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo, Ar, alquilo o alquiloxi, p = 1, R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquiloxi o alquiltio, R<sup>3</sup> es naftilo, fenilo o tienilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo de halo y haloalquilo, q = 0, 1, 2 ó 3, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos e incluyendo el N al que están unidos forman un radical seleccionado entre el grupo de imidazolilo, triazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo o halo, r es igual a 0 ó 1 y R<sup>7</sup> es hidrógeno.

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(3,5-difluoro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-fluoro-fenil)-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-p-tolil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-metilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluoro-fenil)-1-fenil-butan-2-ol; y

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenil-butan-2-ol;

una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-fluoro-fenil)-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-fenil-1-fenil-butan-2-ol;

1-(6-bromo-2-metoxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;

una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos o una forma de *N*-óxido de los mismos.

23. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo.

## ES 2 306 146 T3

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el compuesto es 6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

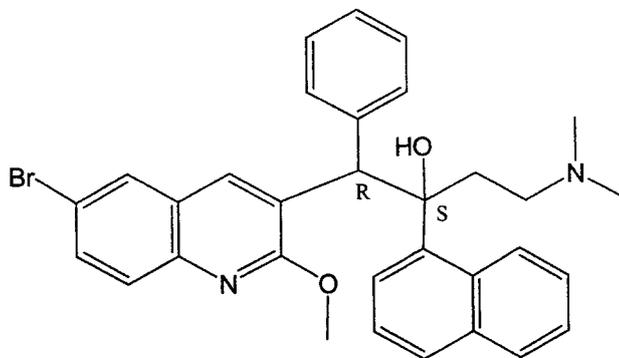
25. Uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el compuesto es 6-bromo- $\alpha$ -(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, o una forma esteroquímicamente isomérica del mismo.

26. Uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el compuesto es 6-bromo- $\alpha$ -(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, o una forma de *N*-óxido del mismo.

27. Uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el compuesto es ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de los mismos.

28. Uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el compuesto es ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol.

29. Uso de un derivado de quinolina sustituido para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos en el que el derivado de quinolina sustituido tiene la siguiente estructura



o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos es resistente a fármacos múltiples.

31. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cepa de *Mycobacterium* es una cepa de *Mycobacterium tuberculosis*.

32. Una combinación de (a) un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y (b) uno o más agentes antimicobacterianos adicionales.

33. Una combinación de (a) un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y (b) uno o más agentes antimicobacterianos adicionales para su uso como una medicina.

34. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y (b) uno o más agentes antimicobacterianos adicionales.

35. Un producto que contiene (a) un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y (b) uno o más agentes antimicobacterianos adicionales, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades micobacterianas.

36. Una combinación, una composición farmacéutica o un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, en el que el uno o más agentes antimicobacterianos adicionales comprenden pirazinamida.

37. Una combinación, una composición farmacéutica o un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, en el que el uno o más agentes antimicobacterianos adicionales se seleccionan entre rifampicina (=rifampina); isoniazida; pirazinamida; amikacina; etionamida; moxifloxacina; etambutol; estreptomina; ácido para-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas como, por ejemplo, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrólidos como, por ejemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina.

## ES 2 306 146 T3

38. Una combinación, una composición farmacéutica o un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 37, en el que el compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) es ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 39. Una combinación, una composición farmacéutica o un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38, en el que el compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) es ( $\alpha$ S, $\beta$ R)-6-bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- $\alpha$ -1-naftalenil- $\beta$ -fenil-3-quinolinetanol.

10 40. Uso de una combinación, una composición farmacéutica o un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 39, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección con una cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos.

15 41. Uso de acuerdo con la reivindicación 40, en el que la cepa de *Mycobacterium* resistente a fármacos es una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65