

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 281**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/64** (2006.01)  
**C07D 213/69** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**A61K 31/4412** (2006.01)  
**A61K 31/4433** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61P 31/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2013 PCT/US2013/074632**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14093606**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2013 E 13814360 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2931716**

54 Título: **Derivados de piridona y derivados de los mismos en el tratamiento de tuberculosis**

30 Prioridad:

**13.12.2012 US 201261736921 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.05.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**KONDREDDI, RAVINDER REDDY;  
UJJINI, MANJUNATHA H.;  
MA, NGAI, LING;  
PEUKERT, STEFAN y  
RAO, SRINIVASA P S**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 614 281 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piridona y derivados de los mismos en el tratamiento de tuberculosis

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 61/736,921, archivada el 13 de diciembre de 2012.

## 5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con derivados de piridona, formulaciones farmacéuticas de los mismos, y su uso para el tratamiento de tuberculosis, en particular la tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR) y extensamente resistente a fármacos (XDR).

## Antecedentes

10 Hasta que la tuberculosis sea controlada en todo el mundo, seguirá siendo un gran asesino en los países menos desarrollados y una constante amenaza en la mayoría de los países más desarrollados. Se ha reportado que 2 millones de personas están latentemente infectadas y 1 de cada 10 infecciones latentes progresará a la enfermedad activa. *Mycobacterium tuberculosis*, el agente causal de la tuberculosis (TB), infecta un tercio de la población mundial, que resulta entre ocho a nueve millones de nuevos casos de TB activa y 2 millones de muertes cada año (Kremer, et al., Expeta Opin. Investig. Drugs, 11, 1033-1049 (2002); y Frieden, T.R., et al., The Lancet, 362, 887-99 (2003); y Diacon, Andreas H., et al., N Eng J Med, 360(23), 2397-2405 (2009)). TB es actualmente tratada con una combinación de cuatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol) que impone un curso de tratamiento de longitud de 6-9 meses, usualmente bajo la observación directa de un proveedor de atención médica (Davies, et al., Expeta Opin. Investig. Drugs, 12, 1297-1312 (2003)). La principal deficiencia de este régimen es el largo tiempo de tratamiento (hasta dos años) y una rata alta de fracaso, lo que hace que el cumplimiento del paciente e implementación propia sean un desafío. Más de dos tercios de los pacientes de TB no reciben tratamiento completo y apropiado contra TB, que resulta en una alta rata de recaída y aparición de resistencia a los fármacos.

25 Aproximadamente 4% de los casos de TB mundialmente son resistentes a múltiples fármacos (MDR), por ejemplo, resistente tanto a isoniazida y rifampicina. XDR-TB, una abreviación para tuberculosis extensamente resistente a fármacos (TB), Es una forma de TB que es resistente a al menos cuatro de los principales fármacos anti-TB. XDR-TB implica resistencia a los dos más poderosos fármacos anti-TB, isoniazida y rifampicina (MDR-TB), adicionalmente a la resistencia a cualquiera de las fluoroquinolonas (tales como ofloxacina o moxifloxacina) y al menos uno de tres medicamentos de segunda línea inyectables (amikacina, capreomicina o kanamicina). Aunque la XDR-TB es más rara, 77 países mundialmente habían reportado al menos un caso al final del 2011. La Organización Mundial de la Salud WHO) estima que hay aproximadamente 650,000 casos de MDR-TB en el mundo en cualquier momento. El número de casos de tuberculosis MDR está incrementando de forma alarmante mundialmente, con MDR detectado en hasta 35% de casos recién diagnosticados y en 76.5% de pacientes que han sido tratados previamente por tuberculosis. La tuberculosis XDR fue identificada en 14% de los pacientes con MDR, con pacientes con menos de 35 años de edad que exhibían probabilidades de tuberculosis MDR que fue dos veces mayor que para las personas mayores de 35 años. Véase, Uhlin, M., et al., J Infect Dis, 205(Suppl 2), S325-334 (2012).

40 Tanto MDR-TB como XDR-TB toma sustancialmente más tiempo de tratamiento que la TB (susceptible a fármacos) ordinaria, y requiere el uso de medicamentos anti-TB de segunda línea, que son más costosos y tienen más efectos secundarios que los medicamentos de primera línea usados para TB susceptible a fármacos. El tratamiento es complejo y requiere un uso más prolongado de medicamentos anti-tuberculosis más costosos, menos efectivos y tóxicos, que resultan en alta morbilidad y mortalidad.

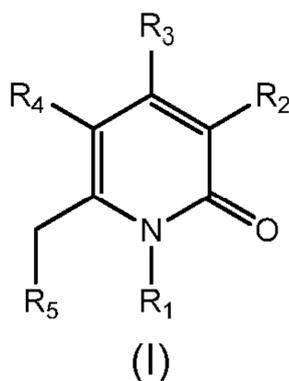
45 Todavía quedan varias cuestiones que deben abordarse en ambas terapias de TB estándar, así como terapias de resistencia a MDR/XDR. Por ejemplo, existe la necesidad de acortar la duración de la terapia TB estándar que puede aumentar el cumplimiento y así reducir la resistencia. Para TB resistente a MDR/XDR, existe una necesidad no satisfecha de encontrar quimiotipos que son activos contra TB MDR y XDR que mejoran la rata de curación, reduce efectos adversos, acorta el tiempo de tratamiento, y mejora el cumplimiento del paciente que reduce la resistencia.

Los documentos WO 01/00208 y WO 03/103668 divulgan derivados de piridinona útiles entre otras cosas en el tratamiento de la tuberculosis.

## 50 Resumen

Los compuestos descritos aquí han mostrado ser útiles en el tratamiento de la tuberculosis, en particular la tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR) y extensamente resistente a fármacos (XDR).

Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I)

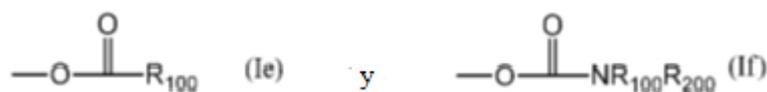
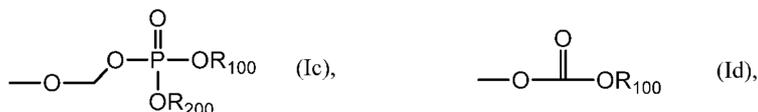
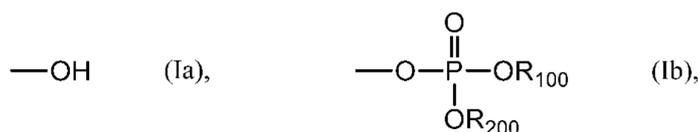


en la que

R<sub>1</sub> es H, metilo o etilo;

5 R<sub>2</sub> es fenilo, pirrola o pirazola, en la que dicho fenilo es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o cloro; siempre que cuando dicho sustituyente sea cloro, dicho cloro está en la oposición *meta* u *orto* de dicho fenilo y el número de sustituyentes de cloro no es más de uno;

R<sub>3</sub> es una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



10 donde R<sub>100</sub> y R<sub>200</sub> son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, un catión orgánico y un catión inorgánico;

R<sub>4</sub> es H o -C(=O)NH<sub>2</sub>;

15 R<sub>5</sub> es seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, fenilo, heterociclo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>300</sub> independientes; y

R<sub>300</sub> es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, hidroxilo, amino y F;

o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma.

