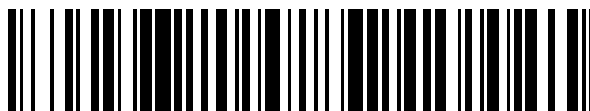


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 093**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/04** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 257/04** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2012 E 12752962 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2681208**

54 Título: **Compuestos antimicrobianos/adyuvantes**

30 Prioridad:

**03.03.2011 US 201161448682 P**

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

**19.09.2016**

73 Titular/es:

**DENOVAMED INC. (100.0%)  
5850/5980 University Ave  
Halifax, Nova Scotia B3K 6R8, CA**

72 Inventor/es:

**WU, FAN;  
LU, ERHU y  
BARDEN, CHRISTOPHER J.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 583 093 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

Compuestos antimicrobianos/adyuvantes

## Antecedentes

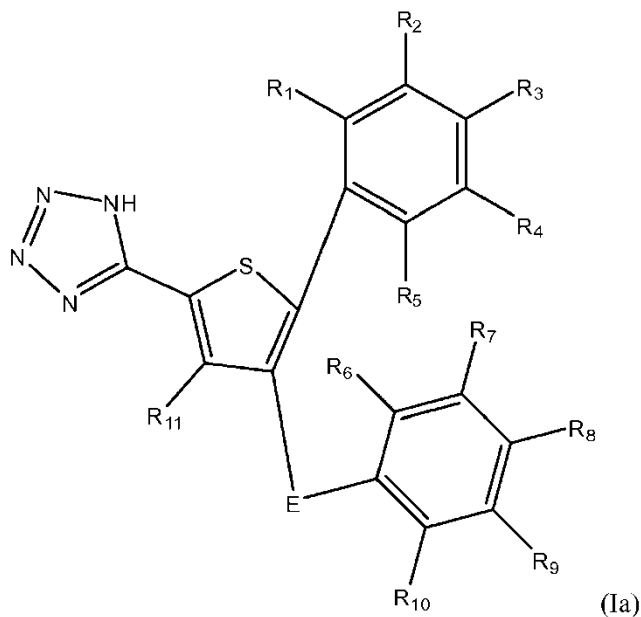
5 La infección es una invasión de un organismo huésped por un organismo extraño, generalmente para el detrimento de la función normal en el huésped. En el tratamiento de seres humanos y otros animales para infección y enfermedad inflamatoria post-infectiva (p.ej. choque séptico), los médicos cuentan habitualmente con compuestos químicos conocidos por tener efectos antibióticos, ya sean antivirales, antibacterianos, antifúngicos o similares.

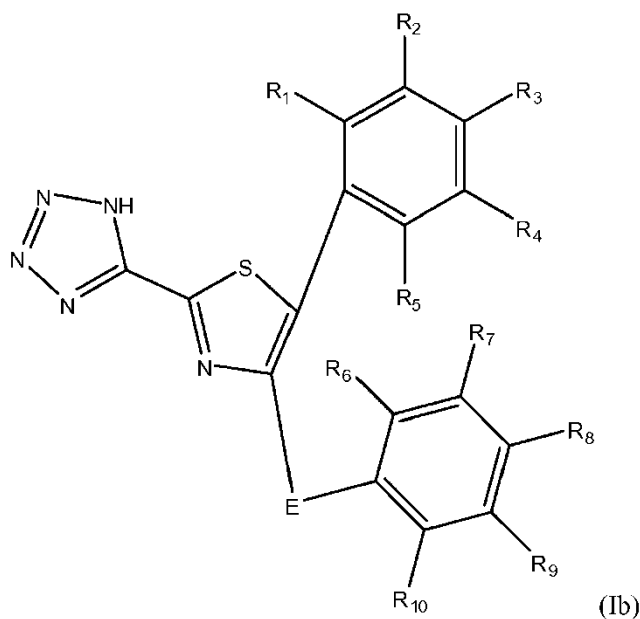
10 Por desgracia, muchos patógenos se han hecho resistentes a los tratamientos con los antibióticos actuales. La resistencia a los antibióticos es por tanto un problema clínico cada vez más significativo, que requiere nuevos antibióticos. Serían especialmente valiosos nuevos compuestos adyuvantes antimicrobianos, que, aunque no necesariamente antimicrobianos en sí, pueden aumentar la potencia, eficacia, y/o espectro de actividad de los antibióticos cuando son co-administrados o dados como terapia de combinación. La solicitud de patente internacional WO 91/19708 A1 se refiere a derivados de tiofeno que tienen actividades antiinflamatorias y analgésicas. Hay una necesidad de nuevos antimicrobianos y nuevos compuestos adyuvantes antimicrobianos.

## 15 Compendio

Los compuestos de la presente invención son de utilidad en infecciones microbianas. En algunos casos, los compuestos son antimicrobianos en sí. En algunos casos, los compuestos ("adyuvantes antimicrobianos") tienen efectos beneficiosos en conjunción con un antimicrobiano, reduciendo la dosis de antibiótico requerida para la actividad antimicrobiana cuando se administran en combinación. En algunos casos, los compuestos son tanto  
20 antimicrobianos como adyuvantes antimicrobianos.

Así, la presente invención proporciona un compuesto que tiene un anillo que contiene azufre, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de una de las Fórmulas I:





en las que E es  $-CH_2-$  o está ausente, en cuyo caso el anillo que contiene azufre está conectado directamente a fenilo;  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , y  $R_{11}$  si está presente se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, butilo, ciclobutilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, metoxi, o etoxi; adicionalmente,  $R_1$  y  $R_2$  pueden conectarse para formar un anillo de fenilo o benzofurano; adicionalmente,  $R_9$  y  $R_{10}$  pueden conectarse para formar un anillo de fenilo o benzofurano;  $R_3$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, cloro, flúor, terc-butilo, metoxi, y etoxi;  $R_4$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, éster metílico, éster etílico, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, butilo, ciclobutilo, isopropilo, isobutilo, metoxi, y etoxi; y  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, ciclopentilo, ciclopropilo, furano, tiofeno, trifluorometilo, éter trifluorometílico, metiltiol, formaldehído, cloro, flúor, bromo, fenilo, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, ciclobutilo, isobutilo, neopentilo, pentilo, metoxi, y etoxi.

En general, en un aspecto de la invención, dicho compuesto se usa para el tratamiento de una infección microbiana que incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto antimicrobiano descrito en la presente memoria a un paciente necesitado del mismo.

En general, en un aspecto de la invención, dicho compuesto se usa para el tratamiento de una infección microbiana que incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto adyuvante antimicrobiano descrito en la presente memoria y una cantidad eficaz de un compuesto antimicrobiano a un paciente necesitado de los mismos.

### Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 representa compuestos con núcleo de tiofeno o de tiazol e identificadores de compuestos asociados de la presente invención, junto con sus concentraciones inhibitorias mínimas respectivas contra MRSA siguiendo generalmente el procedimiento en el Ejemplo 9 ("MRSA\_MIC" reportado en  $\mu M$ ).

La FIG. 2 representa compuestos con núcleo de fenilo e identificadores de compuestos asociados de la presente invención.

### Descripción detallada

#### Definiciones

A menos que se definan de otro modo, los términos usados en la memoria descriptiva se refieren a las siguientes definiciones, detalladas a continuación.

El término "acilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alquilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de acilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "aciloxi", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo acilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, propioniloxi, e isobutiriloxi.

- Los términos "administración" o compuesto de "administración" debe entenderse que significan proporcionar un compuesto de la presente invención a un individuo en una forma que pueda ser introducida en el cuerpo de ese individuo en una cantidad eficaz para la profilaxis, tratamiento o diagnóstico, según sea aplicable. Tales formas pueden incluir por ejemplos formas de dosificación oral, formas de dosificación inyectable, formas de dosificación transdérmica, formas de dosificación para inhalación, y formas de dosificación rectal.
- 5 El término "alqueno", tal como se emplea en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que tiene de 2 a 20 (p.ej., 2 a 10 o 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Restos alqueno representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.
- 10 El término "alcoxi", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alquilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.
- 15 El término "alcoxialcoxi", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante otro grupo alcoxi, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.
- 20 El término "alcoxialquilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.
- 25 El término "alcoxicarbonilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.
- El término "alcoxiimino", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo imino, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de alcoxiimino incluyen, pero no se limitan a, etoxi(imino)metilo y metoxi(imino)metilo.
- 30 El término "alcoxisulfonilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo sulfonilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo, y propoxisulfonilo.
- 35 El término "alquilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 carbonos. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.
- 40 El término "alquilamino", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alquilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo NH. Ejemplos representativos de alquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, isopropilamino, y butilamino.
- 45 El término "alquilcarbonilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alquilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-propilcarbonilo, y similares.
- El término "alquilsulfonilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alquilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo sulfonilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.
- 50 El término "alquinilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y preferiblemente 2, 3, 4, o 5 carbonos, y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.
- El término "amido", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo amino, alquilamino, o dialquilamino adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, definido en la presente memoria.

Ejemplos representativos de amido incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, y etilmetilaminocarbonilo.

El término "amino", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo  $-NH_2$ .

5 El término "arilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un sistema anular aromático hidrocarbonado monocíclico. Ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo.

El término "arilalquilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo arilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

El término "carbonilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo  $-C(=O)-$ .

10 El término "carboxi", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo  $-COOH$ , que puede estar protegido como grupo éster:  $-COO-$ alquilo.

El término "ciano", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo  $-CN$ .

15 El término "cianofenilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo  $-CN$  adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo fenilo, que incluye, pero no se limita a, 4-cianofenilo, 3-cianofenilo, y 2-cianofenilo.

El término "cicloalquilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

20 El término "cicloalquilcarbonilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, y cicloheptilcarbonilo.

25 El término "dialquilamino", tal como se emplea en la presente memoria, significa dos grupos alquilo independientes, definidos en la presente memoria, adjuntados al resto molecular parental mediante un átomo de nitrógeno. Ejemplos representativos de dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, y butilmetilamino.

El término "fluoro", tal como se emplea en la presente memoria, significa  $-F$ .

30 El término "fluoroalcoxi", tal como se emplea en la presente memoria, significa al menos un grupo fluoroalquilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo oxígeno, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi ( $CF_3O-$ ), y difluorometoxi ( $CHF_2O-$ ).

35 El término "fluoroalquilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa al menos un grupo fluoro, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "formilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo  $-C(O)H$ .

El término "halo" o "halógeno", tal como se emplea en la presente memoria, significa Cl, Br, I, o F.

40 El término "haloalcoxi", tal como se emplea en la presente memoria, significa al menos un halógeno, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo alcoxi, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

45 El término "haloalquilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa al menos un halógeno, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

50 El término "heteroarilo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un anillo aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un tautómero del mismo. Tales anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, como se describe posteriormente en la presente memoria. Los anillos de heteroarilo están conectados al resto molecular parental mediante un átomo de carbono o nitrógeno.

Los términos "heteroarilo monocíclico" o "anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros", tal como se emplean en la presente memoria, se refieren a anillos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un tautómero de los mismos. Ejemplos de tales anillos incluyen, pero no se limitan a, un anillo en donde un carbono está reemplazado por un átomo de O; uno, dos o tres átomos de N dispuestos de una manera adecuada para proporcionar un anillo aromático; o un anillo en donde dos átomos de carbono en el anillo están reemplazados por un átomo de O o S y un átomo de N. Tales anillos pueden incluir, pero no se limitan a, un anillo aromático de seis miembros en donde uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo están reemplazados por átomos de nitrógeno, anillos de cinco miembros que contienen un azufre, oxígeno o nitrógeno en el anillo; anillos de cinco miembros que contienen uno a cuatro átomos de nitrógeno; y anillos de cinco miembros que contienen un oxígeno o azufre y uno a tres átomos de nitrógeno. Ejemplos representativos de anillos de heteroarilo de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, tiazolilo, tienilo, [1,2,3]triazinilo, [1,2,4]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,3]triazolilo, y [1,2,4]triazolilo. El término "heteroarilo bicíclico" o "anillo de heteroarilo de 8 a 12 miembros", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un anillo aromático bicíclico de 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene al menos 3 dobles enlaces, y en donde los átomos del anillo incluyen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos representativos de anillos de heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, tieno[3,2-b]piridinilo, y pirrolopirimidinilo.

Los términos "anillo heterocíclico" y "heterociclo", tal como se emplean en la presente memoria, se refieren a un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene uno, dos, tres, cuatro o cinco heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene también al menos un átomo de carbono unido a otros cuatro átomos o bien un átomo de carbono sustituido con un grupo oxo y unido a otros dos átomos. Los anillos de cuatro y cinco miembros pueden tener cero o un doble enlace. Los anillos de seis miembros pueden tener cero, uno o dos dobles enlaces. Los anillos de siete y ocho miembros pueden tener cero, uno, dos o tres dobles enlaces. Los grupos heterociclo no aromáticos de la invención pueden estar unidos mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Los grupos heterociclo no aromáticos pueden estar presentes en forma tautomérica. Ejemplos representativos de heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, dihidropiridazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, y tiomorfolinilo. Ejemplos representativos de heterociclos no aromáticos que no contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, dioxanilo, ditianilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y [1,3]dioxolanilo.

El término "hidroxi", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa al menos un grupo hidroxilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, definido en la presente memoria. Ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxieptilo.

El término "grupo protector de hidroxilo" significa un sustituyente que protege los grupos hidroxilo contra reacciones indeseables durante procedimientos de síntesis. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, bencilo, trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-butilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, acetal de metileno, acetal de acetona, bencilideno, ortoésteres cíclicos, metoximetileno, carbonatos cíclicos, y boronatos cíclicos. Los grupos protectores de hidroxilo se adjuntan a grupos hidroxilo por reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con una base, tal como trietilamina, y un reactivo seleccionado de un haluro de alquilo, triflato de alquilo, haluro de trialkilsililo, triflato de trialkilsililo, triflato de arildialkilsililo, o un cloroformiato de alquilo,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , o un éster de dihaloborato, por ejemplo con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, triflato de trietilsililo, cloruro de acetilo, cloruro de bencilo, o carbonato de dimetilo. Un grupo protector también puede ser adjuntado a un grupo hidroxilo por reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con ácido y un acetal de alquilo.

El término "imino", tal como se define en la presente memoria, significa un grupo -C(=NH)-.

El término "mercapto", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo -SH.

El término "nitro", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo -NO<sub>2</sub>.

El término "grupo protector de nitrógeno", tal como se emplea en la presente memoria, significa aquellos grupos destinados a proteger un átomo de nitrógeno contra reacciones indeseables durante procedimientos de síntesis. Los grupos protectores de nitrógeno comprenden carbamatos, amidas, derivados de N-bencilo, y derivados de imina. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxycarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), terc-butylacetilo, trifluoroacetilo, y trifenilmetilo (trifilo). Los grupos protectores de nitrógeno se adjuntan a grupos amino primarios o secundarios haciendo reaccionar el compuesto que contiene el grupo amina con base, tal como trietilamina, y un reactivo seleccionado de un haluro de alquilo, un triflato

de alquilo, un anhídrido de dialquilo, por ejemplo representado por (alquilo-O) 2 C=O, un anhídrido de diarilo, por ejemplo representado por (arilo-O) 2 C=O, un haluro de acilo, un cloroformiato de alquilo, o un haluro de alquilsulfonilo, un haluro de arilsulfonilo, o halo-CON(alquilo) 2, por ejemplo cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, bromuro de bencilo, cloruro de benciloxycarbonilo, fluoruro de formilo, cloruro de fenilsulfonilo, cloruro de pivaloilo, (terc-butilo-O-C=O) 2 O, anhídrido trifluoroacético, y cloruro de trifenilmetilo.

El término "oxo", tal como se emplea en la presente memoria, significa (=O).

A menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" abarca ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden un resto biohidrolizable (p.ej., una amida biohidrolizable, carbamato biohidrolizable, carbonato biohidrolizable, éster biohidrolizable, fosfato biohidrolizable, o análogo de ureido biohidrolizable). Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria están contemplados y son preparados fácilmente por los expertos habituales en la técnica. Véase, p.ej, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985; Bundgaard, hours., "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and hours. Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, p. 113-191; y Bundgaard, hours., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38.

A menos que se indique otra cosa, el término "grupo protector" o "grupo de protección", cuando se emplea para hacer referencia a 'parte de una molécula sometida a una reacción química, significa un resto químico que no es reactivo bajo las condiciones de esa reacción química, y que puede ser retirado para proporcionar un resto que es reactivo bajo esas condiciones. Los grupos protectores son bien conocidos en la técnica. Véase, p.ej., Greene, T. W. y Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (3ª ed., John Wiley & Sons: 1999); Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations (2ª ed., John Wiley & Sons: 1999); Algunos ejemplos incluyen bencilo, difenilmetilo, tritilo, Cbz, Boc, Fmoc, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y ftalimido. Los grupos protectores incluyen, por ejemplo, grupos protectores de nitrógeno y grupos protectores de hidroxilo.

El término "sulfonilo", como se emplea en la presente memoria, significa un grupo -S(O)<sub>2</sub> -.

El término "tioalcoxi", como se emplea en la presente memoria, significa un grupo alquilo, definido en la presente memoria, adjuntado al resto molecular parental mediante un átomo de azufre. Ejemplos representativos de tioalcoxi incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, y propiltio.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, en donde están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" empleados en la presente memoria son configuraciones definidas en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, en Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, y estos están específicamente incluidos dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales, o por preparación de mezclas racémicas seguido de resolución, bien conocida por los expertos habituales en la técnica. Estos métodos de resolución son ilustrados por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereómeros resultante por recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro del auxiliar como se describe en Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, incorporado en la presente memoria por referencia para la descripción de métodos para separación y purificación de diastereómeros, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales, o (3) métodos de recristalización fraccionada.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros cis o trans, en donde los sustituyentes en un anillo pueden estar unidos de tal manera que están en el mismo lado del anillo (cis) unos en relación a otros, o en lados opuestos del anillo unos en relación a otros (trans). Tales métodos son bien conocidos por los expertos habituales en la técnica, y pueden incluir separación de isómeros por recristalización o cromatografía. Debe entenderse que los compuestos de la invención pueden poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y que estos también constituyen un aspecto de la invención.

Debe señalarse que un resto químico que forma parte de un compuesto más grande puede ser descrito en la presente memoria usando un nombre acordado habitualmente cuando existe como molécula única o un nombre acordado habitualmente para su radical. Por ejemplo, los términos "piridina" y "piridilo" tienen acordado el mismo significado cuando se usan para describir un resto unido a otros restos químicos. Así, por ejemplo, las dos frases "XOH, en donde X es piridilo" y "XOH, en donde X es piridina" tienen acordado el mismo significado, y abarcan los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

Debe señalarse también que los nombres de compuestos que tienen uno o más centros quirales que no especifican la estereoquímica de esos centros abarcan estereoisómeros puros y mezclas de los mismos. Además, cualquier

átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se supone unido a bastantes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos representados con una línea sólida paralela a una línea discontinua abarcan enlaces tanto simples como dobles (p.ej., aromáticos), si las valencias lo permiten.

5 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en la presente memoria, significa una carga, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, 10 aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua apirogénica; suero salino isotónico; solución de Ringer; también pueden estar presentes en la composición alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, 15 así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, según el juicio de un experto en la técnica de las formulaciones.