20 En una realización, se proporciona el compuesto de la Fórmula (I) en la que R<sub>1</sub> es H; o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. En una realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en la que R<sub>2</sub> es fenilo; o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. En aún otras realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en el que R<sub>3</sub> es (Ia); o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

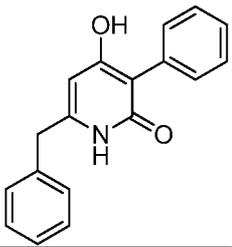
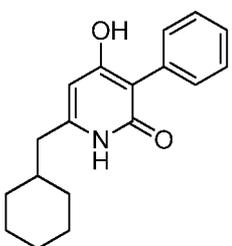
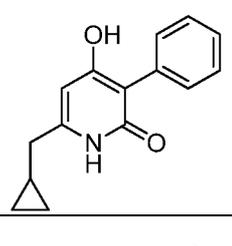
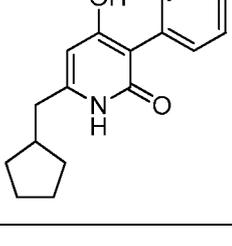
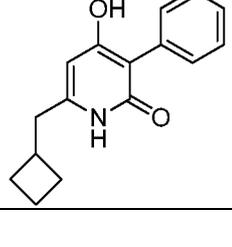
25 En una realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en el que R<sub>3</sub> es (Ic), y R<sub>100</sub> y R<sub>200</sub> son ambos H; o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. En otra realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en el que R<sub>4</sub> es H; o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. En aún otra realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en el que R<sub>5</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, tetrahydro-2H-pirano o piridina; o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

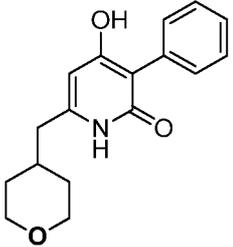
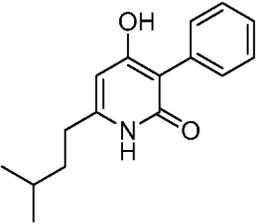
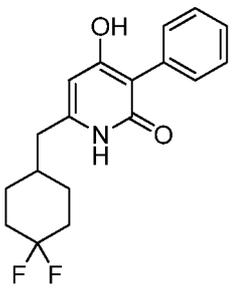
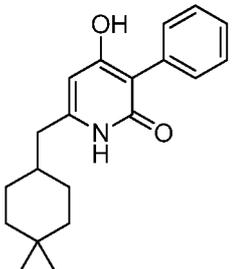
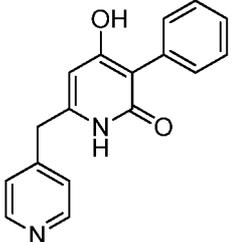
30 En una realización, se proporciona el compuesto de la Fórmula (I) en el que R<sub>5</sub> es cicloalquilo; o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. En aún otra realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en el que R<sub>5</sub> es ciclohexano; o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. En aún otra realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en el que R<sub>5</sub> es ciclohexano que es sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo o F; o una sal aceptable farmacéuticamente del

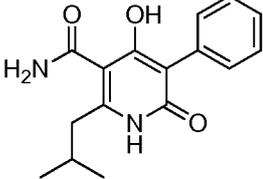
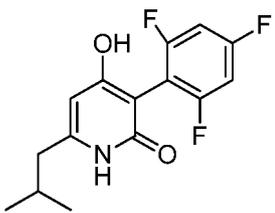
mismo. En aún otra realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en el que R<sub>5</sub> es ciclohexano que es sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, ciclopropano o F; o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. En aún otra realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en el que R<sub>5</sub> es ciclohexano que es sustituido con dos sustituyentes de metilo; o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

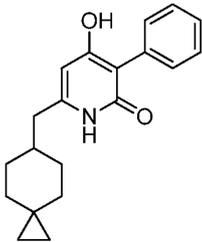
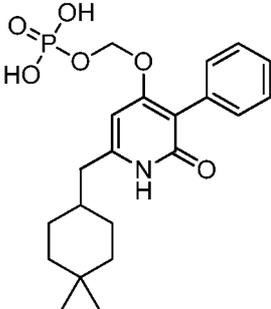
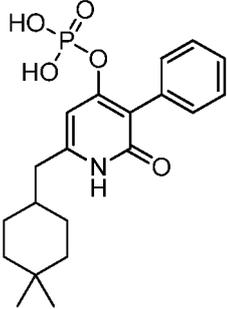
5

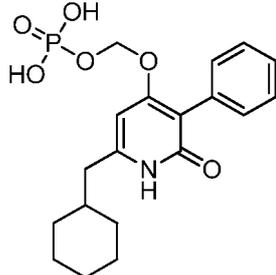
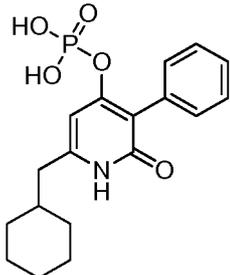
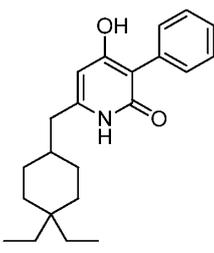
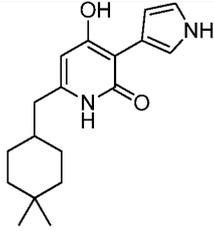
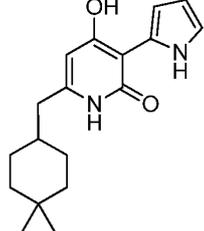
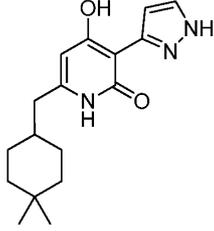
Compuestos representativos de la Fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos, están presentes en la siguiente Tabla 1:

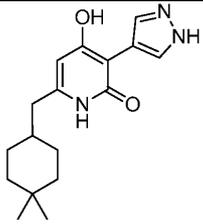
Compuesto No.	Estructura del Compuesto	Nombre Químico del Compuesto
PD1		6-bencil-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD2		6-(ciclohexil metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1 H)-ona,
PD3		6-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD4		6-(ciclopentilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD5		6-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,

PD6		4-hidroxi-3-fenil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona,
PD7		4-hidroxi-6-isopentil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD8		4-hidroxi-6-neopentil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD9		6-((4,4-difluorociclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD10		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD11		4-hidroxi-3-fenil-6-(piridin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona,

PD12		4-hidroxi-6-isobutil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD13		4-hidroxi-2-isobutil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida,
PD14		3-(3-clorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona,
PD15		3-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona,
PD16		4-hidroxi-6-isobutil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona,
PD17		3-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona,

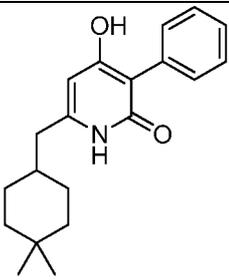
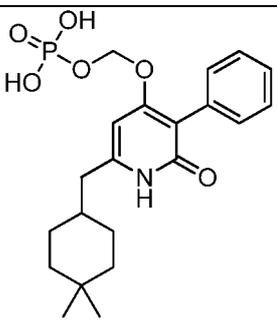
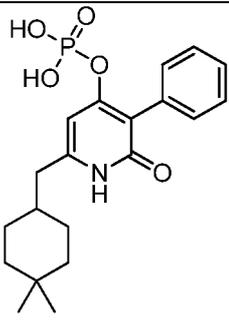
PD18		3-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona,
PD19		4-hidroxi-6-isobutil-1-metil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD20		4-hidroxi-3-fenil-6-(espiro[2.5]octan-6-ilmetil)piridin-2(1H)-ona,
PD21		((6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)oxi)metildihidrogeno fosfato,
PD22		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il dihidrogeno fosfato,

PD23		((6-(ciclohexilmetil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)oxi)metil dihidrógeno fosfato,
PD24		6-(ciclohexilmetil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il dihidrógeno fosfato,
PD25		6-((4,4-dietilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1 H)-ona,
PD26		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-(1H-pirrol-3-il)piridin-2(1H)-ona,
PD27		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-(1H-pirrol-2-il)piridin-2(1H)-ona,
PD28		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-(1H-pirazol-3-il)piridin-2(1H)-ona, y

PD29		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-(1H-pirazol-4-il)piridin-2(1H)-ona.
------	---	--

Compuestos de particular interés, o una sal aceptable farmacéuticamente los mismos, están presentes en la siguiente Tabla 2:

Tabla 2

Compuesto No.	Estructura del Compuesto	Nombre Químico del Compuesto
PD10		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD21		((6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)oxi)metil dihidrógeno fosfato, y
PD22		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il dihidrógeno fosfato.