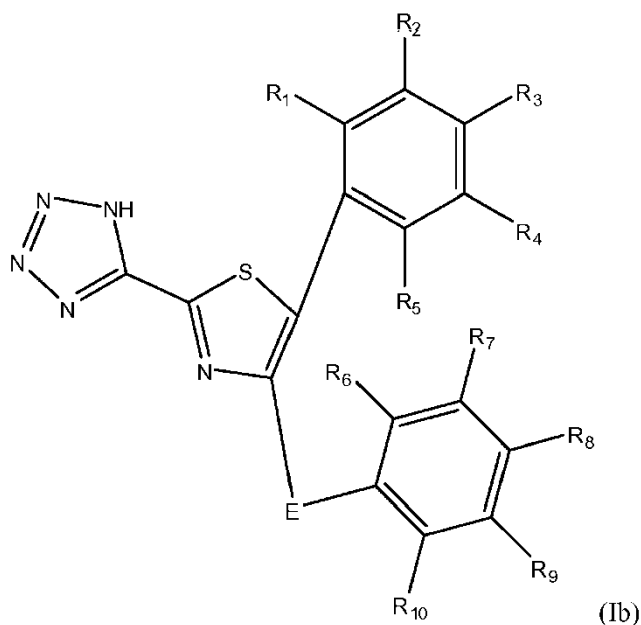
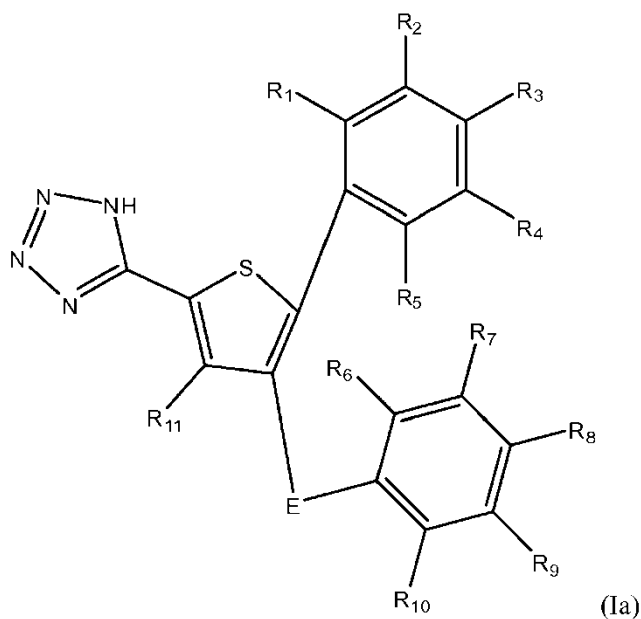
A menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para tratar una enfermedad o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, el "tratamiento" puede ser determinado por comparación con un control no tratado.

20 El término "sujeto" pretende incluir organismos vivos en los que puede producirse una enfermedad. Ejemplos de sujetos incluyen seres humanos, monos, vacas, ovejas, cabras, perros, gatos, ratones, ratas, y especies transgénicas de los mismos.

La presente invención está basada, al menos en parte, en el diseño de compuestos que inhiben la proteína portadora de acilo (ACP) sintasa (AcpS), la enzima responsable de convertir apo-ACP en holo-ACP. AcpS está presente no sólo en bacterias Gram-positivas y negativas, sino también en bacterias con resistencia a ácido-alcohol tales como *Mycobacterium tuberculosis*, e incluso en protozoos tales como *Plasmodium falciparum*. Por consiguiente, se espera que los inhibidores de AcpS tengan efectos perjudiciales sobre la viabilidad de muchos microbios. Se espera que los inhibidores de AcpS tengan efectos perjudiciales sobre el mantenimiento de la función celular microbiana, incluyendo, por ejemplo, aumento de la porosidad de las membranas celulares y disfunción de 30 las bombas de eflujo en tales membranas. El espectro de actividad demostrado para los compuestos de la presente invención incluye muchas bacterias Gram-positivas, que incluyen *S. aureus* resistente a la Meticilina, reteniendo compuestos seleccionados la actividad contra patógenos Gram-negativos tales como *Ps. aeruginosa*, *Ac. baumannii*, y *S. maltophilia*, y similares. Los compuestos de la presente invención con baja o ninguna potencia antimicrobiana contra, por ejemplo, *Ps. aeruginosa*, pueden tener efectos adyuvantes antimicrobianos ("adyuvantes" o "pro-antibióticos") cuando se co-administran con compuestos antimicrobianos tales como, por ejemplo, azitromicina, eritromicina, o ampicilina, o con compuestos antimicrobianos de la presente invención. Aunque la utilidad de los compuestos descritos en la presente memoria no depende *per se* de que sean inhibidores de AcpS, los efectos de diseño hacia ese objetivo dieron como resultado, al menos en parte, el descubrimiento de los compuestos de la presente invención.

40 Según una realización, se proporciona un compuesto, o profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una de las Fórmulas I o tiene una estructura como se expone en una de las Fórmulas I:





en las que E es  $-CH_2-$  o está ausente, en cuyo caso el anillo que contiene azufre está conectado directamente a fenilo;

- 5  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , y  $R_{11}$  (si está presente) se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, butilo, ciclobutilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, metoxi, y etoxi;

adicionalmente,  $R_1$  y  $R_2$  pueden conectarse para formar un anillo de fenilo o benzofurano;

adicionalmente,  $R_9$  y  $R_{10}$  pueden conectarse para formar un anillo de fenilo o benzofurano;

- 10  $R_3$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, cloro, flúor, terc-butilo, metoxi, y etoxi;

$R_4$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, éster metílico, éster etílico, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, butilo, ciclobutilo, isopropilo, isobutilo, metoxi, y etoxi;

- 15 y  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, ciclopentilo, ciclopropilo, furano, tiofeno, trifluorometilo, éter trifluorometílico, metiltiol, formaldehído, cloro, flúor, bromo, fenilo, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, ciclobutilo, isobutilo, neopentilo, pentilo, metoxi, y etoxi.

- En algunas realizaciones,  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, o forman un anillo de fenilo en cuyo caso el sistema anular es naftilo;  $R_9$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, o forman un anillo de fenilo en cuyo caso el sistema anular es naftilo;  $R_{11}$  es hidrógeno;  $R_3$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, flúor, isopropilo, terc-butilo, y metoxi;  $R_4$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, y éster etílico; y  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en metilo, etilo, fenilo, hidrógeno, cloro, isopropilo, ciclopentilo, bromo, ciclopropilo, trifluorometilo, éter trifluorometílico, metiltiol, formaldehído, furano, y tiofeno. En algunas realizaciones, E está ausente. En algunas realizaciones,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ , y  $R_{10}$  son cada uno hidrógeno.
- En algunas realizaciones,  $R_3$  y  $R_8$  son cada uno cloro; y  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, metilo e isopropilo. En una realización preferida, el compuesto es DNM0488. En una realización preferida, el compuesto es DNM0548. En una realización preferida, el compuesto es DNM0606. En una realización preferida, el compuesto es DNM0631. (Estos identificadores de compuestos se dan según la FIG. 1). En una realización preferida, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos enumerados en la FIG. 1.
- En una realización preferida de la invención, se selecciona un compuesto del grupo que consiste en 5-(4,5-Bis(4-cloro-2-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0488), 5-(4,5-Bis(4-metilnaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0486), 5-(4,5-Bis(4-clorofenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0487), 5-(4,5-Di(bifenil-2-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0489), 5-(4,5-Bis(3-cloro-4-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0504), 5-(4,5-Bis(5-cloro-2-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0508), 5-(4,5-Bis(3,4-dimetilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0509), 5-(4,5-Bis(4-isopropilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0512), 5-(4,5-Bis(2-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0531), 5-(4,5-Bis(2-isopropilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0534), 5-(4,5-Bis(2-fenoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0536), 5-(4,5-Bis(4-fluoronaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0537), 5-(4,5-Bis(2-clorofenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0538), 5-(4,5-Bis(2-etilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0541), 5-(4,5-Bis(dibenzo[b,d]furan-4-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0542), 5-(4,5-Di(benzofuran-2-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0543), 5-(4,5-Bis(2-metoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0544), 5-(4,5-Bis(2,3-dimetoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0545), 5-(4,5-Bis(4-terc-butilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0546), 5-(4,5-Bis(4-cloro-2-iso-propilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0548), 5-(4,5-Bis(2-trifluorometilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0549), 5-(4,5-Bis(2-(trifluorometoxi)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0550), 5-(4,5-Bis(2,4-dimetoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0552), 5-(4,5-Bis(2,6-dimetoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0553), (2,2'-(5-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno-2,3-diil)bis(2,1-fenileno))dimetanol (DNM0555), 2,2'-(5-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno-2,3-diil)dibenzaldehído (DNM0556), 5-(4,5-Di(furan-3-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0557), 5-(4,5-Di(tiofen-3-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0558), 5-(4,5-Bis(2-(tiofen-3-il)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0559), 5-(4,5-Bis(2-(furan-3-il)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0560), 5-(4,5-Bis(2-cloro-4-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0563), 5-(4,5-Bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0564), 5-(4,5-Bis(3-cloro-4-metoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0565), 3,3'-(5-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno-2,3-diil)dibenzoato de dietilo (DNM0593), 1,1'-(3,3'-(5-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno-2,3-diil)bis(3,1-fenileno))dibutan-1-ona (DNM0599), 5,5'-(5-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno-2,3-diil)bis(3-hidroxibenzoato de dietilo), 5-(4,5-Bis(3-butilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0608), 5-(4,5-bis(3-(ciclopentilmetil)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0612), 5-(4-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(4-metilnaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0576), 5-(4-(4-Clorofenil)-5-(4-metilnaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0577), 5-(4-(4-Clorofenil)-4-(4-metilnaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0575), 5-(4-(4-Fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0592), 3-(2-(4-metilnaftalen-1-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)benzoato de etilo (DNM0596), 3-(2-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)benzoato de etilo (DNM0597), 4,5-Bis(4-cloro-2-metilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0574), 4,5-Bis(5-cloro-2-metilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0567), 4,5-Bis(3-cloro-4-metilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0568), 4,5-Bis(4-metilnaftalen-1-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0569), 4,5-Bis(4-clorofenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0573), 4,5-Bis(4-fluoronaftalen-1-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0578), 4,5-Bis(4-bifenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0581), 4,5-Bis(4-t-butilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0582), 4,5-Bis(3,4-dimetilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0583), 4,5-Bis(4-cloro-2-isopropilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0584), 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(4-metilnaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0579), 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(4-clorofenil)tiofenil)-1H-tetrazol (DNM0579), 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(4-cloro-2-isopropilfenil)tiofenil)-1H-tetrazol (DNM0580), 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(4-fluoronaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0587), 5-(4-(Bifenil-2-il)-5-(4-clorobencil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0588), 3-(2-(4-Clorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)benzoato de etilo (DNM0595), 1-(3-(2-(4-Clorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)butan-1-ona (DNM0600), 5-(4-(3-Butilfenil)-5-(4-clorobencil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0606), 3-(2-(4-Clorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)-5-hidroxibenzoato de etilo (DNM0609), 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(3-(ciclopentilmetil)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0610), 3-(2-(4-Clorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)fenol (DNM0613), 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(3-metoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0615), 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(3-butoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0616), 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(3-etoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0617), 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(3-propoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0618), Ácido 4,5-bis(4-cloro-2-isopropilfenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0566), Ácido 4,5-bis(4-bifenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0497), Ácido 4,5-bis(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0498), Ácido 4,5-bis(5-cloro-2-metilfenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0501), Ácido 4,5-bis(3-clorofenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0502), Ácido 4,5-bis(2,4-dimetilfenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0503), Ácido 4,5-bis(4-cloro-2-metilfenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0561), 5-(4,5-Bis(4-cloro-2-isopropilfenil)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0631), 5-(4,5-Bis(4-cloro-2-metilfenil)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0614), 5-(4,5-Bis(4-metilnaftalen-1-il)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0620), 5-(4,5-Bis(3-butilfenil)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0627), y 5-(4,5-Bis(4-fluoronaftalen-1-il)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0628).

Según una realización de la invención, el compuesto según la invención se usa para el tratamiento de una infección microbiana que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto antimicrobiano descrito en la presente memoria a un paciente necesitado del mismo. Tal paciente puede ser, por ejemplo, un ser humano u otro mamífero que esté infectado con una bacteria patógena. En algunas realizaciones, la infección microbiana está causada sustancialmente por bacterias Gram-positivas. En algunas realizaciones, la infección microbiana está causada sustancialmente por *Enterococcus* sp. En algunas realizaciones, la infección microbiana está causada sustancialmente por *Staphylococcus* sp. En algunas realizaciones, la infección microbiana está causada sustancialmente por *Bacillus* sp. En algunas realizaciones, la infección microbiana está causada sustancialmente por *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [MRSA]), *Enterococcus* sp. (incluyendo *Enterococcus* resistente a vancomicina [VRE]), *Streptococcus* sp., o *Bacillus* sp. Decir que una infección microbiana está causada sustancialmente por una bacteria particular o especie de la misma indica que se cree que el género o especie bacteriana es responsable principalmente de la patología, epidemiología, o perfil de síntomas de la infección microbiana, y no descarta la presencia de otra especie bacteriana (p.ej., bacterias colonizadoras benignamente). En algunas realizaciones, la infección microbiana es infección de la piel y estructuras de la piel de úlceras, infecciones por heridas, infecciones de pie diabético, osteomielitis, neumonía, infección por ántrax, impétigo o lesiones traumáticas adquiridas secundariamente, gastroenteritis, meningitis, neumonía, gonorrea, úlceras pépticas, infecciones nosocomiales, o infección de la corriente sanguínea, entre otras. En algunas realizaciones, los agentes antimicrobianos descritos se usan como compuestos medicinales, por ejemplo, para tratar seres humanos, o como compuestos veterinarios, por ejemplo, para tratar animales, aves de corral, ganado y similares, así como en acuicultura y aplicaciones agrícolas.

Según una realización de la invención, el compuesto según la invención se usa para el tratamiento de una infección microbiana que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto adyuvante antimicrobiano descrito en la presente memoria y una cantidad eficaz de un compuesto antimicrobiano a un paciente necesitado del mismo. Tal paciente puede ser, por ejemplo, un ser humano u otro mamífero que esté infectado con una bacteria patógena. En algunas realizaciones, el compuesto adyuvante antimicrobiano es DNM0488. En algunas realizaciones, el compuesto adyuvante antimicrobiano es DNM0548. En algunas realizaciones, el compuesto adyuvante antimicrobiano es en sí antimicrobiano hasta cierto punto. Por tanto son posibles las combinaciones, no sólo de compuestos de la presente invención unos con otros, sino también entre un compuesto de la presente invención y un compuesto antimicrobiano conocido. En algunas realizaciones, la infección microbiana es infección de la piel y estructuras de la piel de úlceras, infecciones por heridas, infecciones de pie diabético, osteomielitis, neumonía, impétigo o lesiones traumáticas adquiridas secundariamente, gastroenteritis, meningitis, neumonía, septicemia, infecciones del tracto urinario, gonorrea, úlceras pépticas, infecciones nosocomiales, infección de la corriente sanguínea, brucelosis, campilobacteriosis, fiebre por arañazo de gato, cólera, legionelosis, leptospirosis, enfermedad de Lyme, melioidosis, meningitis, pertusis, peste, salmonelosis, shigellosis, sífilis, tularemia, fiebre tifoidea, o infección del tracto urinario. Se puede usar una cantidad eficaz de uno o más de los antimicrobianos descritos anteriormente en la preparación de un medicamento descrito anteriormente para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección causada por una bacteria patógena seleccionada del grupo que incluye, pero no se limita de ninguna manera a, *Escherichia*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Neisseria*, *Legionella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Helicobacter* y *Shigella*.

En otra realización de la invención, se proporciona un método para fabricar un medicamento para tratar una infección microbiana que comprende mezclar un compuesto antimicrobiano descrito en la presente memoria con un excipiente adecuado.

En otras realizaciones, se proporciona un compuesto antimicrobiano descrito en la presente memoria para uso en el tratamiento de una infección microbiana.

En otra realización de la invención, se proporciona un método para fabricar un medicamento para tratar una infección microbiana que comprende mezclar un adyuvante antimicrobiano descrito en la presente memoria con un compuesto antimicrobiano adecuado.

En otras realizaciones, se proporciona un adyuvante antimicrobiano descrito en la presente memoria para uso en el tratamiento de una infección microbiana. En algunas realizaciones, el adyuvante antimicrobiano se usa con o coadministrado con un compuesto antimicrobiano. Según una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La infección microbiana puede ser causada sustancialmente por una o más bacterias Gram-positivas.

La infección microbiana puede comprender una infección Estafilocócica.

La infección microbiana puede comprender una infección Enterocócica.

La infección microbiana puede comprender infección por *Bacillus*.

La infección microbiana puede ser causada sustancialmente por una especie bacteriana seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus cereus*, y *Streptococcus* sp.

Alternativamente, la infección microbiana está causada sustancialmente por bacterias Gram-negativas.

La infección microbiana puede ser polimicrobiana.

La infección microbiana puede ser causada sustancialmente por *Pseudomonas aeruginosa*.

El compuesto adyuvante antimicrobiano se puede seleccionar del grupo que consiste en DNM0488, y DNM0548.

- 5 Es de señalar que los antimicrobianos o adyuvantes antimicrobianos se pueden preparar para ser administrados de diversas maneras, por ejemplo, por vía tópica, oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intranasal o por infusión intravascular local o sistémica usando medios conocidos en la técnica y discutidos más adelante. >Los compuestos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, para tratar infecciones causadas por bacterias Gram negativas tales como *E. coli* y/o bacterias Gram positivas tales como *S. aureus*. En algunas realizaciones, los compuestos tienen efectos antimicrobianos contra cepas resistentes a los antibióticos tales como, por ejemplo, *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA). En algunas realizaciones, los compuestos tienen efectos antimicrobianos contra *Mycobacterium tuberculosis*.

10 Los compuestos antimicrobianos o adyuvantes antimicrobianos pueden ser dispuestos para ser administrados a una concentración de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 50 mM; o 10 nM a aproximadamente 50 mM; o 100 nM a aproximadamente 50 mM; o 1 μM a aproximadamente 50 mM; o 10 μM a 50 mM o 100 μM a 50 mM. Como apreciará un experto en la técnica, esta puede ser la cantidad eficaz," esto es, se administra una dosificación suficiente de tal modo que se alcanza una concentración dentro de uno de los intervalos contemplados en el sitio requerido. En algunas realizaciones de antimicrobianos, la cantidad eficaz será informada al menos en parte por la concentración inhibitoria mínima del compuesto requerida para exhibir efectos bacteriostáticos o bactericidas contra el patógeno de interés. En algunas realizaciones de adyuvantes antimicrobianos, la cantidad eficaz será informada al menos en parte por la concentración mínima aproximada requerida para producir el efecto adyuvante deseado con un antibiótico conocido predeterminado contra el patógeno de interés. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz será calibrada para producir un nivel en suero por encima de diez veces la MIC, o por encima de cinco veces la MIC, o por encima de tres veces la MIC, o en la MIC en un sujeto que padece una infección. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz será calibrada para producir una concentración in situ por encima de diez veces la MIC, o por encima de cinco veces la MIC, o por encima de tres veces la MIC, o en la MIC.

15 Una cantidad eficaz de uno de los compuestos de la invención en forma pura o, donde tal forma exista, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el compuesto se puede administrar como composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la invención serán decididos por el médico asistente dentro del alcance y juicio médico sensato. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; la relación riesgo/beneficio; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está bien dentro de la experiencia en la técnica empezar con dosis del compuesto a niveles más bajos que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consigue el efecto deseado.

20 La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrados a un ser humano o animal inferior puede oscilar de aproximadamente 0,0003 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Para fines de administración oral, las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,0003 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede ser dividida en dosis múltiples para fines de administración; por consiguiente, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. Para administración oral, las composiciones de la invención se proporcionan preferiblemente en la forma de comprimidos que contienen aproximadamente 1,0, aproximadamente 5,0, aproximadamente 10,0, aproximadamente 15,0, aproximadamente 25,0, aproximadamente 50,0, aproximadamente 100, aproximadamente 250, o aproximadamente 500 miligramo del ingrediente activo.

25 Para los mejores resultados, ya sea un compuesto particular antimicrobiano o un adyuvante antimicrobiano con respecto al patógeno de interés (y en el caso de adyuvantes, con respecto al compuesto antimicrobiano que se usa) sería averiguado generalmente mediante un número de métodos microbiológicos conocidos en la técnica, incluyendo por ejemplo, los métodos descritos en los Ejemplos. Está bien entendido en la técnica que aunque cada compuesto "antimicrobiano tiene un efecto antimicrobiano contra al menos un patógeno en una o más cantidades eficaces, los compuestos antimicrobianos varían en cuanto a su espectro y/o potencia de actividad. Además, aunque cada compuesto adyuvante antimicrobiano tiene un efecto adyuvante en conjunción con al menos un compuesto antimicrobiano contra al menos un patógeno en una o más cantidades eficaces tanto de compuesto antimicrobiano como adyuvante, los compuestos adyuvantes antimicrobianos varían en cuanto a su espectro, potencia de actividad, y/o compatibilidad con compuestos antimicrobianos particulares. Como será evidente para un experto en la técnica,

la dosificación total variará según muchos factores, que incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, el peso, edad y estado del individuo o paciente.

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos antimicrobianos pueden ser co-administrados con uno o más antibióticos conocidos. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos adyuvantes antimicrobianos pueden ser co-administrados con uno o más compuestos antimicrobianos; en cuyo caso la cantidad eficaz total de compuesto antimicrobiano puede ser menos que lo que se requeriría en ausencia de adyuvante antimicrobiano, p.ej. ~8 veces menos, o ~16 veces menos, o ~32 veces menos, o ~64 veces menos, o ~125 veces menos, o ~250 veces menos. En algunas realizaciones, los compuestos adyuvantes antimicrobianos no son en sí antimicrobianos. En algunas realizaciones, los compuestos adyuvantes antimicrobianos son en sí antimicrobianos. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos adyuvantes de antimicrobianos pueden ser combinados con uno o más compuestos antimicrobianos en una forma de dosificación única. En algunas realizaciones, el compuesto antimicrobiano es un compuesto antimicrobiano conocido tal como, por ejemplo, almeclina, amdinocilina, amikacina, amoxicilina, amfomicina, amfotericina B, ampicilina, azacitidina, azaserina, azitromicina, azlocilina, aztreonam, artemisinina, alopurinol, ampicilina, aminoglicósidos, amfotericina B, ampicilina, ansamicinas, antraciclinas, antimicóticos, azitromicina, bacampicilina, bacitracina, bencilpeniciloil-polilisina, bleomicina, brefeldina A, butoconazol, candidina, capreomicina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefepima, cefixima, cefinenoxima, cefinetazol, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotetan, cefotina, cefoxitina, cefpiramida, cefpodoxima, cefprozilo, cefsulodina, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefacetila, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cloramfenicol, cilastatina, cinnamicina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, clioquinol, cloxacilina, colistimetato, colistina, ciclacilina, ciclosporina, ciclo-(Leu-Pro), camptotecina, cefataxima, cefalexina, cefalosporinas, calcomicina, chartreusina, clorotetraciclinas, clorotricina, crimutasinas, crisomicina M, crisomicina V, clomociclinas, dactinomicina, dalbavancina, dalfopristina, daptomicina, daunorubicina, demeclociclina, detorubicina, dicloxacilina, dihidrostreptomina, diritromicina, doxorubicina, doxiciclina, elipticinas, elsamicina, epirubicina, eritromicina, eveminomicina, filipinas, fluconazoles, fungicrominas, ácido fusídico, floxacilina, fosfomicina, gentamicina, gilvocarina, griseofulvina, griseoviridina, guameciclinas, gemifloxacina, gramidina, hetacilina, idarubicina, imipenem, iseganan, ivermectina, ilosamidas, itraconazols, kanamicina, laspartomicina, linezolid, loracarbef, lankamicina, lincomicina, magainina, meclociclina, meropenem, metaciclina, mezlocilina, minociclina, mitomicina, moenomicina, moxalactam, moxifloxacina, ácido micofenólico, macrolidas, meticilinas, mitoxantrona, nafcilina, natamicina, neomicina, netilmicina, nifimicina, nitrofurantoina, novobiocina, ácido nalidixico, norfloxacina, nistatina, nistatinas, ofloxacina, oleanomicina, oxitetracilina, paromomicina, penicilamina, feneticilina, piperacilina, plicamicina, pristinamicina, pecilocina, penicilinas, pesticidas, fosfomicina, pimarcina, platensimicina, polienos, polimixina B, polimixina E, quinupristina, quinolonas, ravidomicina, reserpinas, rifamicina, ristocetinas A y B, rifabutina, rifampina, rifamicina, rolitetraciclina, sisomicina, espiramicina, espirolactona, sulfacetamida sodio, sulfonamida, espectrinomicina, estreptomina, estreptozocina, sulbactam, sultamicilina, tacrolimus, tazobactam, teicoplanina, telitromicina, teramicinas, tetraciclinas, tiamfenicoles, tiolutinas, tobramicina, tirotricina, ticarcilina, tigeciclina, tobramicina, troleandomicina, tunicamicina, tirtricina, vancomicina, vidarabina, viomicina, virginiamicina, y wortmanninas; la presencia de un elemento plural en la lista anterior pretende hacer referencia a uno o más miembros de una familia de antibióticos conocidos en la técnica por ese nombre. Qué compuesto o compuestos deben ser co-administrados o puestos en combinación con los compuestos de la presente invención depende de varios factores, que incluyen, pero no se limitan necesariamente a, la eficacia del agente o agentes en ausencia de compuestos adyuvantes antimicrobianos, el mecanismo de acción del (de los) compuesto(s), la identidad del patógeno que causa o potencia la afección, y/o la gravedad de la afección en el sujeto.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, o intradérmica, o para administración vaginal, nasal, tópica o rectal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, p.ej., comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos con forma de cápsula, cápsulas, líquidos y jarabes aromatizados. Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar por métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

Las formas de dosificación parenterales se pueden administrar a pacientes mediante diversas vías, que incluyen subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente sortea las defensas naturales del paciente contra contaminantes, las formas de dosificación parenteral son específicamente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones. Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de excipiente, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares, y mezclas adecuadas de los mismos), aceites vegetales (tales como aceite de

5 oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, o mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de la composición puede ser mantenida, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser asegurada mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser causada mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

10 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable a menudo ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

15 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, goma tragacanto y mezclas de los mismos. Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la invención pueden ser incorporados en sistemas de liberación lenta o administración dirigida a objetivo, tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias o por incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles, que pueden ser disueltas en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

20 Las formas inyectables de depósito se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación de fármaco puede ser controlada. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable justo antes de su uso.

25 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

30 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, uno o más compuestos de la invención se mezclan con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

35 Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, pastillas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cortezas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que liberen el (los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada. Ejemplos de materiales que pueden ser útiles para retardar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica pueden incluir polvos, pulverizadores, pomadas e inhalantes. Un compuesto de la presente invención puede ser mezclado bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes, amortiguadores o propelentes necesarios que se puedan requerir. Formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones están contempladas dentro del alcance de esta invención. También están contempladas composiciones líquidas acuosas que comprenden compuestos de la invención.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetiformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, castaña, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. Un compuesto deseado de la invención se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o amortiguadores necesarios que se puedan requerir. Formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, pomadas oculares, polvos y soluciones están contempladas también dentro del alcance de esta invención. Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de esta invención, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarbonos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en la forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que están dispersados en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de los compuestos de la invención, estabilizantes, conservantes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas naturales y sintéticos (lecitinas) usados por separado o juntos. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y., (1976), p 33 y siguientes.

En algunas realizaciones, uno o más de los antimicrobianos o adyuvantes antimicrobianos, en las concentraciones o dosificaciones discutidas anteriormente, pueden ser combinados con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable, biodegradable o bien no biodegradable. Ejemplos ilustrativos de vehículos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, por ejemplo, poli(etileno-acetato de vinilo), copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico, poli(ácido láctico), gelatina, matrices de colágeno, polisacáridos, poli(D,L lactida), poli(ácido málico), poli(caprolactona), celulosas, albúmina, almidón, caseína, dextrano, poliésteres, etanol, metacrilato, poliuretano, polietileno, polímeros de vinilo, glicoles, mezclas de los mismos y similares. Excipientes estándar incluyen gelatina, caseína, lecitina, goma arábiga, colesterol, goma tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres alquílicos de polioxietileno, derivados de aceite de ricino y polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, azúcares y almidones.

Como será evidente para alguien con conocimientos en la técnica, se pueden seleccionar vehículos específicos y combinaciones de vehículos conocidos en la técnica en base a sus propiedades y características de liberación a la vista del uso pretendido. Específicamente, el vehículo puede ser sensible al pH, termosensible, termogelificante, dispuesto para liberación sostenida o una ráfaga rápida. En algunas realizaciones, se pueden usar vehículos de diferentes clases en combinación para efectos múltiples, por ejemplo, una ráfaga rápida seguida de liberación sostenida.

En otras realizaciones, uno o más de los antimicrobianos o adyuvantes antimicrobianos, en las concentraciones o dosificaciones descritas anteriormente, pueden ser encapsulados para su administración. Específicamente, los compuestos pueden ser encapsulados en microesferas, microcápsulas, micropartículas o nanoesferas biodegradables. Los vehículos de administración pueden estar compuestos de, por ejemplo, ácido hialurónico,

polietilenglicol, poli(ácido láctico), gelatina, poli(E-caprolactona), o un polímero de poli(ácido láctico-glicólico). También se pueden usar combinaciones, como, por ejemplo, se pueden revestir nanoesferas de gelatina con un polímero de poli(ácido láctico-glicólico). Como será evidente para alguien con conocimientos en la técnica, estos y otros vehículos de administración adecuados se pueden preparar según protocolos conocidos en la técnica y utilizarse para la administración de los compuestos.

Es de señalar que los antimicrobianos descritos anteriormente pueden ser combinados con potenciadores de la permeación conocidos en la técnica para mejorar la administración. Ejemplos de potenciadores de la permeación incluyen, pero no se limitan de ningún modo a, los compuestos descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 3.472.931; 3.527.864; 3.896.238; 3.903.256; 3.952.099; 4.046.886; 4.130.643; 4.130.667; 4.299.826; 4.335.115; 4.343.798; 4.379.454; 4.405.616; 4.746.515; 4.788.062; 4.820.720; 4.863.738; 4.863.970; y 5.378.730; la patente británica N° 1.011.949; e Idson, 1975, J. Pharm. Sci. 64:901-924.

Una sal farmacéuticamente aceptable "incluye una sal que conserva la actividad biológica deseada del compuesto antimicrobiano o adyuvante antimicrobiano parental, y no comunica ningún efecto toxicológico indeseado. Ejemplos de tales sales son sales de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido benzoico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y similares. También están incluidas sales de cationes tales como sodio, potasio, litio, cinc, cobre, bario, bismuto, calcio y similares; o cationes orgánicos tales como trialkilamonio. También son útiles combinaciones de las sales anteriores. Es de entender que un compuesto descrito en la presente memoria en una forma exenta de sal y un compuesto análogo en una forma de sal farmacéuticamente aceptable son ambos compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos, p.ej. ésteres de los compuestos descritos en la presente memoria, son compuestos de la presente descripción.

La preparación y utilización de sales de adición de ácido, sales de carboxilato, sales de adición de aminoácidos y sales de ión dipolar de los compuestos de la presente invención también puede ser considerada farmacéuticamente aceptable si estas son, dentro del alcance del juicio médico sensato, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y están en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso pretendido. Tales sales también pueden incluir diversos solvatos e hidratos del compuesto de la presente invención.

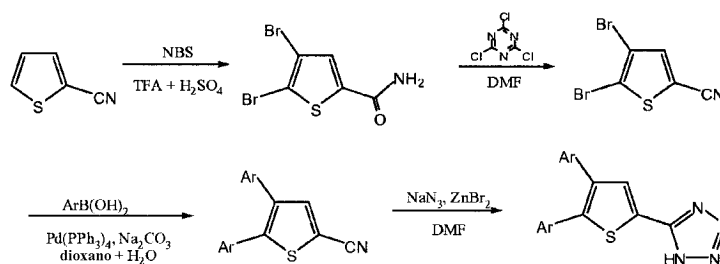
En algunas realizaciones, los agentes antimicrobianos descritos se usan como compuestos medicinales, por ejemplo, para tratar seres humanos, o como compuestos veterinarios, por ejemplo, para tratar animales, aves de corral, ganado y similares, así como en acuicultura y aplicaciones agrícolas.

Aunque se han descrito anteriormente diversas realizaciones de la invención, se reconocerá y entenderá que se pueden hacer modificaciones en las mismas, y las reivindicaciones adjuntas pretenden cubrir todas las tales modificaciones que caigan dentro del alcance de la invención.

Ciertas realizaciones de la invención serán ilustradas ahora usando ejemplos.

#### Ejemplo 1

#### Síntesis de DNM0488 y análogos



4,5-dibromotieno-2-carboxamida Se disolvió tieno-2-carbonitrilo (3,27 g, 30,0 mmol) en una mezcla de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml) y TFA (20 ml). Se añadió NBS (11,75 g, 66,0 mmol) en porciones en 20 min. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 4 h, y después se vertió en 200 g de hielo machacado. Se formó un sólido blanco, que se recogió, se lavó con agua, y se secó junto con pentóxido de fósforo a vacío para dar 8,50 g (99 %) de producto.

4,5-Dibromotieno-2-carbonitrilo Un matraz de fondo redondo secado en estufa se cargó con 4,5-dibromotieno-2-carboxamida (4,28 g, 15,0 mmol) y 20 ml de DMF en una atmósfera de argón. La disolución se enfrió en un baño de hielo-agua, y después se añadió cloruro cianúrico (1,81 g, 9,8 mmol) en una porción. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 3 h adicionales. Se



añadieron 100 ml de agua. Se formó un sólido blanco, que se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó junto con pentóxido de fósforo a vacío para dar 3,70 g (92 %) de producto.

4,5-Bis(4-cloro-2-metilfenil)tiofeno-2-carbonitrilo Se cargó un matraz de fondo redondo con 4,5-dibromotiofeno-2-carbonitrilo (534 mg, 2,00 mmol), ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico (818 mg, 4,80 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (136 mg, 0,10 mmol). Después de ser desgasificado, se añadió dioxano (10 ml) y carbonato de sodio acuoso (5 ml, 2M, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C. El progreso de la reacción fue monitorizado por TLC. Después de que la reacción estuvo completa, se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1). Se obtuvieron 0,60 g (84 %) de producto como un aceite transparente.

5-(4,5-Bis(4-cloro-2-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0488) Un matraz de fondo redondo se cargó con 4,5-bis(4-cloro-2-metilfenil)tiofeno-2-carbonitrilo (600 mg, 1,67 mmol), bromuro de cinc (945 mg, 4,20 mmol) y azida de sodio (273 mg, 4,20 mmol). Después de ser desgasificado, se añadió DMF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó a esta temperatura hasta que estuvo completa. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron 30 ml de HCl acuoso 0,1 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano: EtOAc: AcOH = 30: 10: 1). Se obtuvieron 603 mg (90 %) de producto como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,82 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,94 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,26 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,99 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,20 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,05 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 140,58, 139,14, 139,12, 138,19, 133,59, 133,39, 132,94, 132,47, 131,71, 131,17, 130,57, 130,17, 130,11, 126,00, 125,80, 19,69, 19,57.

Los siguientes compuestos se prepararon también usando un método análogo:

5-(4,5-Bis(4-metilnaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0486) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 8,00 (d, *J* = 8,49 Hz, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 8,49 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,47 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,36 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,22 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,22 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 141,36, 135,65, 134,20, 132,18, 132,13, 131,98, 131,68, 131,30, 130,95, 129,21, 127,85, 127,50, 126,30, 126,22, 126,12, 125,95, 125,89, 125,81, 125,75, 124,55, 124,50, 19,07, 18,97.

5-(4,5-Bis(4-clorofenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0487) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 4H), 7,38 - 7,31 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 140,14, 137,85, 133,55, 133,45, 132,63, 131,58, 131,15, 130,74, 130,54, 129,19, 128,94, 124,74.

5-(4,5-Di(bifenil-2-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0489) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,48 (s, 1H), 7,35 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,55 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,00 Hz, 1H), 7,30 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,55 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,00 Hz, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 10H), 6,72 - 6,65 (m, 2H), 6,65 - 6,58 (m, 3H), 6,55 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 141,91, 140,83, 140,46, 140,19, 139,33, 132,94, 132,02, 131,21, 130,32, 130,23, 130,20, 129,88, 128,63, 128,46, 128,45, 127,95, 127,88, 127,70, 127,45, 127,34, 126,61, 126,34.

5-(4,5-Bis(3-cloro-4-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0504) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,70 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,05 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,85 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,80 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,83 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,73 Hz, 1H), 2,34 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 139,77, 137,40, 136,19, 135,06, 134,02, 133,71, 133,55, 131,80, 131,68, 131,60, 131,54, 128,79, 128,69, 127,71, 127,43, 19,38, 19,32.

5-(4,5-Bis(5-cloro-2-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0508) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,25 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,23 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,28 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 140,36, 139,01, 136,27, 135,74, 134,71, 133,43, 132,26, 132,23, 131,07, 130,59, 130,15, 130,01, 129,56, 128,95, 19,26, 19,16.

5-(4,5-Bis(3,4-dimetilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0509) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,28 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,63 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,67 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,48 Hz, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 141,17, 138,26, 136,90, 136,80, 136,57, 135,65, 132,51, 131,95, 130,14, 129,86, 129,68, 129,65, 129,54, 126,21, 126,06, 19,41, 19,33, 19,14, 19,11.

5-(4,5-Bis(4-isopropilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0512) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 8H), 2,90 (sep, *J* = 6,88 Hz, 1H), 1,24 - 1,18 (m, 12H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 148,87, 147,77, 141,11, 138,25, 132,48, 132,01, 130,15, 128,75, 128,55, 126,93, 126,67, 33,11, 33,08, 23,76, 23,65.

5-(4,5-Bis(2-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0531) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,81 (s, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 6H), 7,02 (t, *J* = 7,35 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,44 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 141,77, 140,03, 136,57, 135,51, 134,73, 131,87, 131,48, 131,26, 130,42, 130,39, 130,10, 128,93, 127,89, 125,89, 125,72, 19,91, 19,75.