5

Otro aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) que comprende una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma, y un portador o excipiente aceptable farmacéuticamente. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente al menos un agente farmacéutico adicional descrito aquí abajo. Los agentes farmacéuticos adicionales de particular interés son agentes de antituberculosis. Ejemplos de agentes de antituberculosis incluyen isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, cicloserina, ácido para-aminosalicílico, etioamida, protionamida, tioacetazona clofazimina, amoxicilina con clavulanato, imipenem, linezolid, claritromicina y tioridazina.

10

En aún otro aspecto de la presente invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula (I) para uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por la inhibición de la biosíntesis del ácido micólico a través de la inhibición de enzima reductasa de proteína portadora de enoil acilo (InhA) de *M. tuberculosis* que comprende el paso de administración a un paciente (en particular, un humano) en la necesidad de la misma, un compuesto de la Fórmula (I) que incluye cualquiera de las realizaciones descritas aquí, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. La enfermedad, trastorno o síndrome de particular interés es tuberculosis. En una realización particular útil, el humano tiene (i) un frotis de esputo positivo, un frotis de esputo negativo o una tuberculosis extrapulmonar; (ii) tuberculosis causada por organismos de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) compleja resistentes a los medicamentos; o (iii) la tuberculosis combinada con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El compuesto puede ser administrado como una composición farmacéutica descrita aquí.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), para uso en terapia (por ejemplo uso del compuesto de la Fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por la inhibición de la biosíntesis del ácido micólico a través de la inhibición de enzima reductasa de proteína portadora de enoil acilo (InhA) de *M. tuberculosis*.

En aún otra realización de la presente invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula (I) para el uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por la inhibición de la biosíntesis del ácido micólico a través de la inhibición de enzima reductasa de proteína portadora de enoil acilo (InhA) de *M. tuberculosis* que comprende el paso de administración a un paciente (en particular, un humano) en necesidad de la misma.

(i) una primera composición que comprende uno cualquiera de los compuestos de acuerdo con la reivindicaciones 1 a 16, o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma, y un portador o excipiente aceptable farmacéuticamente; y

(ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional o un portador o excipiente aceptable farmacéuticamente. La enfermedad, trastorno o síndrome de particular interés es tuberculosis. En una realización, el humano tiene (i) un frotis de esputo positivo, un frotis de esputo negativo o una tuberculosis extrapulmonar; (ii) tuberculosis causada por organismos de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) compleja resistentes a los medicamentos; o (iii) la tuberculosis combinada con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Las primeras y segundas composiciones pueden ser administradas simultáneamente; o secuencialmente en cualquier orden.

### Definiciones

Como se usan aquí, los términos "alquilo" se refieren a un hidrocarburo radical de la fórmula general  $C_nH_{2n+1}$ . El alcano radical puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo ( $C_1$ - $C_6$ )" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal, o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, y similares). Similarmenete, el fragmento alquilo (es decir restos de alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (por ejemplo, alcanoil), alquilamino, dialquilamino, y alquiltio tiene la misma definición como arriba.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que es completamente hidrogenado y existe como un anillo monocíclico. A menos que se especifique lo contrario, el anillo carbocíclico es generalmente un anillo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, un cicloalquilo completamente saturado incluye grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo en el cual al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), con los átomos restantes del anillo que son seleccionados independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo individual de 2 o 3 fusionados. Los ejemplos de sustituyentes de heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo y isotiazolilo; sustituyentes de anillo fusionado de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo; anillos fusionados de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente de heteroarilo, el átomo del anillo de sustituyente de heteroarilo que está unido al grupo puede el al menos ser un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente de el al menos un heteroátomo. Similarmenete, si el sustituyente de heteroarilo es a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido a al menos un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo como el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente de el al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo" también incluye óxidos en N de piridilo y grupos que contienen un anillo de óxido N de piridina.

Los ejemplos de heteroarilos de anillo individual incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetradifuranilo, tiofenilo (también conocido como "tiofuranilo"), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiaodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (que incluye oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furazanilo"), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (que incluye 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (que incluye 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo (que incluye 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (también conocido como "azinilo"), piperidinilo, diazinilo (que incluye piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo"), o pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (que incluye s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo), y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")), oxazinilo (que incluye 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (que incluye o-isoxazinilo o p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (se incluye 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (que incluye 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

Los ejemplos de los heteroarilos de 2 anillos fusionados incluyen, indolizínilo, pirindínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purínilo, naftiridínilo, piridopiridínilo (que incluye pirido[3,4-b]-piridinil, pirido[3,2-b]-piridinil, o pirido[4,3-b]-piridinil), y pteridínilo, indolilo, isoindolilo, indolenínilo, isoindazolilo, benzazínilo, phthalazínilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, benzodiazínilo, benzopiránilo, benzotiopiránilo, benzoxazolilo, indoxazínilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, bencisoxazinilo, y tetrahidroisoquinolinilo.

Los ejemplos de heteroarilos de 2 anillos fusionados o heterocicloalquilos incluyen 5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-hi]indol, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepina, y dibenzofuranilo.

Otros ejemplos de heteroarilos de anillo fusionado incluyen heteroarilos benzo-fusionados tales como indolilo, isoindolilo (también conocido como "isobenzazolilo" o "pseudoisindolilo"), indolenínilo (también conocido como "pseudoisindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzpirazolilo"), benzazínilo (que incluye quinolinilo (también conocido como "1-benzazínilo") o isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazínilo")), ftalazínilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, benzodiazínilo (que incluye cinnolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazínilo") o quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazínilo")), benzopiránilo (que incluye "cromanilo" o "isocromanilo"), benzotiopiránilo (también conocido como "tiocromanilo"), benzoxazolilo, indoxazínilo (también conocido como "bencisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "coumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo," "tionaftenilo," o "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo," "isotionaftenilo," o "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (que incluye 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, o 3,1,4-benzoxazinilo), bencisoxazinilo (que incluye 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo), tetrahidroisoquinolinilo, carbazolilo, xantenilo, y acridinilo.

El término "heterociclo" se refiere a una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), con los átomos restantes del anillo que son seleccionados independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un heterociclo alternativamente puede comprender 2 o 3 anillos fusionados juntos, en el que el menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo del anillo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente de heterociclo, el átomo del anillo del sustituyente del heterociclo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo como el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente de el al menos un heteroátomo. Similarmente, si el sustituyente del heterociclo es a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido a al menos un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo como el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente de el al menos un heteroátomo.

El término "catión orgánico" se refiere a un ion orgánico cargado positivamente. Los cationes orgánicos a manera de ejemplo incluyen cationes de amonio no sustituidos o sustituidos con un grupo alquilo o cicloalquilo.

El término "catión orgánico" se refiere a un ion metálico cargado positivamente. Los cationes inorgánicos a manera de ejemplo incluyen cationes metálicos del Grupo I tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares.

La frase "cantidad efectiva terapéuticamente" indica una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad particular, condición, o trastorno, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad particular, condición, o trastorno, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, condición, o trastorno particular descrito aquí. El término "animal" se refiere a humanos (masculino o femenino), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales de zoológico, animales marinos, aves y otras especies animales similares.

Como es usado aquí, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiará biológicamente, médicamente o en calidad de vida a partir de dicho tratamiento (preferiblemente, un humano).

La frase "aceptable farmacéuticamente" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con el mismo.

El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se especifique lo contrario) se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y sales de los mismos, así como todos los estereoisómeros (que incluyen diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (que incluyen sustituciones de deuterio), así como restos formados inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Para propósitos de ésta invención, solvatos e hidratos se consideran generalmente composiciones.

#### Descripción detallada

La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de tuberculosis, en particular tuberculosis resistente a MDR o XDR.

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados por vías sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, particularmente a la luz de la descripción contenida aquí. Los materiales de inicio están disponibles generalmente de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, que incluyen suplementos (también disponible a través de la base de datos en línea Beilstein)).

Para propósitos ilustrativos, los esquemas de la reacción descritos en la sección Ejemplos, proporcionan vías potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como intermediarios claves. La sección de Ejemplos también proporciona una descripción más detallada de los pasos de reacción individual. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que se puedan usar otras vías sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se describen materiales de inicio específicos y reactivos en los esquemas discutidos o abajo, se pueden sustituir fácilmente otros materiales de inicio y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Adicionalmente, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos abajo, pueden ser modificados adicionalmente a la luz de esta divulgación que usa química convencional bien conocida por aquellos expertos en la técnica.

En la preparación de compuestos de la presente invención, la protección de funcionalidad remota (por ejemplo, grupos amino primarios o secundarios, o grupos carboxilo) de intermediarios puede ser necesaria. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos amino protectores (NH-Pg) adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno-x-carbonilo (Fmoc). Los grupos carboxilo protectores (C(O)O-Pg) adecuados incluyen ésteres de alquilo (por ejemplo, metilo, etilo o t-butilo), ésteres de bencilo, ésteres de sililo, y similares. La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por alguien experto en la técnica. Para una descripción general de grupos de protección y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Los compuestos e intermediarios se pueden aislar y usar como el compuesto *per se* o como su sal. Como se usan aquí, los términos "sal" o "sales" se refieren a una adición de ácido o sal de adición base de un compuesto de la invención o intermediario. Las "sales" incluyen en particular "sales aceptables farmacéuticamente". El término "sales aceptables farmacéuticamente" se refieren a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de lo contrario indeseables.

Se pueden formar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato / carbonato, bisulfato / sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clortheofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato

Los ácidos inorgánicos de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido

toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

5 Las bases inorgánicas de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

10 Las bases orgánicas de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

15 Las sales aceptables farmacéuticamente de la presente invención pueden ser sintetizadas de un compuesto padre, un fragmento básico o ácido, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar mediante la reacción de formas de ácidos libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como Na, Ca, Mg, o hidróxido de K, carbonato, bicarbonato o similares), o al hacer reaccionar  
20 formas de bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Las listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20va ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

25 Cualquier fórmula dada aquí también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras descritas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos marcados isotópicamente como se definió aquí, por ejemplo aquellos en los que están presentes isótopos radioactivos, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ),  
30 estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) que incluye ensayos de distribución de tejido de fármaco o sustrato, o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto  $^{18}\text{F}$  o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención pueden ser preparados generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos abajo mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente por un reactivo no marcado isotópicamente.

35 Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) pueden aportar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, aumento de la semivida in vivo, requerimientos de dosificación reducidos, reducción de la inhibición cyp (competitiva o dependiente del tiempo) una mejora en el índice terapéutico. Por ejemplo, la sustitución con deuterio puede modular efectos secundarios indeseables del compuesto no dieterado, tal como inhibición cyp competitiva, inactivación cyp dependiente del tiempo, etc. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en compuestos de la presente invención (que incluyen ambos los restos monoméricos y de enlace del dímero). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede estar definida por el enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como es usado aquí indica la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

55 Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica, o por procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos que acompañan y Preparaciones que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado, en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos aceptables farmacéuticamente de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede ser sustituido isotópicamente, por ejemplo  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

5 Será reconocido por aquellos expertos en la técnica que los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales y como tal pueden existir en diferentes formas isoméricas. Como es usado aquí, el término "isómeros" hace referencia a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en organización y configuración de los átomos. También como es usado aquí, el término "un isómero óptico" o "o un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto de la presente invención e incluyen isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar atado a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

10 Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término es usado para designar una mezcla racémica donde es apropiado.

15 Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn- Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede estar especificada por ya sea R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorotatorios) en que ellos hacen rotar el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos o ejes, y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) - o (S) -.

20 A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos estos isómeros posibles, que incluyen mezclas racémicas, formas puras ópticamente y mezclas intermedias. Los isómeros activos ópticamente (R)- y (S)- pueden ser preparados usando tintones quirales o reactivos quirales, o solucionados usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el cicloalquilo sustituyente puede tener una configuración cis- o trans-. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

30 Los compuestos de la invención contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptantes para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formas adecuadas de co-cristales. Estos co-cristales pueden ser preparados a partir de compuestos de la presente invención por procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fusión o puesta en contacto en compuestos en solución de la presente invención con formadores de co-cristal bajo condiciones de cristalización y co-cristales de aislamiento formados de este modo. Los formadores de co-cristal adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona adicionalmente co-cristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

35 Los compuestos de la presente invención son usados típicamente como una composición farmacéutica (por ejemplo, un compuesto de la presente invención y al menos un portador aceptable farmacéuticamente). Como es usado aquí, el término "portador aceptable farmacéuticamente" incluye generalmente solventes generalmente reconocidos como seguros (GRAS), medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, agentes amortiguadores (por ejemplo, ácido maleico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, y similares), y similares y combinaciones de los mismos, como será conocido por aquellos expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas. Para propósitos de esta invención, se consideran solvatos e hidratos composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un solvente (es decir, solvato) o agua (es decir, hidrato).

45 Las formulaciones pueden ser preparadas usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, se disuelve la sustancia del fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido)) en un solvente adecuado en la presencia de uno o más excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención es formulado típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del medicamento y para dar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

50 La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación puede ser empacada en una variedad de formas que dependen del método usado para administración del medicamento. Generalmente, un artículo para distribución incluye un contenedor que tiene depositado en este la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los contenedores adecuados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El contenedor también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para prevenir el acceso indiscreto a los contenidos del empaque. Adicionalmente, el contenedor tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del contenedor. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

60

En ciertas instancias, puede ser ventajoso para administrar el compuesto de la presente invención en combinación con al menos un agente farmacéutico (o terapéutico) adicional (por ejemplo, fármacos de antituberculosis de primera línea o segunda línea, y para pacientes con VIH o SIDA un fármaco contra el VIH/SIDA). El compuesto de la presente invención puede ser administrado ya sea simultáneamente con, o antes o después, uno o más agentes terapéuticos diferentes. Alternativamente, el compuesto de la presente invención puede ser administrado separadamente, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

Los agentes de TB adicionales adecuados incluyen fármacos de primera línea (tales como isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y combinaciones de los mismos); fármacos de segunda línea (tales como estreptomina, canamicina, amikacina, capreomicina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, cicloserina, ácido para-aminosalicílico, etioamida, protionamida, tioacetazona y combinaciones de los mismos); y otros fármacos antituberculosos (tales como clofazimina, amoxicilina con clavulanato, imipenem, linezolid, claritromicina, tioridazina y combinaciones de los mismos).