- 5-(4,5-Bis(2-isopropilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0534)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 5H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 3,10 - 2,95 (m, 2H), 1,04 (s, 6H), 0,95 (d,  $J = 6,80$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  148,48, 147,51, 140,43, 132,28, 131,09, 129,46, 128,43, 126,23, 126,15, 125,72, 125,66, 30,36, 10,15, 24,46.
- 5 5-(4,5-Bis(2-fenoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0536)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 8H), 7,16 - 7,05 (m, 4H), 6,79 (d,  $J = 7,90$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 7,65$  Hz, 1H), 6,66 - 6,61 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  155,83, 155,76, 154,04, 153,87, 138,02, 136,48, 131,75, 131,63, 131,33, 130,42, 129,91, 129,86, 129,50, 126,43, 124,08, 123,68, 123,64, 123,46, 123,24, 118,95, 118,70, 118,37, 117,81.
- 10 5-(4,5-Bis(4-fluoronaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0537)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,05 - 7,95 (m, 4H), 7,85 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,53 (t,  $J = 7,53$  Hz, 1H), 7,40 (t,  $J = 7,55$  Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,15 (dd,  $J_1 = 10,55$  Hz,  $J_2 = 8,00$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  159,20, 158,48, 157,19, 156,48, 140,42, 139,24, 132,83, 132,79, 132,44, 132,40, 132,00, 129,91, 129,84, 128,92, 128,89, 127,97, 127,90, 127,80, 127,75, 127,02, 126,85, 125,89, 125,85, 125,53, 125,51, 125,41, 125,39, 122,86, 122,75, 122,73, 122,62, 120,25, 120,23, 120,21, 120,19, 109,42, 109,28, 109,26, 109,12.
- 15 5-(4,5-Bis(2-clorofenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0538)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,07 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,05$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 7,91$  Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (dt,  $J_1 = 1,06$  Hz,  $J_2 = 7,50$  Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  142,02, 139,64, 134,55, 134,27, 133,64, 133,21, 132,59, 132,11, 131,78, 130,56, 130,40, 130,23, 129,57, 127,08, 126,97, 124,30.
- 20 5-(4,5-Bis(2-etilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0541)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,77 (s, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 5H), 7,17 (t,  $J = 7,43$  Hz, 1H), 7,08 (dt,  $J_1 = 1,10$  Hz,  $J_2 = 7,33$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 7,50$  Hz, 1H), 2,50 (q,  $J = 7,50$  Hz, 2H), 2,43 (q,  $J = 7,50$  Hz, 2H), 1,06 (t,  $J = 7,50$  Hz, 3H), 0,96 (t,  $J = 7,50$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  142,74, 141,68, 141,58, 139,90, 134,00, 131,53, 131,48, 130,97, 130,33, 129,16, 128,69, 128,45, 128,11, 125,71, 125,56, 123,74, 25,51, 25,38, 15,09, 15,01.
- 25 5-(4,5-Bis(dibenzo[b,d]furan-4-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0542)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 3H), 8,04 (dd,  $J_1 = 7,63$  Hz,  $J_2 = 0,98$  Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,22 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  155,30, 155,22, 152,65, 152,36, 137,03, 135,52, 131,54, 128,15, 127,93, 127,75, 127,68, 124,22, 124,05, 123,36, 123,34, 123,20, 123,16, 123,12, 121,82, 121,36, 121,28, 120,90, 119,86, 117,22, 111,38, 111,25.
- 30 5-(4,5-Di(benzofuran-2-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0543)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,23 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,75$  Hz, 2H), 7,67 (t,  $J = 7,28$  Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 3H), 7,33 (dt,  $J_1 = 2,20$  Hz,  $J_2 = 7,40$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  154,12, 153,91, 149,67, 147,67, 130,34, 130,05, 128,48, 128,36, 128,21, 125,92, 125,38, 123,75, 123,53, 121,93, 121,68, 111,27, 111,26, 107,06, 106,01.
- 35 5-(4,5-Bis(2-metoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0544)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,10 (dd,  $J_1 = 7,55$  Hz,  $J_2 = 1,50$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,35$  Hz, 2H), 6,98 (dd,  $J_1 = 7,50$  Hz,  $J_2 = 1,35$  Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,59 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  156,29, 156,25, 138,75, 137,01, 131,72, 130,91, 130,30, 130,09, 129,16, 124,59, 121,73, 120,37, 120,29, 111,85, 111,60, 55,28, 55,22.
- 40 5-(4,5-Bis(2,3-dimetoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0545)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,03 (dt,  $J_1 = 1,20$  Hz,  $J_2 = 8,00$  Hz, 2H), 6,98 (d,  $J = 7,70$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 8,00$  Hz, 1H), 6,67 (dd,  $J_1 = 7,75$  Hz,  $J_2 = 1,40$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J_1 = 7,58$  Hz,  $J_2 = 1,58$  Hz, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,57 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  152,73, 146,13, 146,07, 138,01, 136,68, 131,51, 129,53, 126,64, 123,88, 122,59, 122,43, 113,24, 112,63, 60,12, 59,96, 55,72, 55,67.
- 45 5-(4,5-Bis(4-terc-butilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0546)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 4H), 7,30 (d,  $J = 8,41$  Hz, 2H), 7,27 (d,  $J = 8,41$  Hz, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,28 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  151,15, 150,07, 141,08, 132,17, 132,12, 129,84, 128,46, 128,28, 125,80, 125,53, 34,46, 34,37, 31,09, 30,99.
- 50 5-(4,5-Bis(4-cloro-2-iso-propilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0548)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,30 (dd,  $J_1 = 2,24$  Hz,  $J_2 = 8,30$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,30$  Hz, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 2H), 1,04 (ancho, 6H), 0,95 (d,  $J = 6,80$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  150,00, 149,20, 140,39, 138,88, 134,47, 133,44, 133,30, 132,20, 131,71, 131,19, 128,76, 126,16, 126,04, 125,97, 125,76, 29,95, 29,77, 23,54 (ancho).
- 50 5-(4,5-Bis(2-(trifluorometil)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0549)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,88 - 7,78 (m, 3H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,41 (ancho, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$
- 55 5-(4,5-Bis(2-(trifluorometoxi)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0550)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 5H), 7,32 (dd,  $J_1 = 7,50$  Hz,  $J_2 = 1,70$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  145,44, 136,94, 135,8, 132,48, 131,7, 131,17, 130,98, 130,22, 127,82, 127,62, 127,4, 125,37, 120,88, 120,54, 118,85, 118,81.

- 5- (4,5-Bis(2,4-dimetoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0552)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,75 (s, 1H), 6,99 (d,  $J$  = 8,45 Hz, 1H), 6,87 (d,  $J$  = 8,45 Hz, 1H), 6,64 - 6,58 (m, 2H), 6,46 (dd,  $J_1$  = 8,50 Hz,  $J_2$  = 2,25 Hz, 1H), 6,43 (dd,  $J_1$  = 8,50 Hz,  $J_2$  = 2,25 Hz, 1H), 3,764 (s, 3H), 3,756 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  160,84, 160,13, 157,52, 157,46, 138,46, 136,36, 131,91, 131,62, 130,91, 117,24, 114,29, 105,25, 104,89, 98,82, 98,79, 55,49, 55,40, 55,29, 55,19.
- 5- (4,5-Bis(2,6-dimetoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0553)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,22 (t,  $J$  = 8,38 Hz, 1H), 7,16 (d,  $J$  = 8,33 Hz, 1H), 6,57 (d,  $J$  = 8,40 Hz, 2H), 6,55 (d,  $J$  = 8,35 Hz, 1H), 3,49 (s, 6H), 3,47 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  157,67, 157,29, 134,19, 132,23, 130,01, 128,89, 113,22, 110,53, 103,80, 103,73, 55,26, 55,10.
- 10 (2,2'-(5-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno-2,3-diil)bis(2,1-fenilen))dimetanol (DNM0555)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 7,60 Hz, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 7,70 Hz, 1H), 7,37 (dt,  $J_1$  = 1,47 Hz,  $J_2$  = 7,45 Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 3H), 7,13 (dt,  $J_1$  = 1,00 Hz,  $J_2$  = 7,49 Hz, 1H), 7,02 (dd,  $J_1$  = 1,00 Hz,  $J_2$  = 7,60 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,23 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  141,19, 140,84, 140,12, 139,48, 133,01, 131,45, 131,19, 130,04, 129,89, 128,87, 127,85, 127,65, 127,26, 126,65, 126,59, 60,71,60,44.
- 15 2,2'-(5-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno-2,3-diil)dibenzaldehído (DNM0556)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  9,91 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 7,80 Hz, 2H), 7,59 (dt,  $J_1$  = 1,35 Hz,  $J_2$  = 7,55 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 7,34 (t,  $J$  = 7,53 Hz, 1H), 7,18 (d,  $J$  = 7,50 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  192,30, 191,20, 153,22, 140,91, 139,47, 137,51, 134,79, 134,72, 134,66, 134,40, 134,04, 133,00, 132,44, 132,21, 130,28, 129,89, 129,76, 129,32, 126,53.
- 20 5-(4,5-Di(furan-3-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0557)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,03 (dd,  $J_1$  = 0,93 Hz,  $J_2$  = 1,38 Hz, 1H), 7,93 (dd,  $J_1$  = 0,90 Hz,  $J_2$  = 1,30 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (t,  $J$  = 1,60 Hz, 1H), 7,77 (t,  $J$  = 1,70 Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J_1$  = 0,83 Hz,  $J_2$  = 1,83 Hz, 1H), 6,59 (dd,  $J_1$  = 0,80 Hz,  $J_2$  = 1,80 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  144,46, 143,86, 141,52, 140,76, 131,73, 130,93, 130,30, 119,66, 117,66, 110,91, 110,38.
- 25 5-(4,5-Di(tiofen-3-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0558)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,68 (dd,  $J_1$  = 1,33 Hz,  $J_2$  = 2,88 Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J_1$  = 2,95 Hz,  $J_2$  = 4,95 Hz, 1H), 7,61 (dd,  $J_1$  = 2,95 Hz,  $J_2$  = 4,90 Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J_1$  = 1,28 Hz,  $J_2$  = 2,88 Hz, 1H), 7,03 (dd,  $J_1$  = 1,18 Hz,  $J_2$  = 4,93 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  135,88, 135,23, 133,66, 132,73, 131,40, 127,61, 127,59, 127,52, 126,80, 125,14, 123,88.
- 30 5-(4,5-Bis(2-(tiofen-3-il)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0559)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (dt,  $J_1$  = 1,15 Hz,  $J_2$  = 7,51 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 7,16 - 7,00 (m, 2H), 6,90 (dd,  $J_1$  = 1,23 Hz,  $J_2$  = 2,88 Hz, 1H), 6,85 (dd,  $J_1$  = 1,23 Hz,  $J_2$  = 2,88 Hz, 1H), 6,73 (d,  $J$  = 7,65 Hz, 1H), 6,64 (d,  $J$  = 7,65 Hz, 1H), 6,58 (dd,  $J_1$  = 1,20 Hz,  $J_2$  = 4,95 Hz, 1H), 6,53 (dd,  $J_1$  = 1,20 Hz,  $J_2$  = 4,95 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  142,01, 140,99, 140,62, 139,74, 135,76, 135,02, 132,86, 131,72, 130,96, 130,16, 129,91, 129,73, 129,37, 128,68, 127,94, 127,81, 127,73, 127,16, 127,06, 125,56, 125,39, 123,16, 122,78.
- 35 5-(4,5-Bis(2-(furan-3-il)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0560)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,12 (dt,  $J_1$  = 1,30 Hz,  $J_2$  = 7,58 Hz, 1H), 6,96 (d,  $J$  = 7,54 Hz, 1H), 6,85 (dd,  $J_1$  = 0,95 Hz,  $J_2$  = 7,66 Hz, 1H), 6,20 (dd,  $J_1$  = 0,83 Hz,  $J_2$  = 1,78 Hz, 1H), 6,12 (dd,  $J_1$  = 0,80 Hz,  $J_2$  = 1,75 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  142,01, 140,99, 140,62, 139,74, 135,76, 135,02, 132,86, 131,72, 130,96, 130,16, 129,91, 129,73, 129,37, 128,68, 127,94, 127,81, 127,73, 127,16, 127,06, 125,56, 125,39, 123,16, 122,78.
- 40 5-(4,5-Bis(2-cloro-4-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0563)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,29 (d,  $J$  = 7,80 Hz, 1H), 7,06 (d,  $J$  = 7,74 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  141,00, 139,73, 138,42, 132,59, 132,54, 131,88, 131,38, 131,08, 130,57, 130,19, 130,03, 128,06, 127,87, 127,82, 20,39, 10,37.
- 45 5-(4,5-Bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0564)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,83 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,99 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,172 (s, 6H), 2,166 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  156,89, 156,12, 140,69, 137,89, 131,78, 130,86, 130,45, 130,27, 129,19, 128,99, 127,91, 59,43, 59,42, 15,78, 15,74.
- 50 5-(4,5-Bis(3-cloro-4-metoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0565)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,87 (s, 1H), 7,41 (d,  $J$  = 2,05 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 2,00 Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J_1$  = 2,15 Hz,  $J_2$  = 8,65 Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J_1$  = 2,08 Hz,  $J_2$  = 8,58 Hz, 1H), 7,20 (d,  $J$  = 8,70 Hz, 1H), 7,17 (d,  $J$  = 8,65 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  172,03, 154,75, 154,03, 139,42, 136,95, 131,63, 130,00, 129,84, 129,19, 128,70, 127,88, 125,48, 121,39, 121,18, 113,24, 113,01, 56,29, 56,18.
- 55 3,3'-(5-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno-2,3-diil)dibenzoato de dietilo (DNM0593)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d,  $J$  = 7,75 Hz, 1H), 7,98 (d,  $J$  = 7,75 Hz, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 7,90 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 3H), 7,34 (t,  $J$  = 7,75 Hz, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 4H), 1,42 - 1,35 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  167,33, 166,35, 142,50, 138,70, 135,47, 133,75, 133,73, 133,17, 132,49, 131,28, 131,27, 130,90, 130,44, 130,20, 129,85, 129,20, 128,99, 128,97, 124,48, 61,88, 61,64, 14,39.

1,1'-(3,3'-(5-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno-2,3-diil)bis(3,1-fenilen))dibutan-1-ona (DNM0599)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 3H), 7,54 (d,  $J = 7,80$  Hz, 1H), 7,46 (t,  $J = 7,60$  Hz, 1H), 7,40 (t,  $J = 7,70$  Hz, 1H), 2,94 (t,  $J = 7,28$  Hz, 2H), 2,85 (t,  $J = 7,30$  Hz, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 4H), 0,99 (t,  $J = 7,35$  Hz, 3H), 0,98 (t,  $J = 7,35$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  200,52, 139,04, 137,96, 137,80, 136,06, 134,09, 134,00, 133,71, 132,47, 129,80, 129,51, 129,44, 129,04, 128,58, 128,04, 41,20, 41,06, 18,23, 18,18, 14,28.

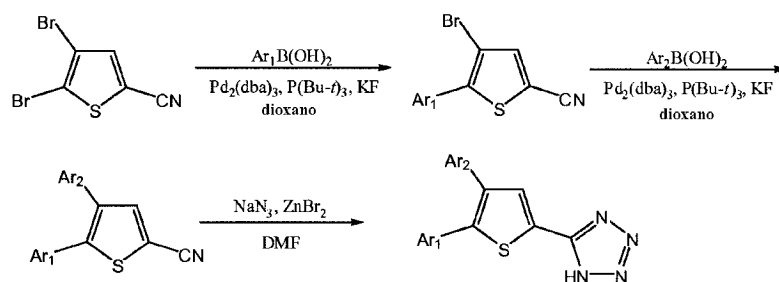
5,5'-(5-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno-2,3-diil)bis(3-hidroxibenzoato) de dietilo (DNM0607)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  10,12 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 4H), 1,33 - 1,20 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  165,34, 165,07, 157,89, 157,75, 139,98, 138,09, 136,36, 133,97, 131,78, 131,60, 131,02, 120,17, 120,10, 120,01, 115,86, 115,11, 60,91, 60,81, 14,07, 14,00.

10 5-(4,5-Bis(3-butilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0608)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7,44 (s, 1H), 6,91 - 6,56 (m, 8H), 8,06 (s, 1H), 2,31 - 2,05 (m, 4H), 1,29 - 1,16 (m, 4H), 1,16 - 1,00 (m, 4H), 0,81 - 0,67 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  142,80, 142,62, 139,91, 138,91, 136,26, 134,07, 129,86, 129,58, 129,54, 128,54, 127,63, 127,02, 126,88, 126,61, 35,70, 35,68, 33,79, 33,68, 22,66, 22,63, 14,33.

15 5-(4,5-bis(3-ciclopentilmetil)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0612)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 4H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 2,54 - 2,48 (m, 4H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 8H), 1,54 - 1,41 (m, 4H), 1,17 - 1,00 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  152,84, 144,09, 143,03, 142,82, 139,94, 135,22, 133,02, 132,94, 129,97, 129,77, 129,12, 128,70, 128,57, 128,14, 126,76, 126,41, 122,42, 42,08, 41,99, 32,56, 25,06.

## Ejemplo 2

20 Síntesis de DNM0576 y análogos



25 4-Bromo-5-(4-metilnaftalen-1-il)tiofeno-2-carbonitrilo Un matraz de fondo redondo se cargó con 4,5-dibromotiofeno-2-carbonitrilo (536 mg, 2,00 mmol), ácido 4-metilnaftalen-1-ilborónico (409 mg, 2,20 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (18,3 mg, 0,020 mmol) y KF (383 mg, 6,60). Después de ser desgasificado, se añadió dioxano (5 ml) y  $\text{P}(\text{Bu-}t)_3$  (0,24 ml, 0,2M, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. hasta que estuvo completa. Se añadieron 30 ml de agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3:1$ ). Se obtuvieron 0,58 g (88 %) de producto como un sólido blanco.

30 4-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(4-metilnaftalen-1-il)tiofeno-2-carbonitrilo Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-bromo-5-(4-metilnaftalen-1-il)tiofeno-2-carbonitrilo (203 mg, 0,62 mmol), ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico (119 mg, 0,70 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (9,2 mg, 0,010 mmol) y KF (126 mg, 2,17). Después de ser desgasificado, se añadió dioxano (2,0 ml) y  $\text{P}(\text{Bu-}t)_3$  (0,15 ml, 0,2M, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. hasta que estuvo completa. Se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3:1$ ). Se obtuvieron 0,21 g (90,6 %) de producto como un sólido blanco.

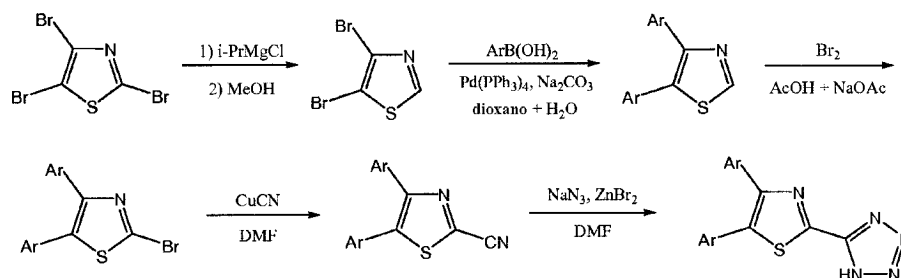
35 5-(4-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(4-metilnaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0576) Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(4-metilnaftalen-1-il)tiofeno-2-carbonitrilo (209 mg, 0,56 mmol), bromuro de cinc (338 mg, 1,50 mmol) y azida de sodio (97,5 mg, 1,50 mmol). Después de ser desgasificado, se añadió DMF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó a esta temperatura hasta que estuvo completa. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron 30 ml de HCl acuoso 0,1 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano: EtOAc: AcOH = 30: 10: 1). Se obtuvieron 196 mg (84 %) de producto como un sólido blanco,  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,03 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,05$  Hz, 1H), 7,55 (t,  $J = 7,68$  Hz, 1H), 7,48 (t,  $J = 7,65$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 7,19$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 7,30$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 1,95$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 7,04 (dd,  $J_1 = 8,25$  Hz,  $J_2 = 2,06$  Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,17 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  172,05, 141,01, 139,65, 138,35, 135,93, 133,73, 132,18, 132,10, 131,64, 131,31, 131,26, 129,80, 129,23, 127,62, 126,45, 126,26, 126,02, 125,53, 125,51, 124,67, 21,08, 19,82.

Los siguientes compuestos se prepararon también usando un método análogo:

- 5-*(4-(4-Clorofenil)-5-(4-metilnaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol* (DNM0572)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,09 (d,  $J = 8,39$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,46$  Hz, 1H), 7,56 (t,  $J = 7,32$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 7,84$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 7,25$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 7,24$  Hz, 1H), 7,17-7,09 (m, 4H), 2,76 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  152,64, 142,65, 138,24, 135,00, 134,09, 133,65, 133,08, 132,16, 131,91, 131,87, 129,76, 128,93, 127,95, 126,54, 126,37, 126,30, 126,11, 124,78, 124,46, 19,80.
- 5-*(4-(5-Clorofenil)-4-(4-metilnaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol* (DNM0575)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 8,09 (d,  $J = 8,44$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,11$  Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 4H), 2,72 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  139,74, 139,15, 136,18, 133,66, 132,29, 132,15, 131,14, 130,40, 129,40, 129,23, 128,61, 127,69, 126,69, 126,36, 126,28, 125,47, 124,77, 19,23.
- 5-*(4-(4-Fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol* (DNM0592)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,94 (d,  $J = 8,45$  Hz, 2H), 7,57 (d,  $J = 8,45$  Hz, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,28 (t,  $J = 8,80$  Hz, 2H), 3,27 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  163,32, 161,36, 141,61, 139,83, 139,71, 137,14, 131,45, 131,38, 131,32, 129,58, 129,42, 128,44, 128,42, 127,46, 124,88, 116,37, 116,19, 43,36.
- 3-*(2-(4-Metilnaftalen-1-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)benzoato de etilo* (DNM0596)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,00 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,96 (t,  $J = 1,64$  Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (dt,  $J_1 = 7,85$  Hz,  $J_2 = 1,35$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1H), 7,35 (t,  $J = 7,60$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 7,79$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 7,74$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 7,10$  Hz, 1H), 7,14 (t,  $J = 7,85$  Hz, 1H), 4,24 (q,  $J = 7,07$  Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,24 (t,  $J = 7,15$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  166,77, 143,43, 138,88, 135,13, 134,17, 133,51, 133,05, 132,84, 132,03, 131,41, 130,72, 129,59, 129,31, 128,91, 127,95, 126,46, 126,36, 126,14, 124,71, 123,55, 61,60, 19,76, 14,21.
- 3-*(2-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)benzoato de etilo* (DNM0597)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (dd,  $J_1 = 8,22$  Hz,  $J_2 = 1,50$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,22$  Hz, 1H), 4,38 (q,  $J = 7,15$  Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,40 (t,  $J = 7,14$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  166,58, 142,77, 138,62, 138,53, 134,15, 133,77, 133,52, 132,76, 132,50, 131,59, 131,14, 130,70, 129,59, 129,35, 129,24, 126,57, 124,34, 61,74, 20,16, 14,39.