Otros agentes de TB adicionales potenciales incluyen compuestos tales como nitroimidazoles bicíclicas (por ejemplo, (S)-6,7-dihidro-2-nitro-6-[[4- (trifluorometoxi) fenil] metoxi]-5H-imidazo[2,1- b] [1,3] oxazina PA - 824) y TBA-354, disponible de TB Alliance), bedaquilina (TMC - 207), delamanida (OPC67683), oxazolidinona, 2-[(2S)-2 metil 1,4 - dioxo-8-azaespiro[ 4,5]decan-8-il]-8-nitro-6-trifluorometil-4H-1,3-benzotiazin- 4-ona (BTZ043), imidazopiridinas (por ejemplo, Q201, disponible en Quro Science Inc.) y combinaciones de los mismos.

Los agentes terapéuticos adecuados para terapia adjunta incluyen medicamentos contra el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), agentes y inmunoterapéuticos, (por ejemplo, 4 anticuerpos neutralizantes de anti-interleuquina, mycobacterium vaccae, inmunoglobulina intravenosa de dosificación alta, 16a-bromoepiandrosterona (HE2000), vacuna RUTI®, vacuna de ADN con HSP65, Ag85, MPT-64 y MPT-83, dzherelo (extractos de plantas de Ucrania), citoquinas (tales como Interleuquina 2, Interleuquina 7, Interleucina 15, Interleuquina 27, interleuquina 12, interferón y), agentes inmunosupresores (tales como corticoesteroides, talidomida y etanercept)), esteroides, agentes antiinflamatorios (por ejemplo, prednisona), y otros agentes bien conocidos por aquellos expertos en la técnica para uso en el mejoramiento de la calidad de la atención de los pacientes que están siendo tratados por estas enfermedades, condiciones, o trastorno descritos aquí.

Los medicamentos contra VIH/SIDA incluyen inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNTAI), tales como efavirenz (Sustiva), etravirina (Intelence) y nevirapina (Viramune); Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NTAI), como Abacavir (Ziagen), y la combinación de fármacos emtricitabina y tenofovir (Truvada), y lamivudina y zidovudina (Combivir); Los inhibidores de la proteasa (Pis), tales como atazanavir (Reyataz), darunavir (Prezista), fosamprenavir (Lexiva) y ritonavir (Norvir); Inhibidores de entrada o de fusión, tales como enfuvitida (Fuzeon) y maraviroc (Selzentry); y los inhibidores de la integrasa, tales como Raltegravir (Isentress).

El compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo para uso en humanos es típicamente administrado oralmente en una dosificación terapéutica.

El rango de dosificación típica (cantidad de efecto) está generalmente desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1100 mg/día para un adulto de peso corporal de 70 kg para duración del tratamiento completo en una formulación aceptable. La "cantidad efectiva" de un compuesto de la invención es la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una enfermedad causada por infecciones micobacterianas tales como aquellas causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium microti*, o cualquier micobacteria que causa TB resistente a múltiples fármacos (MDR) o TB extensamente resistente (XDR), o cualquier otra especie micobacteriana conocida por causar enfermedades en humanos. La cantidad efectiva puede variar dependiendo del compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el tratamiento indicado, así como otros factores tales como la edad del paciente, peso corporal, salud general y sexo. Adicionalmente, varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones escalonadas, se pueden administrar diariamente o secuencialmente, o la dosificación se puede infundir continuamente, o puede ser una inyección de bolo. Además, las dosificaciones de los compuestos de la invención pueden aumentarse o disminuirse proporcionalmente como fue indicado por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

En general, la dosificación efectiva terapéuticamente de un compuesto, la composición farmacéutica, o la combinación de los mismos, es dependiente de las especies del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de los mismos que está siendo tratada. Un médico, farmacéutico, clínico o veterinario de habilidad ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Los *International Standards for Tuberculosis Care* describen un nivel ampliamente aceptado de cuidado que todos los practicantes, públicos y privados, deben seguir en el trato a las personas que tienen, o son sospechosos de tener tuberculosis. Los *Standards* pretenden facilitar el compromiso efectivo de todos los proveedores de atención en entregar cuidado de alta calidad a pacientes de todas las edades, que incluyen aquellos con

frotis de esputo positivo, frotis de esputo negativo y tuberculosis extrapulmonar; y tuberculosis causada por organismos de *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis) complejos resistentes a los medicamentos; y tuberculosis combinada con la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

5 Otro aspecto la invención es un producto que comprende un compuesto de la presente invención y al menos un agente terapéutico diferente (o agente farmacéutico) como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia para tratar un sujeto que tiene frotis de esputo positivo, frotis de esputo negativo y tuberculosis extrapulmonar; tuberculosis causada por organismos de *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis) complejos resistentes a los medicamentos; o tuberculosis combinada con la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

10 Las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico se pueden fabricar y/o formular por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico (o farmacéutico) pueden combinarse en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto combinado a los médicos (por ejemplo el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico o composición de dosificación fija); (ii) por el propio médico (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo durante administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

15 En consecuencia, se proporciona el compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de tuberculosis, en particular tuberculosis resistente a MDR y XDR, en el que el medicamento se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico, en el que se administra el medicamento como una combinación de un compuesto de la presente invención con el otro agente terapéutico.

Se ilustran las realizaciones de la presente invención por los siguientes Ejemplos. Se debe entender, sin embargo, que las realizaciones de la invención no están limitadas por los detalles específicos de estos Ejemplos, se conocerán como otras variaciones de las mismas, o aparentes a la luz de la presente divulgación, para alguien de habilidad ordinaria en la técnica.

## 25 Ejemplos

A menos que se especifique lo contrario, los materiales de inicio generalmente están disponibles a partir de fuentes comerciales tales como TCI Fine Chemicals (Japón), Shanghai Chemhere Co., Ltd.(Shanghai, China), Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA), FCH Group (Ucrania), Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, Wis.), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, N.H.), Acros Organics (Fairlawn, N.J.), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, N.J.), AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra), Chembridge Corporation (EEUU), Matrix Scientific (EEUU), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (China), Enamine Ltd (Ucrania), Combi-Blocks, Inc. (San Diego, EEUU), Oakwood Products, Inc. (EEUU), Apollo Scientific Ltd. (Reino Unido), Allichem LLC. (EEUU) y Ukrorgsyntez Ltd (Latvia), Johnson Matthey Chemicals (India), Fluorochem (Reino Unido)

Las siguientes abreviaciones usadas aquí abajo tienen los correspondientes significados:

35	h	hora(s)
	ta	temperatura ambiente
	aq.	acuoso
	sat.	saturado
	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
40	DCM	diclorometano
	RMN	resonancia magnética nuclear
	MS	espectrometría de masas
	HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
	DMSO	dimetilsulfóxido
45	MeOH	metanol
	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
	MeCN	acetonitrilo

- DMF dimetilformamida  
 THF tetrahidrofurano  
 NaH hidruro de sodio  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sulfato de sodio  
 5 NaOH hidróxido de sodio  
 NaHCO<sub>3</sub> bicarbonato de sodio  
 NH<sub>4</sub>OH hidróxido de amonio  
 HCl ácido clorhídrico  
 DMAP 4 - dimetilaminopirdina  
 10 KHSO<sub>4</sub> bisulfato de potasio  
 (COCl)<sub>2</sub> cloruro de oxalilo  
 MeI metilo yoduro  
 NaOMe metóxido sódico  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> carbonato de potasio  
 15 TBAI tetra-n-butilamonio yoduro  
 DIPEA N,N-diisopropiletilamina  
 SOCl<sub>2</sub> cloruro de tionilo  
 PCl<sub>5</sub> pentacloruro de fósforo  
 NH<sub>3</sub> amoníaco  
 20 NBS N-bromosuccinimida  
 BnBr bromuro de bencilo  
 Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> carbonato de plata  
 Ac<sub>2</sub>O anhídrido acético  
 BBr<sub>3</sub> tribromuro de boro  
 25 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II)

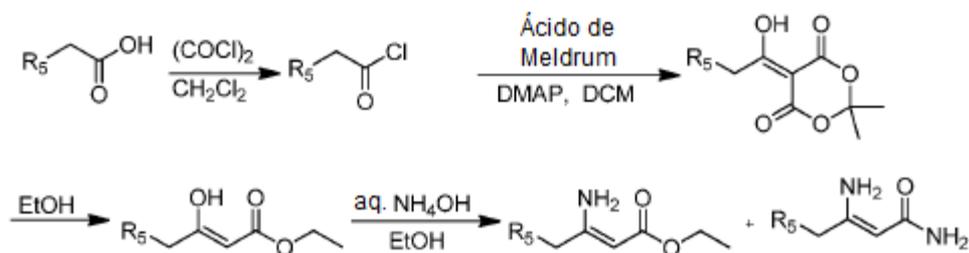
Procedimientos generales

Los Esquemas 1-7 (abajo), como se ilustran en los Métodos 1-5, describen vías potenciales para producir compuestos de la Fórmula (I).

Método-1:

- 30 Se puede usar el Esquema 1 como se ilustra en el Método -1 para la síntesis de etil 3-aminobut-2-enoato sustituido en 4 a partir de cloruros de ácidos o ácidos correspondientes para los procedimientos descritos en el documento US007396936B1

## Esquema 1

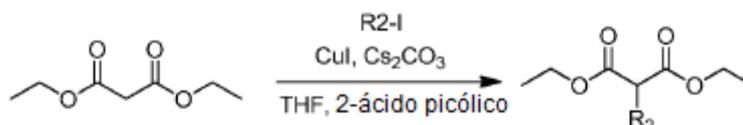


5 Se añadió cloruro de oxalilo (3 equiv.) a una solución de ácido (1 equiv.) en DCM y se agito durante la noche a ta. Después de la evaporación bajo presión reducida y secado en vacío alto, el cloruro crudo (1 equiv.) se añadió a una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1.1 equiv.) y DMAP (1 equiv.) en DCM a 0 °C. Se agito la mezcla de reacción a ta por 2.5 h. Se enfrió la mezcla de reacción mediante KHSO<sub>4</sub> aq y se extrajo con DCM. Se lavó la capa orgánica con solución de KHSO<sub>4</sub> aq, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en vacío. Se purificó el compuesto crudo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) que usa un gradiente de solvente de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para aportar 5-(-1-hidroxi-etilideno sustituido)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona que se disolvió en EtOH y se sometió a reflujo por 6 h. Se evaporó la mezcla de reacción en vacío y se secó bajo vacío alto. Al etil 3-hidroxibut-2-enoato sustituido en 4 (1 equiv.) en EtOH se añadieron 25% de solución de NH<sub>4</sub>OH (1 mL/ 6 mmol) y se agito la solución resultante a ta. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se aisló el compuesto deseado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando un gradiente de solvente de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para aportar etil 3-aminobut-2-enoato sustituido en 4 y el subproducto amida.

15 Método-2:

Se puede usar el Esquema 2 como se ilustra en el Método-2 para la síntesis de aril malonatos sustituidos en 2 de acuerdo con los procedimientos descritos en Org. Lett. 9, 3469-3472 (2007).

## Esquema 2

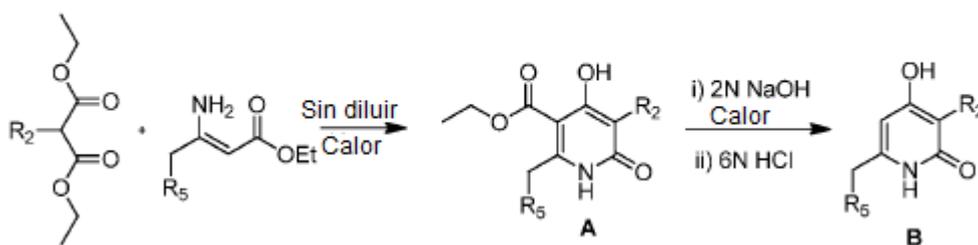


20 Se añadieron a la solución de arilo yoduro (1 equiv.) en THF (5 mL/ mmol) dietilmalonato (2 equiv.), CuI (0.05 equiv.) ácido 2-picolínico (0.2 equiv.) o 2-hidroxibifenilo, seguido por Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.) y se sometió a reflujo a 80 °C. Se enfrió la mezcla de reacción resultante con aq NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron en vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 100-200) usando un gradiente de solvente de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para aportar aril malonatos sustituidos en 2.

25 Método-3A:

Se puede usar el Esquema como se ilustró en el Método-3A para la síntesis de piridonas sustituidas de etil 3-aminobut-2-enoato sustituido en 4 y malonatos sustituidos en 2 correspondientes de acuerdo con los procedimientos descritos en Eur. J. Med. Chem. 26, 599-604 (1991).

## Esquema 3

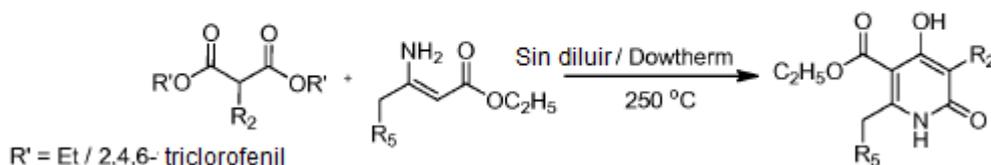


5 Se calentó una mezcla de etil 3-aminobut-2-enoato sustituido en 4 (1 eq.) y malonatos sustituidos en 2 (1 eq.) se calentó pura a 220 °C por 45 minutos. Se monitoreó el consumo de materiales de partida y la formación del intermedio A por LC-MS. Se disolvió entonces el residuo en solución de 2N NaOH y se calentó la mezcla resultante en un reactor de microondas Biotage a 160 °C por 1 h. Se monitoreó la conversión del intermedio A al producto deseado B por LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con solución de 6N HCl. Se recolectaron los sólidos precipitados y se secaron en vacío. Se disolvió la piridona sustituida cruda en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa.

Método-3B:

10 Se puede usar el Esquema 4 como se ilustra en el Método-3B para la síntesis de piridonas sustituidas de etil 3-aminobut-2-enoato sustituido en 4 y malonatos sustituidos en 2 correspondientes de acuerdo con los procedimientos descritos en Eur. J. Med. Chem. 26, 599-604 (1991).

## Esquema 4:

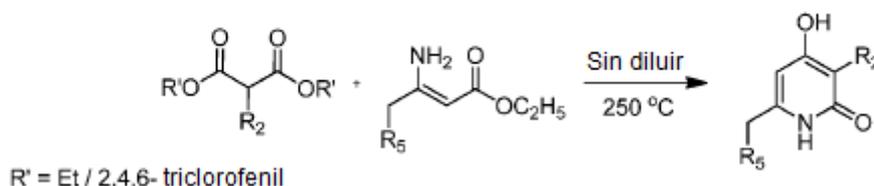


15 Se calentó una mezcla de malonatos 2 -sustituidos (1 eq.) y etil 3-aminobut-2-enoato sustituido en 4 (1 eq.) en forma pura o en dowtherm o en difenil éter hasta 250°. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta y se añadió éter de petróleo o éter dietílico al 25% en éter de petróleo a la mezcla de reacción. El sólido se lavó con pentano y se secó para aportar *piridonas sustituidas* como un sólido.

Método-3C

20 Se puede usar el Esquema 5 tal como se ilustra en el Método-3C para la síntesis de piridonas sustituidas a partir del etil 3-aminobut-2-enoato sustituido en 4 y malonatos sustituidos en 2 correspondientes de acuerdo con procedimientos descritos en Eur. J. Med. Chem. 26, 599 - 604 (1991).