### Ejemplo 3

#### Síntesis de DNM0574 y análogos



- 4,5-Dibromotiazol A una disolución de 2,4,5-tribromotiazol (3,12 g, 9,67 mmol) en THF anhidro (25 ml) se añadió *i*-PrMgCl (4,84 ml, 2M en THF, 9,67 mmol) a temperatura de baño de hielo-sal en atmósfera de argón. Después de la adición completa, la reacción se agitó durante 1 h a temperatura de baño de hielo-sal, y después se inactivó con metanol (2 ml). La reacción fue desarrollada con un procedimiento típico, y el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (30 % de DCM en hexano) para dar 1,45 g de producto.

- 4,5-Bis(4-cloro-2-metilfenil)tiazol Un matraz de fondo redondo se cargó con 4,5-dibromotiazol (160 mg, 0,66 mmol), ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico (269 mg, 1,58 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (38,1 mg, 0,033 mmol). Después de ser desgasificado, se añadió dioxano (5 ml) y carbonato de sodio acuoso (3 ml, 2M, 6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C. El progreso de la reacción fue monitorizado por TLC. Después de que la reacción estuvo completa, se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido para dar 170 mg de producto como un aceite transparente.

- 2-Bromo-4,5-bis(4-cloro-2-metilfenil)tiazol Una disolución de 4,5-Bis(4-cloro-2-metilfenil)tiazol (170 mg, 0,51 mmol), NBS (100 mg, 0,56 mmol) y NaOAc (82 mg, 1,0 mmol) en AcOH (5 ml) y DCM (3 ml) se agitó durante una noche a t.a., y después se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido para dar 196 mg de producto.

5 4,5-Bis(4-cloro-2-metilfenil)tiazol-2-carbonitrilo Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-bromo-4,5-bis(4-cloro-2-metilfenil)tiazol (196 mg, 0,47 mmol) y CuCN (84,2 mg, 0,94 mmol). Después de ser desgasificado, se añadieron 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C durante una noche. Después de ser enfriada hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con 25 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido para dar 150 mg de producto.

10 4,5-Bis(4-cloro-2-metilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0574) Un matraz de fondo redondo se cargó con 4,5-bis(4-cloro-2-metilfenil)tiazol-2-carbonitrilo (150 mg, 0,42 mmol), bromuro de cinc (189 mg, 0,84 mmol) y azida de sodio (45,5 mg, 0,84 mmol). Después de ser desgasificado, se añadió DMF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C durante una noche. Después de ser enfriada hasta t.a., la reacción se inactivó con 30 ml de HCl acuoso 0,1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano: EtOAc: AcOH = 30: 10: 1). Se obtuvieron 120 mg de producto como un sólido blanco, <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,93 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,90 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 166,07, 153,61, 139,50, 138,74, 134,92, 133,48, 132,53, 131,87, 131,42, 130,27, 129,98, 126,64, 125,67, 21,13, 19,51.

Los siguientes compuestos se prepararon también usando un método análogo:

20 4,5-Bis(5-cloro-2-metilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0567) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,95 (d, *J* = 2,17 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,25 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,80 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,23 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,33 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 165,31, 152,99, 135,93, 135,54, 135,31, 133,72, 133,07, 132,04, 130,99, 130,09, 129,94, 129,64, 128,79, 128,72, 20,82, 19,03.

25 4,5-Bis(3-cloro-4-metilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0568) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 8,09 (d, *J* = 1,30 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,93 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,38 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,20 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,95 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 166,30, 153,18, 138,95, 136,51, 134,29, 133,22, 132,68, 132,20, 131,49, 131,20, 129,01, 127,53, 126,22, 125,36, 19,68, 19,50.

25 4,5-Bis(4-metilnaftalen-1-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0569) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 9,99 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 9,52 Hz, 2H), 8,04 (d, *J* = 7,35 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 7,47 - 7,49 (m, 6H), 7,47 (d, *J* = 7,30 Hz, 1H), 2,764 (s, 3H), 2,761 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 167,71, 154,55, 138,21, 135,74, 132,61, 132,41, 131,55, 129,79, 129,58, 129,06, 128,26, 127,48, 127,41, 126,69, 126,34, 126,23, 126,13, 126,04, 125,93, 125,83, 124,78, 124,59, 19,52, 19,23.

30 4,5-Bis(4-clorofenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0573) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 8,10 (d, *J* = 8,43 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,44 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,50 Hz, 2H), 5,3 (d, *J* = 8,50 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 166,61, 153,57, 135,94, 133,87, 132,11, 130,85, 130,74, 129,52, 128,50, 128,29.

35 4,5-Bis(4-fluoronaftalen-1-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0578) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 9,02-8,95 (m, 1H), 8,24-8,16 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 8,49 Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,62 (t, *J* = 7,80 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,21 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,14 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,96 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,54 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 166,76, 160,47, 159,60, 158,43, 157,59, 153,30, 132,99, 132,96, 131,08, 130,07, 129,99, 129,08, 128,99, 128,92, 127,82, 127,58, 126,92, 125,63, 123,39, 123,26, 123,23, 123,10, 120,54, 120,49, 120,35, 120,30, 109,92, 109,75, 109,55, 109,40.

40 4,5-Bis(4-bifenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0581) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 8,17 (d, *J* = 8,32 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,32 Hz, 2H), 7,84-7,72 (m, 8H), 7,56-7,47 (m, 4H), 7,47-7,38 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 167,64, 154,70, 142,75, 140,67, 139,37, 138,93, 132,38, 131,10, 129,43, 129,12, 129,05, 128,23, 127,84, 127,60, 127,17, 126,79, 126,70, 126,68.

45 4,5-Bis(4-*t*-butilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0582) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,99 (d, *J* = 8,25 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,25 Hz, 4H), 7,48 (d, *J* = 8,30 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,32 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 167,93, 155,03, 154,21, 151,65, 130,58, 129,56, 128,52, 126,35, 126,27, 125,27, 34,77, 34,51, 31,02, 30,87.

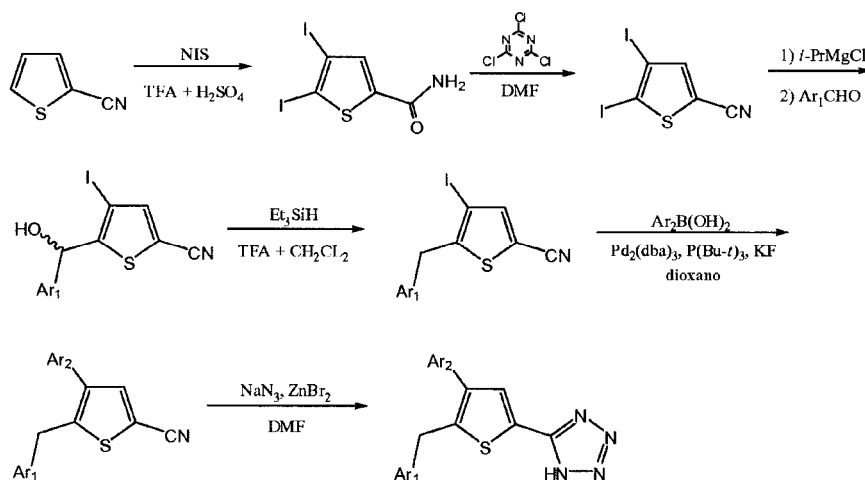
4,5-Bis(3,4-dimetilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0583) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,85 (s, 1H), 7,79 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,65, *J*<sub>2</sub> = 7,80 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,95 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,85 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 168,65, 155,73, 140,64, 138,00, 137,85, 136,73, 131,33, 130,85, 130,32, 130,17, 129,93, 127,70, 126,54, 124,49, 19,91, 19,87, 19,75, 19,71.

50 4,5-Bis(4-cloro-2-isopropilfenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiazol (DNM0584) <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7,73 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,10 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,18, *J*<sub>2</sub> = 8,33 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,13, *J*<sub>2</sub> = 8,23 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 3,77 (sep, *J* = 6,85 Hz, 1H), 2,93 (sep, *J* = 6,83 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,85 Hz, 6H), 1,11 (d, *J* = 6,80 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz) δ 166,64, 154,25, 150,51, 150,06, 136,15, 134,62, 132,72, 132,50, 131,94, 129,84, 127,13, 126,93, 126,22, 126,16, 30,57, 29,36, 23,72, 23,59.

55

## Ejemplo 4

## Síntesis de DNM0577 y análogos



- 5 4,5-Diyodotiofeno-2-carboxamida Se disolvió tiofeno-2-carbonitrilo (5,39 g, 49,39 mmol) en una mezcla de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 ml) y TFA (30 ml). Se añadió NIS (23,34 g, 103,74 mmol) en porciones en 30 min. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 4 h, y después se vertió en 300 g de hielo machacado. Se formó un sólido blanco, que se recogió, se lavó con agua, y se secó junto con pentóxido de fósforo a vacío para dar 17,8 g (95 %) de producto.
- 10 4,5-Diyodotiofeno-2-carbonitrilo Un matraz de fondo redondo secado en estufa se cargó con 4,5-diyodotiofeno-2-carboxamida (5,68 g, 15,0 mmol) y 20 ml de DMF en una atmósfera de argón. La disolución se enfrió en un baño de hielo-agua, y después se añadió cloruro cianúrico (1,81 g, 9,8 mmol) en una porción. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 3 h adicionales. Se añadieron 100 ml de agua. Se formó un sólido blanco, que se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua, y se secó junto con pentóxido de fósforo a vacío para dar 4,87 g (90 %) de producto.
- 15 5-((4-Clorofenil)(hidroxi)metil)-4-yodotiofeno-2-carbonitrilo Un matraz de fondo redondo secado en estufa se cargó con 4,5-diyodotiofeno-2-carbonitrilo (1,80 g, 5,0 mmol). Después de ser desgasificado, se añadió THF anhidro (15 ml) mediante jeringuilla. Después de ser enfriado hasta -78 °C, se añadió gota a gota *i*-PrMgCl (3 ml, 2,0 M, 6,0 mmol). La reacción se agitó adicionalmente durante 30 min a -78 °C después de la adición completa. Después se añadió 4-clorobenzaldehído (0,98 g, 7,0 mmol) en 5 ml de THF. Después de agitar durante 10 min a -78 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 50 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano:EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 30:3:10). Se obtuvieron 1,39 g (74 %) de producto como un sólido blanco.
- 20 5-((4-Clorofenil)(hidroxi)metil)-4-yodotiofeno-2-carbonitrilo Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-4-yodotiofeno-2-carbonitrilo (1,67 g, 4,45 mmol). Después de ser desgasificado, se añadieron secuencialmente diclorometano (8 ml), TFA (4 ml) y trietilsilano (1,1 ml, 6,9 mmol) mediante jeringuilla. La reacción se agitó adicionalmente a t.a. hasta que estuvo completa, y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1). Se obtuvieron 1,36 g (85 %) de producto como un sólido blanco.
- 25 5-(4-Clorobencil)-4-(4-metilnaftalen-1-il)tiofeno-2-carbonitrilo Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-(4-clorobencil)-4-yodotiofeno-2-carbonitrilo (180 mg, 0,50 mmol), ácido 4-metilnaftalen-1-ilborónico (102 mg, 0,55 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (9,2 mg, 0,010 mmol) y KF (126 mg, 2,17). Después de ser desgasificado, se añadió dioxano (2,0 ml) y  $\text{P}(\text{Bu}-t)_3$  (0,15 ml, 0,2M, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. hasta que estuvo completa. Se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (5 % de acetato de etilo en hexano). Se obtuvieron 0,17 g (91 %) de producto como un sólido blanco.
- 30 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(4-metilnaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0577) Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-(4-clorobencil)-4-(4-metilnaftalen-1-il)tiofeno-2-carbonitrilo (170 mg, 0,45 mmol), bromuro de cinc (338 mg, 1,50 mmol) y azida de sodio (97,5 mg, 1,50 mmol). Después de ser desgasificado, se añadió DMF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó a esta temperatura hasta que se completó. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron 30 ml de HCl acuoso 0,1 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se
- 35 40

- purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano: EtOAc: AcOH = 30: 10: 1). Se obtuvieron 161 mg (85 %) de producto como un sólido blanco,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,05 (d,  $J = 8,46$  Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1H), 7,53 (t,  $J = 7,58$  Hz, 1H), 7,42 (t,  $J = 7,53$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 7,11$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 7,08$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2H), 6,92 (d,  $J = 8,14$  Hz, 2H), 3,86 (ABq, 2H,  $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,06$ ,  $J_{\text{AB}} = 15,90$  Hz), 2,70 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  152,61, 145,54, 139,59, 137,96, 135,22, 132,97, 132,76, 132,69, 132,27, 131,09, 130,05, 128,81, 127,55, 126,33, 126,25, 126,20, 126,16, 124,75, 122,29, 34,24, 19,77.
- 5 Los siguientes compuestos se prepararon también usando un método análogo:
- 5-5-(4-Clorobencil)-4-(4-clorofenil)tiofenil-1H-tetrazol (DNM0579)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,70$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 8,70$  Hz, 2H), 7,40 (d,  $J = 8,34$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,34$  Hz, 2H), 4,30 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  143,21, 138,47, 138,38, 133,64, 132,51, 131,51, 130,65, 130,49, 130,24, 128,89, 128,65, 122,97, 32,99.
- 10 5-5-(4-Clorobencil)-4-(4-cloro-2-isopropilfenil)tiofenil-1H-tetrazol (DNM0580)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,31 (d,  $J = 2,05$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,35$  Hz, 2H), 7,16 (dd,  $J_1 = 8,12$  Hz,  $J_2 = 2,10$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 8,20$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 7,85$  Hz, 2H), 3,89 (ABq, 2H,  $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,04$ ,  $J_{\text{AB}} = 14,13$  Hz), 2,76 (sep,  $J = 6,85$  Hz, 1H), 1,10 - 0,97 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  152,60, 149,93, 144,93, 139,52, 137,57, 134,85, 132,95, 131,97, 131,93, 131,70, 130,02, 129,01, 126,41, 126,15, 122,28, 30,02, 30,85, 24,57, 23,42.
- 15 5-5-(4-Clorobencil)-4-(4-fluoronaftalen-1-il)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0587)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,17 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 4,10 - 3,91 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  158,86, 156,86, 144,75, 138,33, 137,42, 132,85, 132,81, 131,60, 131,28, 130,30, 128,78, 128,75, 128,41, 127,93, 127,85, 127,78, 126,99, 125,40, 125,38, 123,10, 122,97, 120,43, 120,39, 109,53, 109,37, 33,01, 21,07.
- 20 5-(4-(Bifenil-2-il)-5-(4-clorobencil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0588)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,43 (d,  $J = 7,60$  Hz, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 5H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 6,89 (d,  $J = 8,33$  Hz, 2H), 3,73 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  143,34, 140,80, 140,48, 139,40, 138,13, 133,20, 131,66, 131,37, 130,76, 130,42, 130,30, 129,03, 128,69, 128,42, 128,23, 127,71, 127,03, 122,21, 33,01.
- 25 3-(2-(4-Clorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)benzoato de etilo (DNM0595)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,09-7,93 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 7,24$  Hz, 1H), 7,66 (t,  $J = 7,71$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 7,86$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J = 7,86$  Hz, 2H), 4,52-4,14 (m, 4H), 1,31 (t,  $J = 7,07$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  165,42, 143,15, 138,63, 138,45, 135,17, 133,07, 131,49, 130,65, 130, 48, 130,40, 129,46, 128,79, 128,64, 128,37, 123,12, 60,94, 32,96, 14,11.
- 30 1-(3-(2-(4-Clorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)fenil)butan-1-ona (DNM0600)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,00 7,97 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 7,70$  Hz, 1H), 7,65 (t,  $J = 7,95$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,40$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,40$  Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,98 (t,  $J = 7,15$  Hz, 2H), 1,63 (sex,  $J = 7,30$  Hz, 1H), 0,93 (t,  $J = 7,35$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  199,80, 142,91, 138,94, 138,55, 137,20, 135,19, 132,80, 131,50, 130,68, 130,42, 129,40, 128,66, 127,75, 127,08, 123,27, 39,85, 32,99, 17,17, 13,61.
- 35 5-(4-(3-Butilfenil)-5-(4-clorobencil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0606)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,81 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 2,62 (t,  $J = 7,65$  Hz, 2H), 1,56 (qi,  $J = 7,55$  Hz, 2H), 1,31 (sex,  $J = 7,54$  Hz, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,37$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  142,95, 139,99, 138,72, 134,71, 131,41, 130,87, 130,39, 128,77, 128,59, 128,58, 128,34, 127,76, 125,68, 122,74, 34,73, 33,04, 21,75, 13,79.
- 40 3-(2-(4-Clorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)-5-hidroxibenzoato de etilo (DNM0609)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  10,12 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 3H), 7,27 (d,  $J = 8,35$  Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 4H), 1,30 (t,  $J = 7,10$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  165,41, 157,89 150,98, 142,84, 138,79, 138,53, 136,37, 131,64, 131,47, 130,45, 130,38, 128,64, 123,18, 119,84, 119,74, 114,99, 60,87, 32,99, 14,11.
- 45 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(3-(ciclopentilmetil)fenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0610)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,81 (s, 1H), 7,41 - 7,43 (m, 3H), 7,30 (d,  $J = 7,70$  Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 2,61 (d,  $J = 7,45$  Hz, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 4H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,21 - 1,09 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  150,80, 142,42, 142,22, 140,05, 138,70, 134,61, 131,41, 130,92, 130,34, 128,70, 128,67, 128,58, 128,11, 125,68, 122,65, 41,32, 41,17, 33,01, 31,90, 24,48.
- 50 3-(2-(4-Clorobencil)-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-il)fenol (DNM0613)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  9,65 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,35$  Hz, 2H), 7,29 (t,  $J = 7,88$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 8,40$  Hz, 2H), 6,91 (d,  $J = 7,90$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (dd,  $J_1 = 1,79$  Hz,  $J_2 = 8,10$  Hz, 1H), 4,29 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  157,66, 142,45, 139,94, 138,72, 136,01, 131,46, 130,76, 130,44, 129,94, 128,64, 119,11, 115,20, 114,78, 33,07.
- 55 5-(5-(4-Clorobencil)-4-(3-metoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0615)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 3H), 7,29 (d,  $J = 8,45$  Hz, 2H), 7,09 (d,  $J = 7,80$  Hz, 1H), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 7,02 (dd,  $J_1 = 2,00$  Hz,  $J_2 = 8,20$  Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  159,49, 142,69, 139,68, 138,70, 136,13, 131,45, 130,87, 130,44, 129,99, 128,65, 120,68, 113,83, 113,50, 55,14, 33,06.



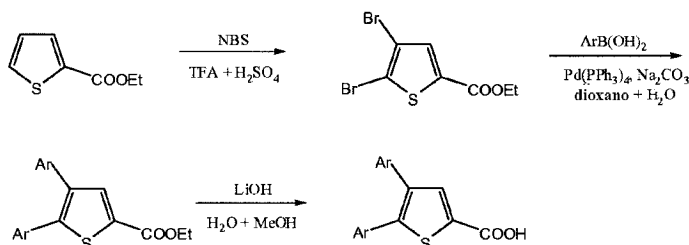
5-5-(4-Clorobencil)-4-(3-butoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0616)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,81 (s, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 3H), 7,26 (d,  $J = 8,35$  Hz, 2H), 7,05 (d,  $J = 7,60$  Hz, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,95 (t,  $J = 6,50$  Hz, 2H), 1,69 (pen,  $J = 6,96$  Hz, 2H), 1,43 (sex,  $J = 7,50$  Hz, 2H), 0,94 (t,  $J = 7,40$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  158,90, 150,96, 142,40, 139,75, 138,74, 136,10, 131,43, 130,85, 130,39, 129,96, 128,63, 122,80, 120,51, 114,13, 67,14, 33,04, 30,73, 18,72, 13,72.

5-5-(4-Clorobencil)-4-(3-etoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0617)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,81 (s, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 3H), 7,26 (d,  $J = 8,40$  Hz, 2H), 7,05 (d,  $J = 7,65$  Hz, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,04 (q,  $J = 7,00$  Hz, 2H), 1,33 (t,  $J = 7,00$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  158,74, 142,67, 139,70, 138,71, 136,11, 131,44, 130,89, 130,43, 130,01, 128,63, 120,54, 114,20, 114,01, 63,05, 33,05, 14,63.

10 5-5-(4-Clorobencil)-4-(3-propoxifenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0618)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 7,26 (d,  $J = 8,40$  Hz, 2H), 7,05 (d,  $J = 7,65$  Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,91 (t,  $J = 6,60$  Hz, 2H), 1,73 (sex, 7,06, 2H), 0,98 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  158,88, 142,50, 139,74, 138,73, 136,09, 131,43, 130,91, 130,39, 129,97, 128,63, 122,72, 120,51, 114,14, 68,92, 33,04, 22,02, 10,37.

### Ejemplo 5

15 Síntesis de DNM0566 y análogos



4,5-dibromotiofeno-2-carboxilato de etilo A una disolución agitada de tiofeno-2-carboxilato de etilo (12,62 g, 80,8 mmol) en 12 ml de ácido sulfúrico y 40 ml de TFA se añadió NBS (32,00 g, 177,8 mmol) en porciones durante 2~3 horas. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo. El precipitado blanco formado se recogió mediante filtración por succión, y se purificó por recristalización en metanol. Se obtuvieron 23,38 g (92%) de producto como un sólido blanco, pf: 47,0 - 48,0 (pf lit. 48,0 - 49,0 °C, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1991, 64 (8), 2566-8).

4,5-Bis(4-cloro-2-isopropilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo Un matraz de fondo redondo se cargó con 4,5-dibromotiofeno-2-carboxilato de etilo (235,5 mg, 0,75 mmol), ácido 4-cloro-2-isopropilfenilborónico (327,5 mg, 1,65 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (43 mg, 0,0375 mmol). Después de ser desgasificado, se añadió dioxano (5 ml) y carbonato de sodio acuoso (3 ml, 2M, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C hasta que la reacción estuvo completa. Después de ser enfriada hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 30 ml de agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1) para dar 0,28 g (81 %) de producto como un sólido blanco.

Ácido 4,5-bis(4-cloro-2-isopropilfenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0566) A una disolución de 4,5-bis(4-cloro-2-isopropilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (280 mg, 0,61 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se añadió una disolución de LiOH (72 mg, 3,0 mmol) en agua (2 ml). La reacción se agitó a t.a. hasta que estuvo completa, y después se concentró. El residuo se redisolvió en 20 ml de agua y se aciduló con HCl ac. 1N hasta pH 2. El precipitado blanco se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por recristalización en una mezcla disolvente de acetato de etilo y hexano para dar 0,24 g (91 %) de producto como un sólido blanco,  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,23 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 1,88$  Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,03 (dd,  $J_1 = 8,23$  Hz,  $J_2 = 2,20$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,26$  Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 1,04 (d,  $J = 4,94$  Hz, 6H), 0,98 (d,  $J = 6,95$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  167,13, 149,87, 149,06, 146,58, 139,45, 137,21, 135,53, 134,39, 132,79, 131,84, 131,57, 131,14, 129,01, 126,43, 126,28, 125,86, 125,77, 30,27, 30,23, 23,93.

Los siguientes compuestos se prepararon también usando un método análogo:

Ácido 4,5-bis(4-bifenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0497)  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  13,34 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 8H), 7,50 - 7,32 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  162,69, 143,94, 140,16, 139,30, 139,09, 139,00, 138,17, 135,56, 134,08, 133,00, 131,98, 129,46, 129,38, 129,02, 128,98, 127,87, 127,63, 127,12, 126,86, 126,61, 126,53.

Ácido 4,5-bis(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0498)  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  13,39 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,40$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J = 8,40$  Hz, 2H), 7,32 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 7,29 (d,  $J = 8,42$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 162,53, 143,06, 137,68, 135,30, 133,60, 133,47, 133,44, 132,47, 131,46, 130,74, 130,64, 129,13, 128,78.

5 Ácido 4,5-bis(5-cloro-2-metilfenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0501) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 13,38 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,20 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,15 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 162,63, 143,31, 138,84, 136,36, 135,58, 134,85, 134,75, 133,77, 133,76, 132,18, 132,08, 130,47, 130,07, 129,86, 129,60, 128,88, 127,74, 19,22, 19,09.

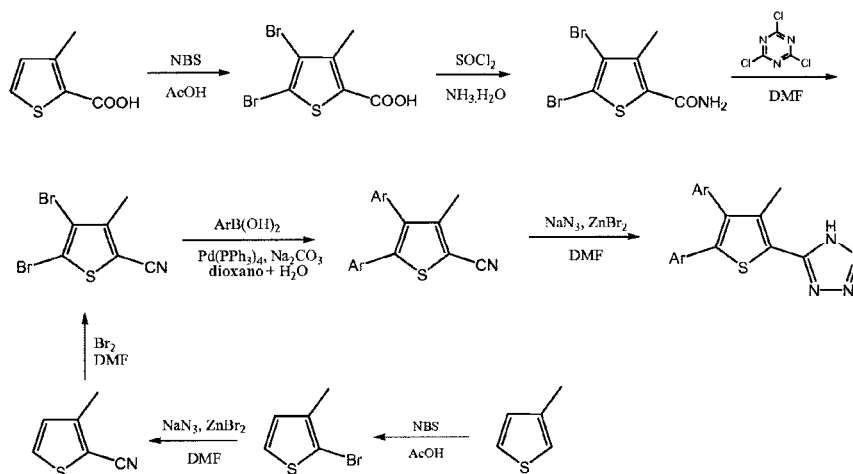
10 Ácido 4,5-bis(3-clorofenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0502) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 13,34 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,10 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 5H), 7,26 (d, *J* = 7,65 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 162,50, 142,92, 137,70, 136,57, 135,23, 134,51, 133,77, 133,50, 133,31, 130,87, 130,48, 128,75, 128,56, 128,53, 127,85, 127,69, 127,63.

Ácido 4,5-bis(2,4-dimetilfenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0503) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 13,19 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 3H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 162,82, 144,83, 139,77, 138,16, 136,78, 136,10, 135,28, 135,22, 132,49, 132,04, 130,98, 130,91, 130,02, 129,43, 126,45, 126,27, 20,66, 20,61, 19,78, 19,64.

15 Ácido 4,5-bis(4-cloro-2-metilfenil)tiofeno-2-carboxílico (DNM0561) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,81 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 7,03 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,24 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,02 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 167,74, 147,16, 140,15, 139,20, 138,26, 137,56, 135,29, 134,06, 133,61, 132,85, 131,97, 131,74, 131,13, 131,03, 130,88, 126,50, 126,43, 20,61, 20,59.

#### Ejemplo 6

20 Síntesis de DNM0631 y análogos



25 2-Bromo-3-metiltiofeno Se añadió en porciones NBS (8,90 g, 50,0 mmol) a una disolución agitada de 3-metiltiofeno (4,90 g, 50,0 mmol) en ácido acético (20 ml) a t.a. Después de la adición completa, la reacción se agitó a t.a. hasta que estuvo completa. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y después se extrajo con una mezcla disolvente 3:1 de hexano y éter. La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 1N y salmuera. Después de ser secada sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se concentró a vacío para dar 2-bromo-3-metiltiofeno (8,20 g, 92,7 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 3-Metiltiofeno-2-carbonitrilo Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-bromo-3-metiltiofeno (8,20 g, 46,3 mmol) y CuCN (8,29 g, 92,6 mmol). Después de ser desgasificado, se añadieron 50 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C durante una noche. Después de ser enfriada hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con 250 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se hizo pasar a través de una columna de sílice corta y gruesa, y la columna se eluyó con hexano para dar 5,07g de producto.

35 4,5-Dibromo-3-metiltiofeno-2-carbonitrilo Se añadió gota a gota bromo (4,25 ml, 82,6 mmol) a una disolución agitada de 3-metiltiofeno-2-carbonitrilo (5,07 g, 41,2 mmol) en DMF (20 ml) a t.a. Después de la adición completa, la reacción se calentó hasta 60 °C hasta que estuvo completa. Después de ser enfriada hasta t.a., la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua. El sólido amarillo claro formado se recogió mediante filtración por succión, y se secó junto con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a vacío para dar 9,84 g de 4,5-dibromo-3-metiltiofeno-2-carbonitrilo.

40 4,5-Bis(4-cloro-2-isopropilfenil)-3-metiltiofeno-2-carbonitrilo Un matraz de fondo redondo se cargó con 4,5-dibromo-3-metiltiofeno-2-carbonitrilo (140,5 mg, 0,50 mmol), 2-(4-cloro-2-isopropilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

(308,7 mg, 1,10 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (29 mg, 0,025 mmol). Después de ser desgasificado, se añadió dioxano (5 ml) y carbonato de sodio acuoso (3 ml, 2M, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C hasta que la reacción estuvo completa. Después de ser enfriada hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 30 ml de agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4: 1) para dar 190,5 mg (89 %) de producto como un sólido blanco.

5-(4,5-Bis(4-cloro-2-isopropilfenil)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0631) Un matraz de fondo redondo se cargó con 4,5-bis(4-cloro-2-isopropilfenil)-3-metiltiofeno-2-carbonitrilo (190,5 mg, 0,44 mmol), bromuro de cinc (338 mg, 1,50 mmol) y azida de sodio (97,5 mg, 1,50 mmol). Después de ser desgasificado, se añadió DMF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C y se agitó a esta temperatura hasta que se completó. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron 30 ml de HCl acuoso 0,1 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (hexano: EtOAc: AcOH = 30: 10: 1). Se obtuvieron 188,7 mg (90 %) de producto como un sólido blanco, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,25 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,18 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,13 Hz, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 3,04 (sep, *J* = 6,75 Hz, 1H), 2,74 (sep, *J* = 6,80 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,80 Hz, 6H), 0,90 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 150,32, 149,87, 141,11, 140,81, 140,72, 135,33, 134,47, 132,72, 132,02, 131,51, 129,01, 126,30, 126,20, 125,84, 125,52, 30,35, 30,10, 24,76, 23,60, 23,13, 15,78.

Los siguientes compuestos se prepararon también usando un método análogo:

20 5-(4,5-bis(4-cloro-2-metilfenil)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0614) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,15 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 141,47, 140,34, 139,95, 139,41, 139,16, 134,57, 133,83, 133,81, 132,76, 132,20, 131,43, 130,52, 130,42, 126,20, 126,00, 20,81, 20,03, 15,56.

25 5-(4,5-Bis(4-metilnaftalen-1-il)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0620) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,04 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,30 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,10 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,65 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 142,29, 141,77, 141,39, 135,21, 134,23, 132,73, 132,52, 132,44, 132,35, 131,52, 128,93, 128,72, 127,94, 126,61, 126,30, 126,07, 125,82, 125,74, 125,70, 125,64, 125,52, 124,44, 124,10, 119,63, 19,49, 19,42, 15,54.

30 5-(4,5-Bis(3-butilfenil)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0627) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,30 (t, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,10 - 6,97 (m, 5H), 2,59 (t, *J* = 7,58 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,46 (t, *J* = 7,75 Hz, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,33 - 1,18 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,35 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,30 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 143,22, 143,19, 142,95, 141,28, 141,17, 135,74, 133,10, 130,46, 129,16, 128,47, 128,30, 128,15, 127,67, 127,45, 126,23, 125,52, 35,42, 35,36, 33,56, 33,26, 30,31, 22,15, 22,07, 15,64, 13,92.

40 5-(4,5-Bis(4-fluoronaftalen-1-il)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol (DNM0628) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,10 - 8,06 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,39 (t, *J* = 7,50 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,40 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,80 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,38 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,83 Hz, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 2,34 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 159,96, 159,45, 157,93, 157,44, 141,79, 141,44, 133,85, 133,81, 133,52, 133,49, 128,95, 128,89, 128,71, 128,67, 128,08, 128,02, 127,36, 127,24, 126,30, 126,20, 125,67, 125,53, 125,39, 123,72, 123,59, 123,56, 123,43, 121,05, 121,01, 120,70, 120,66, 109,03, 108,87, 108,77, 108,61, 15,53.

#### Ejemplo 7

Medida de la inhibición de AcpS

#### Materiales

45 La [<sup>3</sup>H]Acetil-CoA se mezcló como 1 volumen de patrón radiomarcado Perkin Elmer NET290 (p.ej. 0,1 mCi/ml, 3,7 Ci/mmol en acetato de Na, pH 4,5-5,0 = 27 μM) con 1,2 volúmenes de acetil-CoA 1 mM sin marcar (Sigma). El ácido tricloroacético se preparó como una disolución al 10% p/v. El suero de albúmina bovina se preparó como una disolución de 25 mg/ml en agua. DTT se preparó como una disolución 50 mM en agua.

Procedimiento

1. Una reacción estándar contuvo lo siguiente en un volumen total de 10 µl:

<u>Reactivos patrón</u>	<u>Volumen (µl)</u>	<u>Concentración final</u>
Fosfato de Na 1 M, pH 7	0,5	50 mM
MgCl <sub>2</sub> 0,1 M	1	10 mM
DTT 50 mM	1	5 mM
proteína portadora apo-acilo (ACP)	4,4 µg	50 µM
enzima AcpS	~0,06 µg	
[ <sup>3</sup> H]Acetil-CoA 570 µM	1	57 µM
Compuesto de ensayo, p.ej. DNM0488	0,5	µM predeterminado, p.ej. 500 o 50
ddH <sub>2</sub> O hasta 10 µl		

2. Los tubos se incubaron a T.A. La [<sup>3</sup>H]acetil-CoA se añadió la última para iniciar la reacción. Para detener la reacción, se retiraron 2 µl a un tubo de centrifuga de 1,5 ml que contenía 800 µl de TCA al 10% frío. Se recogieron hasta cuatro puntos de tiempo para cada reacción, p.ej. a 5 min, 10 min, 30 min, y 60 min.

3. Se añadieron 20 µl de BSA 25 mg/ml a cada tubo, se mezclaron y se incubaron en hielo durante 10 min, después se centrifugaron a 12.000 g durante 5 min para formar un gránulo. El sobrenadante se retiró usando P1000.

4. Cada gránulo se lavó dos veces con 800 µl de TCA al 10% frío cada vez, después se centrifugó a 12.000 g durante 5 min después de cada lavado. Se descartó el sobrenadante. Cada gránulo se resuspendió en 50 µl de ácido fórmico. La suspensión se transfirió a un vial de escintilación y se midió la radioactividad en 2 ml de cóctel de escintilación líquida.

El error aleatorio (estocástico) en el conteo de escintilación es proporcional a la raíz cuadrada de los conteos (*no* dpm) acumulados en el periodo de conteo; es decir 10% para 100, 3,3% para 1.000, 1% para 10.000, etc. Siempre que los conteos radioactivos (dpm) están en los millares, el ensayo proporciona datos útiles. Los resultados se reportan en términos de % de actividad con respecto a los conteos sustraídos del blanco para el sustrato de trabajo.

Un % de actividad menor que aproximadamente 40% es indicativo de inhibición de la enzima AcpS por el compuesto de ensayo a esa concentración.

Para los resultados, véase la tabla en el Ejemplo a continuación.

Ejemplo 8

Medida de las concentraciones inhibitorias mínimas (MICs)

Las susceptibilidades a los compuestos se determinaron usando el método de microdilución de caldo M7-A6 de los National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Se prepararon paneles de microdilución en caldo Mueller-Hinton ajustado en cationes (Ca<sup>2+</sup>, 25 µg/ml; Mg<sup>2+</sup>, 12,5 µg/ml) para contener concentraciones de dilución duplicantes de antimicrobiano de un intervalo apropiado. Se incorporaron controles de DMSO (dimetilsulfóxido) en el panel para imitar la cantidad de DMSO usada en disolver algunos de los compuestos a las concentraciones más altas. Cada volumen de pocillo de panel final fue 100 µl, con un inóculo bacteriano de 5 x 10<sup>5</sup> CFU (unidades formadoras de colonias) / ml de la bacteria relevante. Los paneles se leyeron después de 16 a 20 h de incubación a 35 grados Celsius en el aire del ambiente. La MIC (concentración inhibitoria mínima) se definió como la concentración más baja de antimicrobiano que inhibió el crecimiento visible.

## ES 2 583 093 T3

La siguiente tabla, así como la FIG. 1, indica los resultados de los experimentos de ambos Ejemplos 7 y 8 donde estuvieron disponibles, demostrando la inhibición de AcpS y los efectos antimicrobianos sobre *Staph. aureus* Resistente a la Metilina (MRSA) y *E. coli* D22:

ID del Compuesto	% de actividad de AcpS a 500 uM	% de actividad de AcpS a 50 uM	MIC MRSA (uM)	MIC E coli D22 (uM)
DNM0486	0,16	0,82	2	>125
DNM0487	0,08	3,34	8	>125
DNM0488	0,32	11,49	4	125
DNM0489	0	17,89	2	>125
DNM0504	0,16	7,33	125	125
DNM0508	0,1	44,92	4	>125
DNM0509	0,2	31,07	15	>125
DNM0512	0,7	37,29	8	>125
DNM0531	4,38	96,76	60	>125
DNM0534	0	33,98	8	>125
DNM0535	3,48	92,62	125	>125
DNM0536	0,2	8,25	8	125
DNM0537	0,14	1,28	2	125
DNM0538	0,58	82,18	30	>125
DNM0541	0,3	63,12	30	>125
DNM0542	0,7	9,58	2	>125
DNM0546	5,16	37,21	4	>125
DNM0548	0,1	3,1	4	60
DNM0549	0,48	71,31	30	>125
DNM0550	0,39	47,83	30	>125
DNM0559	0,5	7,01	2	>125
DNM0560	0,06	63,58	15	>125
DNM0563	0,56	15,12	8	125
DNM0564	0,75	47,61	15	>125
DNM0565	0,11	22,91	15	>125
DNM0570	0,19	33,7	15	125

ES 2 583 093 T3

DNM0571	0,11	8,19	8	>125
DNM0575	0,23	5,86	8	>125
DNM0572	0,51	4,41	8	>125
DNM0576	0,15	5,88	4	>125
DNM0577	0,4	5,54	8	>125
DNM0579	3,02	15,74	8	125
DNM0580	0,85	1,62	8	125
DNM0587	0	2,13	8	
DNM0588	0	2,67	8	
DNM0446	25,36		4	>125
DNM0447	0,47	32,56	15	>125
DNM0453	23,76		8	>125
DNM0457	0	1,56	8	60
DNM0461	0,85	13,39	1	>125
DNM0464	0,28	9,03	1	>125
DNM0470	27,69		4	125
DNM0474	0,3	15,08	2	>125
DNM0479	0,1	12,79	2	>125
DNM0480	2,04	7,35	4	125
DNM0493	2,7	25,28	4	>125
DNM0510	0,12	8,4	4	>125
DNM0511	0	14,36	8	>125
DNM0514	0,14	5,73	4	>125
DNM0515	3,44	30,26	2	>125
DNM0516	5	32,01	2	>125
DNM0520	20,86		2	>125
DNM0529	0,16	91,56	30	>125
DNM0532	0,22	30,66	60	>125
DNM0539	39,39		8	>125
DNM0648		60,1		

## Ejemplo 9

Medida de MICs de combinación para la evaluación del potencial adyuvante antibiótico en *Ps. aeruginosa*

Siguiendo generalmente el procedimiento del Ejemplo 8, se determinaron las MICs de ampicilina, eritromicina y azitromicina contra *Ps. aeruginosa*. En paralelo a este esfuerzo, se prepararon disoluciones que eran idénticas. A cada una de estas se añadieron 0,5 µl de disolución patrón de un compuesto de la presente invención dado, después se diluyeron para producir una concentración final de 125 µM, 60 µM, y/o 30 µM para la determinación de la actividad adyuvante. Se determinó que los compuestos eran adyuvantes de antibióticos si la mezcla producía una MIC más baja que la del agente antibiótico en solitario. Los resultados fueron como sigue, demostrando efectos adyuvantes antimicrobianos:

- 10 • DNM0487 a 125 µM (MIC >2 mM sola) produjo una MIC hasta 60 veces más baja para eritromicina.
- DNM0487 a 125 µM produjo una MIC hasta 60 veces más baja para ampicilina.
- DNM0488 a 125 µM produjo una MIC hasta 60 veces más baja para ampicilina.
- DNM0501 a 60 µM produjo una MIC hasta 60 veces más baja para eritromicina.
- DNM0501 a 60 µM produjo una MIC hasta 250 veces más baja para ampicilina.
- 15 • DNM0537 a 60 µM produjo una MIC hasta 60 veces más baja para eritromicina.
- DNM0537 a 30 µM produjo una MIC hasta ~7 veces más baja para eritromicina.
- DNM0537 a 30 µM produjo una MIC hasta 250 veces más baja para ampicilina.
- DNM0548 a 125 µM produjo una MIC hasta 125 veces más baja para eritromicina.
- DNM0548 a 125 µM produjo una MIC hasta 125 veces más baja para ampicilina.