## Esquema 5

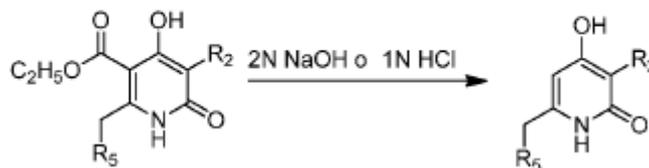


25 Se calentó C una mezcla de malonatos sustituidos en 2 (1 eq.) y etil 3-aminobut-2-enoato sustituido en 4 (1 eq.) en forma pura o en dowtherm o en difenil éter hasta 250°. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta y se añadió éter de petróleo o éter dietílico al 25% en éter de petróleo a la mezcla de reacción. El sólido se lavó con pentano y se secó para aportar *piridonas sustituidas* como un sólido.

Método-4:

Se puede usar el Esquema 6 tal como se ilustra en el Método 4 (que incluye 4A y 4B) para descarboxilación de piridonas sustituidas de acuerdo con procedimientos descritos en Eur. J. Med. Chem. 26, 599 - 604 (1991).

Esquema 6



5 Método-4A (descarboxilación en condiciones básicas):

Una solución de 3-carboxilato de etil 4-hidroxi-2,5-disustituido-6-oxo-1,6-dihidropiridina en solución aq de NaOH 2N se mantuvo a 130°C hasta por 24 h. La masa de reacción se enfrió a ta y se acidificó con HCl 1 N. El sólido formado se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó para aportar 4-hidroxi-3,6-disustituida piridin-2(1H)-ona como un sólido blanquecino (en casos donde no se observó precipitación, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio aq al 5%, salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró para aportar 4-hidroxi-3,6-disustituida piridin-2(1H)-ona como un sólido

10

Método 4B (descarboxilación en condiciones ácidas):

Se mantuvo 3-carboxilato de etil 4-hidroxi-2,5-disustituido-6-oxo-1,6-dihidropiridina y HCl 2N a 130°C hasta por 24 h. La masa de reacción se enfrió a ta y se neutralizó con NaHCO3 saturado aq. El sólido se recolecto por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó para proporcionar 4-hidroxi-3,6-disustituido piridin-2(1H)-ona. En los casos donde no se observó precipitación, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato sódico aq al 5%, salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró para aportar 4-hidroxi-3,6-disustituido piridin-2(1H)-ona como un sólido.

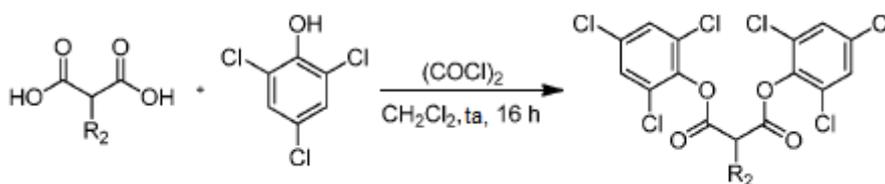
15

Método-5:

20

Se puede usar el Esquema 7 como se ilustra en el Método 5 para la síntesis de bis(2,4,6-triclorofenil) malonatos sustituido en 2 del ácido malónico sustituido en 2 de acuerdo con procedimientos descritos en la publicación PCT N° WO2009 /099929 A1.

Esquema 7



25

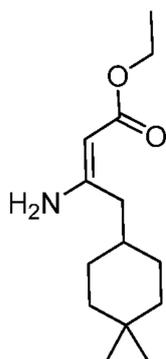
Se añadió a una solución de ácido malónico 2-sustituido (1 equiv.) en DCM a 0°C cloruro de oxalilo (2,6 equiv.) y se agitó bien a ta durante 1 h. A continuación se añadió 2,4,6-triclorofenol (2,7 equiv.) y se agito la mezcla de reacción resultante a ta por 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se diluyó con MeOH. El sólido precipitado se recolecto por filtración y se secó para proporcionar bis(2,4,6-triclorofenil) malonatos sustituido en 2.

Preparación de intermedios clave

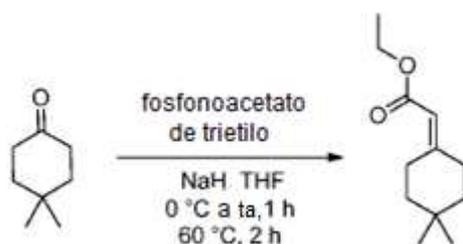
30

Los siguientes 4-sustituidos etil 3-aminobut-2-enoatos se prepararon de acuerdo con el Método-1 que usa ácidos correspondientes disponibles comercialmente (véase Esquema 1). Se preparó ácido (4,4-dimetilciclohexil) acético comercialmente no disponible utilizando el procedimiento reportado en el documento US2004/0077618 A1 y se preparó ácido (4,4-difluorociclohexil) acético de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron 51, 10259-10280 (1995) y US2006/264489.

Preparación de etilo 4-(4,4-dimetilciclohexil)-3-oxobutanoato

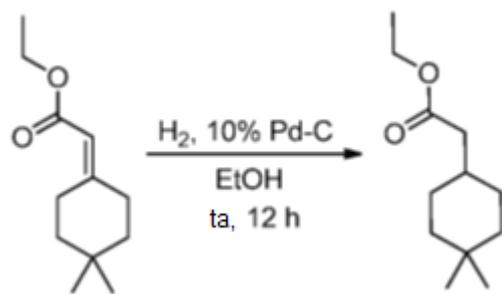


Paso-1: preparación de etilo 2-(4,4-dimetilciclohex-2-enilideno)acetato



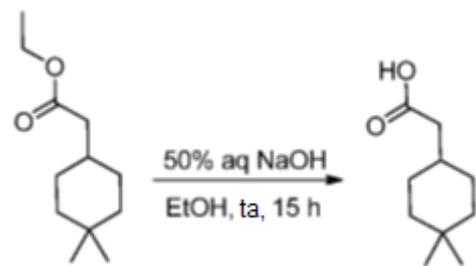
- 5 Se añadió a una solución de NaH (38,02 g, 0,990 mol, 60% en aceite) en THF (1,5 L) a 0°C trietilo fosfonoacetato (157,2 ml, 0,792 moles) y la mezcla se agitó bien a ta por 1 hora. A continuación se añadió 4,4-dimetilciclohexanona (100 g, 0,792 moles) y la mezcla se agitó bien a 60°C durante 2 h. La mezcla de enfrió con solución de NH<sub>4</sub>Cl aq sat en hielo (1 L) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 350 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 150 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida para aportar 170 g crudos de acetato de etil 2-(4,4-dimetilciclohexilideno) en forma de un líquido amarillo pálido. Se usó como tal en la siguiente
- 10 etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.50 (s, 1 H), 4.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10-1.95 (br s, 2H), 1.90-1.80 (br s, 2H), 1.50-1.30 (m, 7H), 0.90 (s, 6H).