## 20 Ejemplo 10

Medida de MICs para compuestos seleccionados contra un panel de patógenos de desafío

Los inóculos para cada cepa bacteriana se prepararon recogiendo 5-10 colonias nítidas de las placas de cultivo y suspendiéndolas en el caldo apropiado según las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M07-A8, M24-A o M11-A7 según fue apropiado. El inóculo fue resuspendido mediante agitación vigorosa en un mezclador de vórtice durante 15 s. Después la turbidez se ajustó al patrón de McFarland 0,5 ( $1-5 \times 10^6$  CFU/ml). El inóculo se diluyó adicionalmente en los medios apropiados para los ensayos de MIC para dar un inóculo final en cada pocillo de  $2-8 \times 10^5$  CFU/ml. Las MICs fueron ensayadas en el caldo apropiado de acuerdo con las directrices del CLSI apropiadas.

30 Se preparó una disolución patrón de cada compuesto en una concentración de 1,28 g/l en DMSO. El patrón se diluyó adicionalmente en los medios apropiados para dar una concentración de partida máxima de 128 mg/l en el ensayo. 100 µl de los medios apropiados, según las directrices del CLSI, se dispensaron en cada pocillo en las columnas 2-12. 200 µl de disolución de cada compuesto (a 256 mg/l) se dispensaron en cada pocillo en la columna 1. Se pipetearon alícuotas de 100 µl desde los pocillos de la columna 1 y se dispensaron en la columna 2 con una pipeta multicanal ( $\pm 2\%$  de coeficiente de variación) diluyendo así dos veces. Después se pipetearon muestras de 100 µl desde los pocillos de la columna 2 y se dispensaron en la columna 3. El procedimiento se repitió hasta la columna 10. Los 100 µl finales de fármaco diluido de la columna 10 se descartaron entonces. La Fila 11 actuó como control positivo (sin compuesto, pero organismos añadidos), la Fila 12 actuó como control negativo (sin compuesto, y sin organismos añadidos).

40 100 µl de la suspensión de inóculo apropiada en los medios apropiados, según las directrices del CLSI, se añadieron a los pocillos apropiados. Esto dio como resultado un pocillo que contenía 200 µl de volumen final (constituido de 100 µl de compuesto diluido o diluyentes y 100 µl de inóculo o caldo en solitario). Todas las placas fueron incubadas en la oscuridad bajo condiciones aeróbicas o anaeróbicas a 30-37°C durante 24-48 horas, según la directriz del CLSI apropiada. Las placas se leyeron visualmente 24-48 horas después de la inoculación. Se determinaron puntos finales de 100% de inhibición (puntos finales de interpretación CLSI después de un examen visual).

45

ES 2 583 093 T3

Los resultados de MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub> y 100% de inhibición se reportan a continuación en µg/ml en las siguientes Tablas, indicando cada compuesto ensayado contra una especie y cepa dadas:

Compuesto	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212			<i>Bacillus cereus</i> NCTC6349		
	100%	80%	50%	100%	80%	50%
DNM0610	1	1	1	0,5	0,5	0,5
DNM0488	0,5	0,5	0,5	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0487	2	2	2	0,5	0,5	0,5
DNM0477	8	4	4	1	1	0,5
DNM0566	0,5	0,5	0,5	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0576	1	1	1	0,5	≤0,25	≤0,25
DNM0466	4	4	2	0,5	≤0,25	≤0,25
DNM0465	2	2	2	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0508	2	2	2	0,5	0,5	0,5
DNM0547	1	1	1	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0474	1	1	1	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0606	1	1	1	0,5	0,5	0,5
DNM0537	1	1	0,5	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0548	0,25	0,25	0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
Vancomicina	4	4	4	2	2	1

Compuesto	<i>Staphylococcus epidermidis</i> NRS122			<i>Staphylococcus epidermidis</i> NRS7		
	100%	80%	50%	100%	80%	50%
DNM0610	16	8	4	2	1	1
DNM0488	2	2	1	0,5	0,25	0,25
DNM0487	4	4	4	1	1	0,5
DNM0477	16	16	8	1	0,5	0,25
DNM0566	2	2	1	1	1	1
DNM0576	2	2	2	0,5	0,5	0,25



ES 2 583 093 T3

DNM0466	16	8	4	0,5	0,25	0,25
DNM0465	8	8	4	1	0,25	0,25
DNM0508	8	8	4	1	0,5	0,5
DNM0547	16	8	4	1	1	1
DNM0474	16	8	4	1	1	0,5
DNM0606	4	4	2	1	0,5	0,5
DNM0537	4	4	4	1	1	0,5
DNM0548	1	1	1	0,5	0,5	0,5
Vancomicina	2	1	1	4	4	2

Compuesto	<i>Staphylococcus aureus</i> NRS2 (ATCC700698)			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC43300		
	100%	80%	50%	100%	80%	50%
DNM0610	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0488	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0487	2	2	1	1	1	1
DNM0477	2	2	2	2	2	1
DNM0566	0,5	0,5	0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0576	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0466	1	1	1	1	1	1
DNM0465	1	1	1	1	1	1
DNM0508	1	1	0,5	1	1	1
DNM0547	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0474	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0606	0,5	0,5	0,5	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0537	1	1	1	1	1	0,5
DNM0548	0,5	0,5	0,5	≤0,25	≤0,25	≤0,25
Vancomicina	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5

Compuesto	<i>Staphylococcus aureus</i> NR51 (ATCC700699)			<i>Staphylococcus aureus</i> NRS382		
	100%□	80%□	50%□	100%□	80%	50%
DNM0610	≤0,25	≤0,25	≤0,25	0,5	0,5	0,5
DNM0488	≤0,25	≤0,25	≤0,25	0,5	0,5	0,5
DNM0487	0,5	0,5	0,25	1	1	1
DNM0477	1	1	1	2	2	2
DNM0566	≤0,25	≤0,25	≤0,25	0,5	0,5	0,5
DNM0576	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5
DNM0466	1	1	0,5	2	2	1
DNM0465	1	1	1	2	2	2
DNM0508	1	1	0,5	1	1	1
DNM0547	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0474	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5
DNM0606	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0537	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0548	≤0,25	≤0,25	≤0,25	0,5	0,5	0,5
Vancomicina	4	4	2	1	1	1

Compuesto	<i>Staphylococcus aureus</i> NRS383			<i>Staphylococcus aureus</i> NRS384		
	100%	80%	50%	100%	80%	50%
DNM0610	0,5	0,5	0,5	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0488	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0487	1	1	1	1	1	1
DNM0477	4	4	2	2	2	2
DNM0566	≤0,25	≤0,25	≤0,25	0,5	0,5	0,5
DNM0576	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0466	2	2	1	1	1	1
DNM0465	2	2	1	2	2	1

ES 2 583 093 T3

DNM0508	1	1	1	1	1	1
DNM0547	0,5	0,5	0,5	1	1	1
DNM0474	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0606	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0537	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0548	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
Vancomicina	0,5	0,5	0,5	1	1	1

Compuesto	<i>Staphylococcus aureus</i> EUP SAU040			<i>Staphylococcus aureus</i> EUP MRSA004		
	100%	80%	50%	100%	80%	50%
DNM0610	0,5	0,5	0,5	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0488	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0487	2	1	1	2	2	1
DNM0477	2	2	1	2	2	2
DNM0566	0,5	0,5	0,5	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0576	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0466	2	1	1	2	2	1
DNM0465	1	1	1	1	1	1
DNM0508	1	1	1	1	1	1
DNM0547	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5
DNM0474	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0606	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0537	1	1	1	1	1	0,5
DNM0548	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Vancomicina	1	1	1	0,5	0,5	0,5

Compuesto	<i>Staphylococcus aureus</i> EUP MRSA002			<i>Staphylococcus aureus</i> EUP MRSA002		
	100%	80%	50%	100%	80%	50%

ES 2 583 093 T3

DNM0610	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0488	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0487	2	2	1	1	1	1
DNM0477	4	2	2	2	2	1
DNM0566	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0576	≤0,25	≤0,25	≤0,25	0,5	0,5	0,5
DNM0466	1	1	1	2	1	1
DNM0465	1	1	1	1	1	0,5
DNM0508	1	1	0,5	1	1	1
DNM0547	1	1	1	0,5	0,5	0,5
DNM0474	1	1	1	0,5	0,5	0,5
DNM0606	0,5	0,5	0,5	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0537	1	1	1	1	1	0,5
DNM0548	0,5	0,5	0,5	≤0,25	≤0,25	≤0,25
Vancomicina	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

	<i>Staphylococcus aureus</i> AUR131 007035			<i>Staphylococcus aureus</i> AUR60 7005		
<b>Compuesto</b>	<b>100%</b>	<b>80%</b>	<b>50%</b>	<b>100%</b>	<b>80%</b>	<b>50%</b>
DNM0610	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0488	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0487	1	1	1	1	1	1
DNM0477	2	2	1	2	2	1
DNM0566	≤0,25	≤0,25	≤0,25	0,5	0,5	0,5
DNM0576	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0466	1	1	1	1	1	1
DNM0465	2	2	1	1	1	1
DNM0508	1	1	1	1	1	1
DNM0547	1	1	1	1	1	1

ES 2 583 093 T3

DNM0474	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0606	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0537	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0548	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Vancomicina	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5

Compuesto	<i>Staphylococcus aureus</i> AUR59 7005			<i>Staphylococcus aureus</i> AUR58 7005		
	100%	80%	50%	100%	80%	50%
DNM0610	0,5	0,5	0,5	2	2	1
DNM0488	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5
DNM0487	1	1	1	1	1	1
DNM0477	2	2	2	2	2	1
DNM0566	0,5	0,25	0,25	1	1	1
DNM0576	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0466	1	1	1	2	1	1
DNM0465	1	1	1	1	1	1
DNM0508	1	1	1	1	1	1
DNM0547	1	1	1	2	2	1
DNM0474	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5
DNM0606	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5
DNM0537	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
DNM0548	0,5	0,5	0,5	1	1	1
Vancomicina	1	0,5	0,5	1	1	1

Compuesto	<i>Enterococcus faecium</i> ATCC700221			<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC51299		
	100%	80%	50%	100%	80%	50%
DNM0610	0,5	0,5	0,5	1	1	1
DNM0488	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5

DNM0487	1	1	1	2	2	1
DNM0477	4	4	2	4	4	2
DNM0566	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5
DNM0576	0,5	0,25	0,25	1	1	1
DNM0466	2	2	2	2	2	2
DNM0465	2	1	1	2	2	2
DNM0508	1	1	1	2	2	2
DNM0547	1	1	1	0,5	0,5	0,5
DNM0474	1	1	1	1	1	1
DNM0606	1	1	1	1	1	1
DNM0537	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
DNM0548	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25	≤0,25
Vancomicina	>16	>16	>16	>16	>16	>16

Estos resultados indican que los compuestos de la presente invención son potentemente antibacterianos contra diversas cepas resistentes a los antibióticos, y en muchos casos (particularmente con respecto a VRE), más potentes que la vancomicina.

#### 5 Ejemplo 11

Medida de concentraciones inhibitorias mínimas contra *Streptococcus pneumoniae* Grupo A

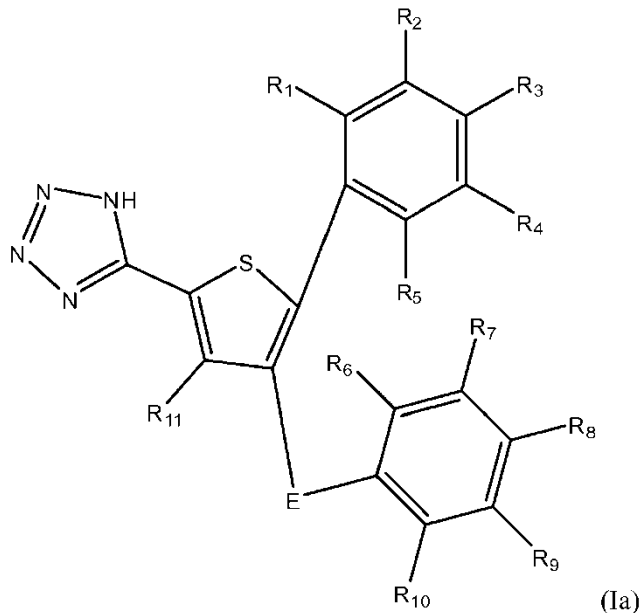
Siguiendo generalmente el procedimiento del Ejemplo 8, pero usando caldo de Todd Hewitt (corazón de ternera digerido) en lugar de caldo de Mueller-Hinton, se midieron inicialmente las MICs contra *Streptococcus pneumoniae* Grupo A para compuestos de la presente invención como sigue:

DNM0548	<0,25 μM
DNM0576	0,5 μM
DNM0620	<0,25 μM
DNM0629	<0,25 μM
DNM0631	<0,25 μM
DNM0636	0,8 μM
DNM0640	<0,25 μM

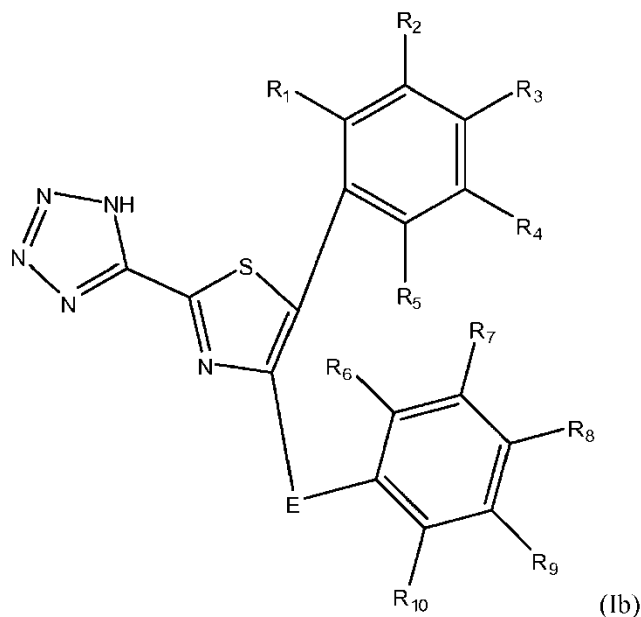
10 La medida repetida de MIC de los siete compuestos anteriores en caldo de Todd Hewitt o en caldo CASO (caseína, soja) indica que el intervalo de MIC para estos compuestos está entre 125 nM y 8 μM, siendo la MIC media 1,6 μM. Estos resultados indican que los compuestos de la presente invención tienen potentes efectos antibacterianos contra *Streptococcus*.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene un anillo que contiene azufre, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de una de las Fórmulas I:



5



en las que

E es  $-CH_2-$  o está ausente, en cuyo caso el anillo que contiene azufre está conectado directamente a fenilo;

10  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , y  $R_{11}$  si está presente se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, butilo, ciclobutilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, metoxi, y etoxi;

adicionalmente,  $R_1$  y  $R_2$  pueden conectarse para formar un anillo de fenilo o benzofurano;

adicionalmente,  $R_9$  y  $R_{10}$  pueden conectarse para formar un anillo de fenilo o benzofurano;

15  $R_3$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, cloro, flúor, terc-butilo, metoxi, y etoxi;

- R<sub>4</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, éster metílico, éster etílico, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, butilo, ciclobutilo, isopropilo, isobutilo, metoxi, y etoxi;
- y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, ciclopentilo, ciclopropilo, furano, tiofeno, trifluorometilo, éter trifluorometílico, metiltiol, formaldehído, cloro, flúor, bromo, fenilo, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, ciclobutilo, isobutilo, neopentilo, pentilo, metoxi, y etoxi.
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es según la Fórmula Ia;
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, o forman un anillo de fenilo en cuyo caso el sistema anular es naftilo;
- 10 R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, o forman un anillo de fenilo en cuyo caso el sistema anular es naftilo;
- R<sub>11</sub> es hidrógeno;
- R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, flúor, isopropilo, terc-butilo, y metoxi;
- 15 R<sub>4</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, y éster etílico;
- y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en metilo, etilo, fenilo, hidrógeno, cloro, isopropilo, ciclopentilo, bromo, ciclopropilo, trifluorometilo, éter trifluorometílico, metiltiol, formaldehído, furano, y tiofeno.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que E está ausente.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, y R<sub>10</sub> son cada uno hidrógeno.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno cloro; y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, metilo e isopropilo.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-(4,5-bis(4-cloro-2-metilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-(4,5-bis(4-cloro-2-isopropilfenil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol o una sal a farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-(4-(3-butilfenil)-5-(4-clorobencil)tiofen-2-il)-1H-tetrazol o una farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-(4,5-bis(4-cloro-2-isopropilfenil)-3-metiltiofen-2-il)-1H-tetrazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Una cantidad eficaz de un compuesto antimicrobiano de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento de una infección microbiana en un paciente necesitado del mismo.
- 35 11. La cantidad eficaz de un compuesto antimicrobiano de la reivindicación 10, en el que la infección microbiana está causada sustancialmente por bacterias Gram-positivas.
12. Una cantidad eficaz de un compuesto adyuvante antimicrobiano de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y una cantidad eficaz de un compuesto antimicrobiano, para uso en el tratamiento de una infección microbiana en un paciente necesitado del mismo.
- 40 13. La cantidad eficaz de un compuesto antimicrobiano de la reivindicación 10, en el que la infección microbiana está causada sustancialmente por bacterias Gram-negativas.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.



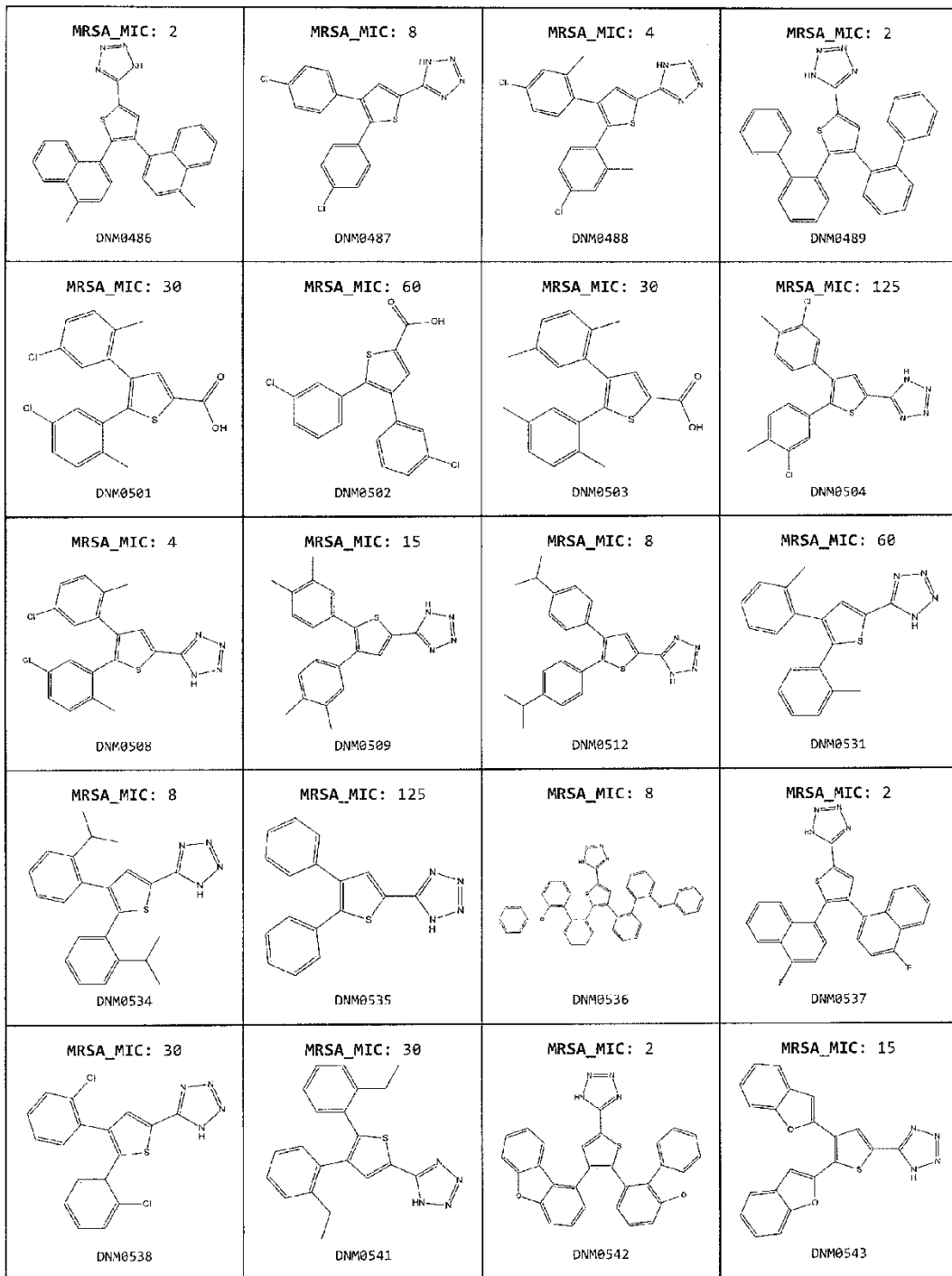


FIG. 1-1

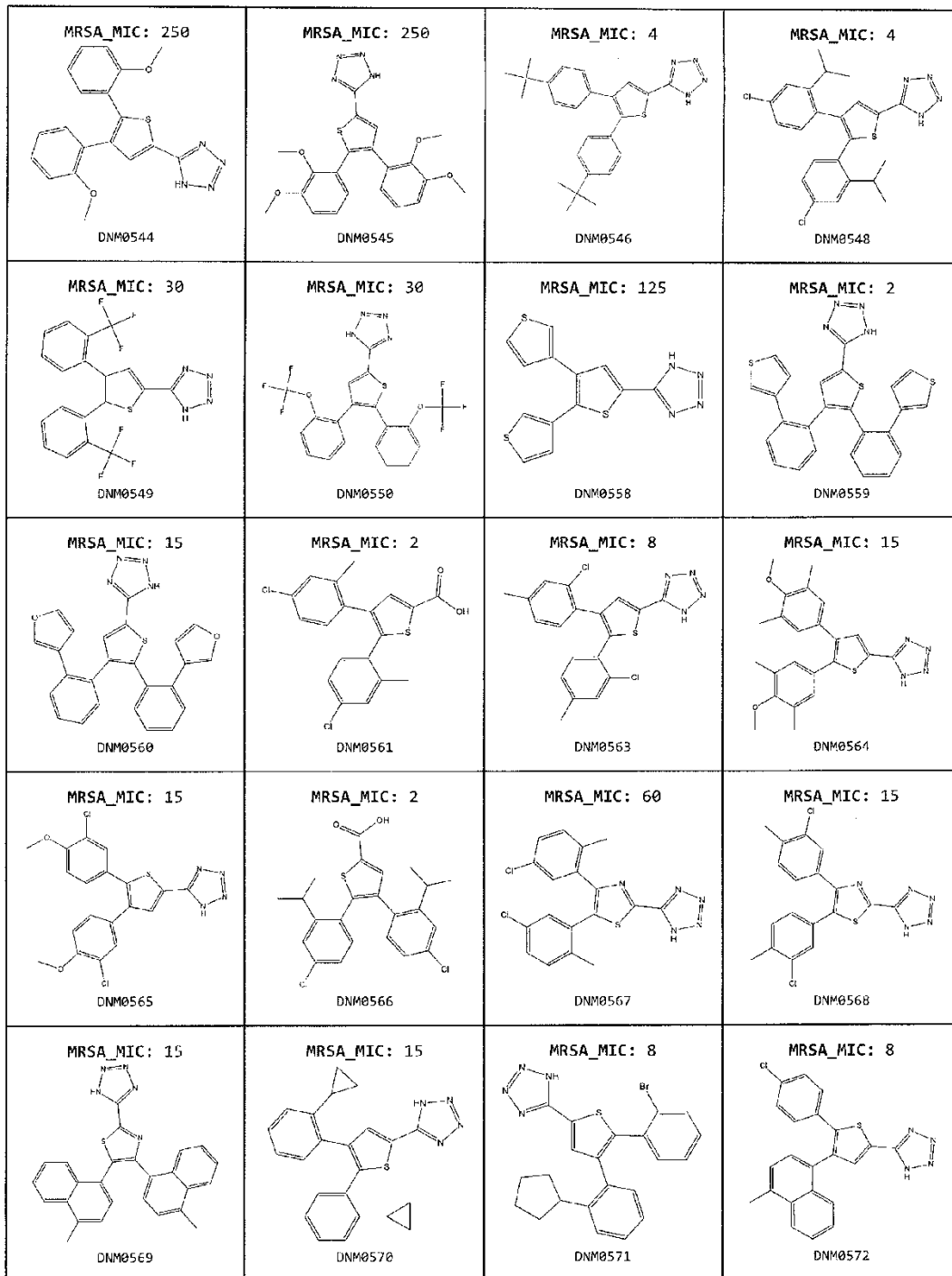


FIG. 1-2

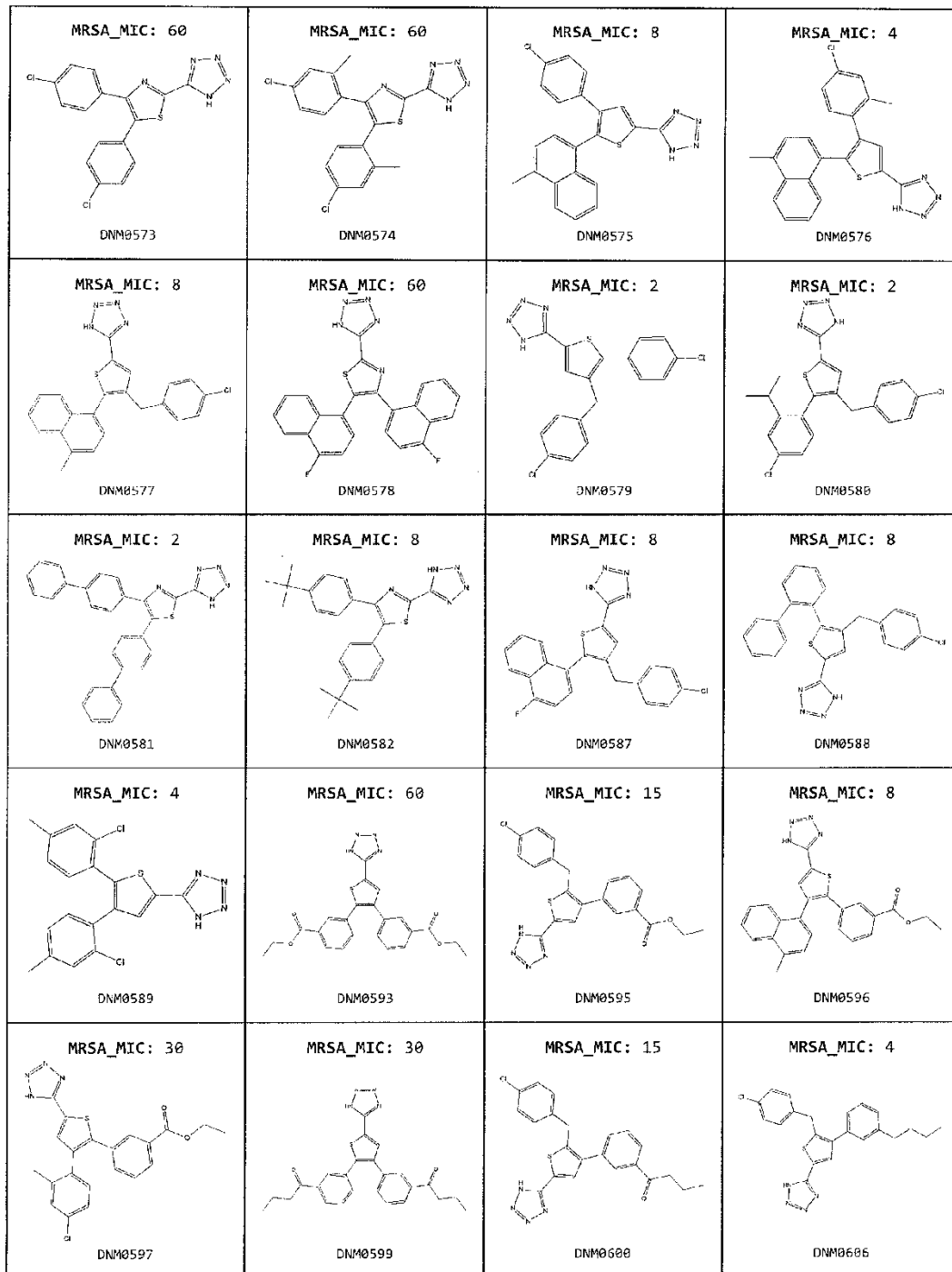


FIG 1-3

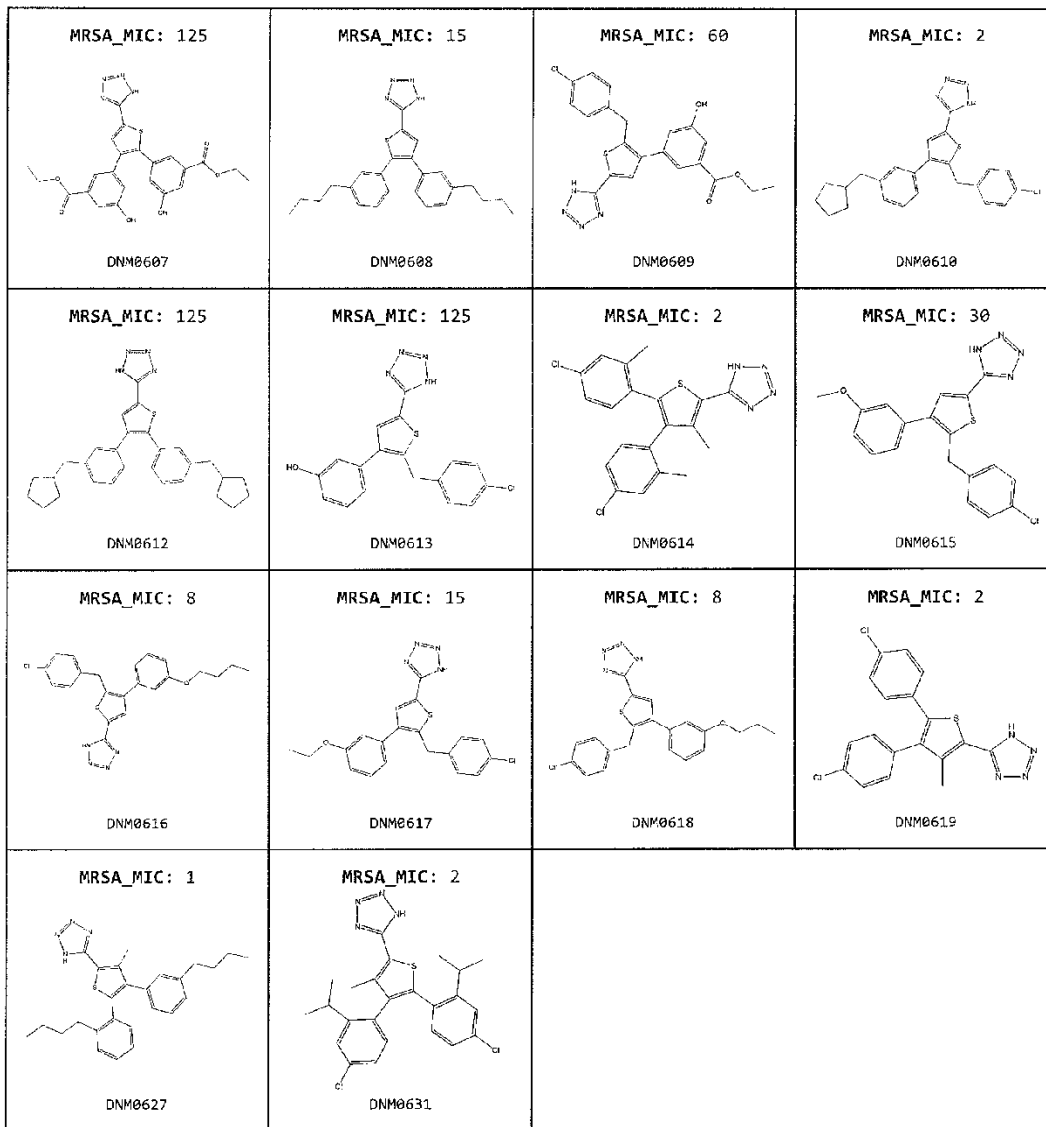


FIG. 1-4

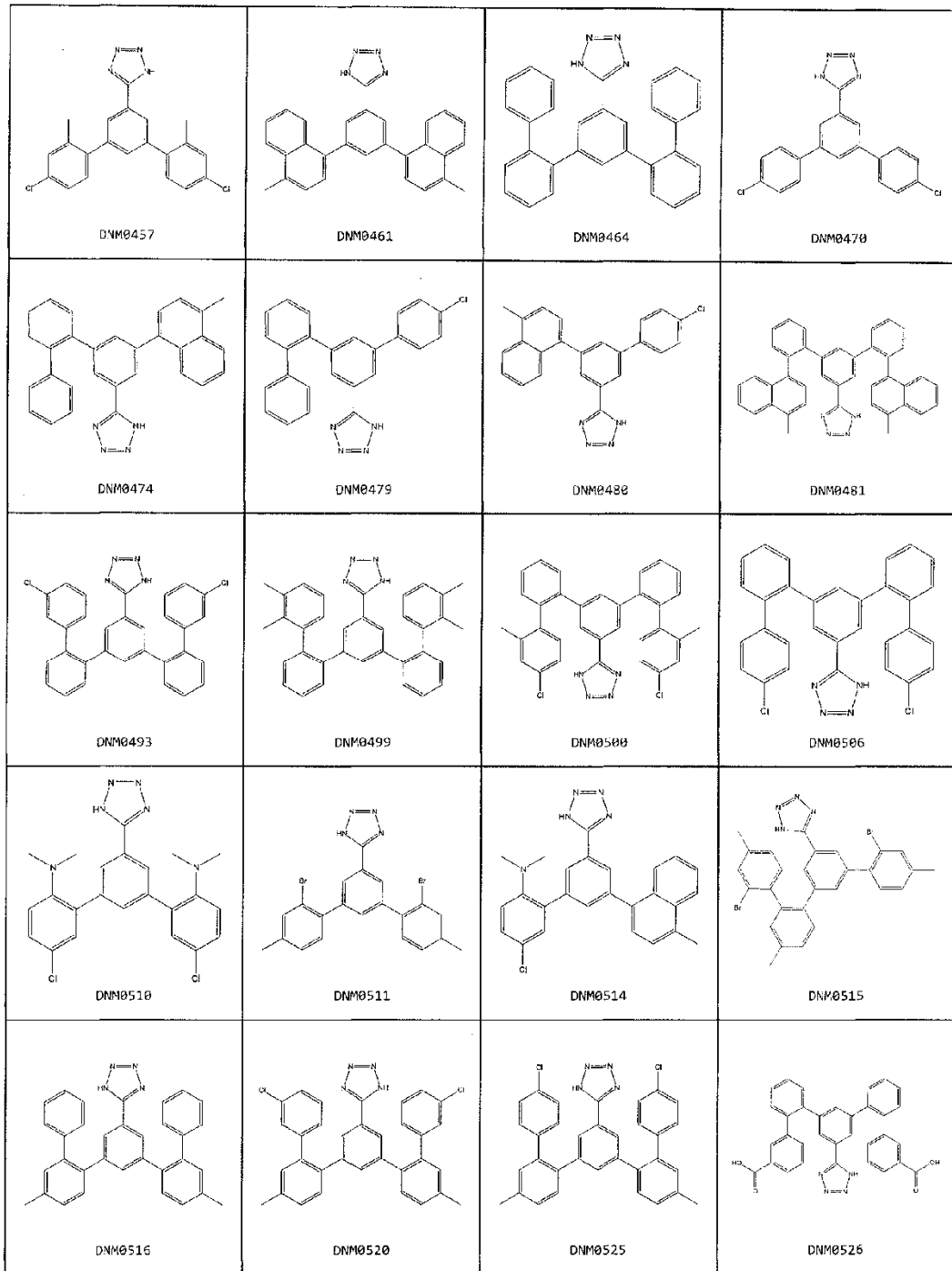


FIG. 2-1

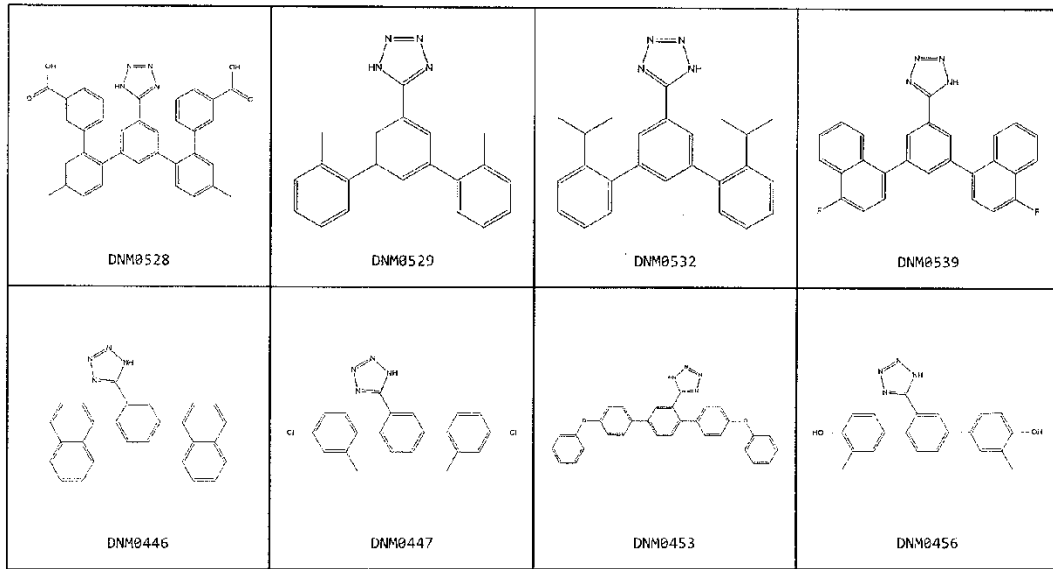


FIG 2-2