Paso-2: Preparación de Acetato de etil 2-(4,4-dimetilciclohexil)



- 15 Se añadió a una solución de acetato de etil 2-(4,4-dimetilciclohexilideno) (155 g, 789,64 mmol) en EtOH (1,2 L) 10% de Pd/C (13,0 g) y se hidrógeno a presión de 50 psi de hidrógeno por 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para aportar 150 g (96%, dos etapas) de acetato de acetato de etil 2-(4,4-dimetilciclohexil) en forma de un líquido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.60 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.40-1.10 (m, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

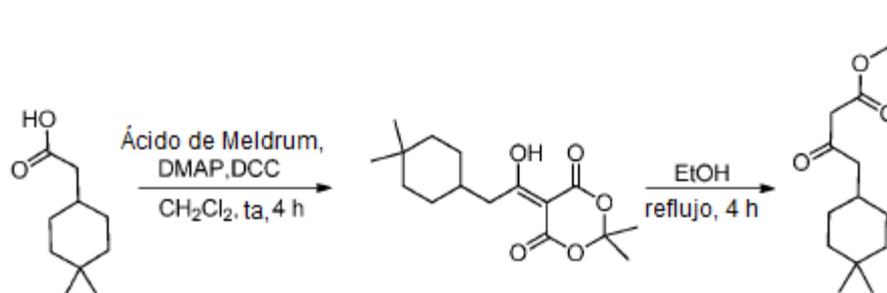
Paso-3: Preparación de ácido acético 2-(4,4-Dimetilciclohexil)



A una solución de acetato de etilo 2- (4,4-dimetilciclohexilo) (150 g, 756,42 mmol) se añadió NaOH (800 mL) aq al 50% en EtOH absoluto (800 ml) y se agitó a ta durante 15 h. Se lavó con éter (3 x 120 ml) para eliminar impurezas. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó a pH 2 utilizando 2 N aq. Se extrajo la solución de HCl y el producto con EtOAc (3 x 350 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 150 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida para aportar 120 g (93%) de ácido 2-(4,4-dimetilciclohexil) acético como un líquido viscoso.

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.98 (s, 1H), 2.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 4H), 0.87 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

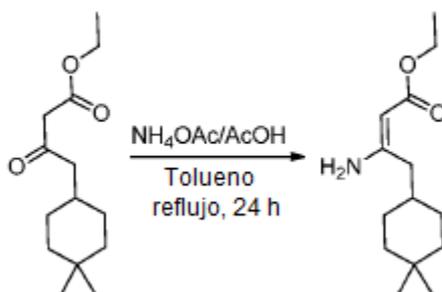
10 Paso-4: Preparación de 5-(2-ciclohexil-1-hidroxietilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



A una solución de ácido 2- (4,4-dimetilciclohexil) acético (120 g, 0,704 mol) en DCM (1,2 l) a 0°C se añadieron ácido de Meldrum (132,2 g, 0,92 mol) y DMAP (129,1 g, 1,06 Mol) seguido de DCC (218,1 g, 1,06 mol) y la mezcla se agitó bien a ta por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (500 ml), se lavó con ácido cítrico aq al 10% (3 x 150 ml) seguido por agua (3 x 150 mL), salmuera (3 x 150 ml) y se concentró para obtener 100g de 5-(2-ciclohexil-1-hidroxietilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona crudo como líquido incoloro. El 5-(2-ciclohexil-1-hidroxietilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona crudo (100 g) se disolvió en EtOH (700 ml) y se sometió a reflujo por 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión. El compuesto crudo se purificó mediante 100-200 de sílice usando EtOAc al 15-20% en hexanos como eluyente para dar 90 g (53%) de etil 4-(4,4-dimetilciclohexil)-3-oxobutanoato puro como un líquido incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 1 H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.40-1.05 (m, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

Paso-5: Preparación de Etil 3-amino-4-(4,4-dimetilciclohexil)but-2-enoato



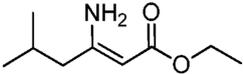
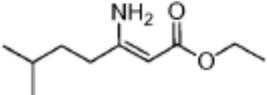
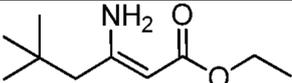
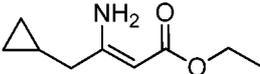
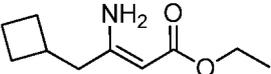
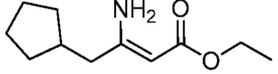
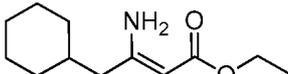
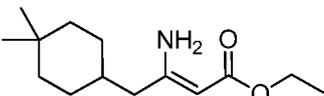
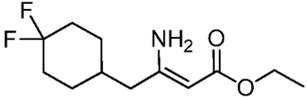
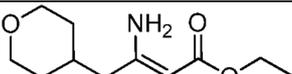
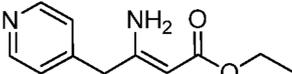
25 Se añadieron a una solución de 4-(4,4-dimetilciclohexil)-3-oxobutanoato (90 g, 644,5 mmol) en tolueno (750 mL) acetato de amonio (144.3 g, 1.87 mol), AcOH (21.4 mL, 374.5 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo usando un

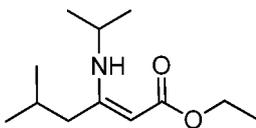
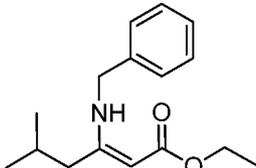
aparato Dean-Stork por 36 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para aportar 75 g (84%) de *etil 3-amino-4-(4,4-dimetilciclohexil)but-2-enoato* como un líquido incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.51 (s, 1 H), 4.15 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.50-1.34 (m, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.22-1.05 (m, 4H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

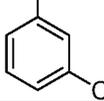
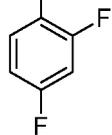
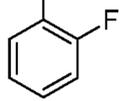
5 ESI MS:  $m/z$  240.4 (M+H).

Los siguientes compuestos intermedios se sintetizaron de acuerdo con los métodos descritos anteriormente:

Aminocrotonato	ESI MS (M+H)	Procedimiento general
	172.18	Método-1
	186.0	Método-1
	186.23	Método-1
	170.0	Método-1
	184.25	Método-1
	198.24	Método-1
	212.30	Método-1
	240.23	Método-1
	248.10	Método-1
	214.28	Método-1
	207.0	Método-1

	214.1	Método-1
	262.0	Método-1

Los siguientes de 2-arilo malonatos se prepararon de acuerdo con el Método-2 que usa los malonatos disponibles comercialmente y los yoduros arilo/heterocíclicos (véase el Esquema 2).

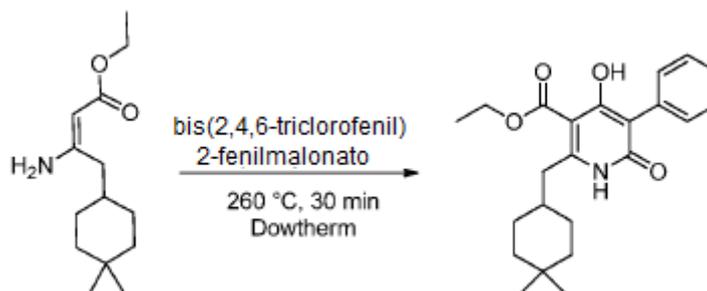
2-Arilo Malonatos	ESI MS (M+H)
$\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)-$ 	243.0
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)-$ 	273.0
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)-$ 	255.0

5

### Ejemplo 1

Preparación de 6-((4,4-Dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona

Paso 1: Preparación de Etil 2-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato



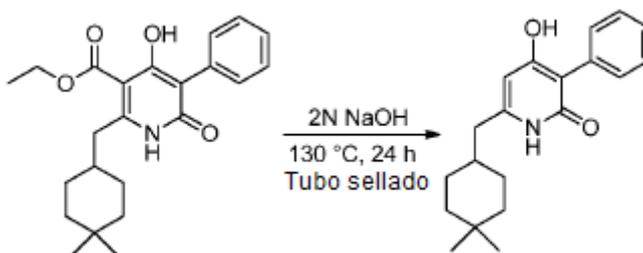
10 Una mezcla de *etil 3-amino-4-(4,4-dimetilciclohexil)but-2-enoato* (10 g, 41,8 mmol) y *bis(2,4,6-triclorofenil)-2-fenilmalonato* (22,51 g, 41,8 mmol) tomados en Dowtherm (45 ml) se calentó a 260°C en un baño de arena precalentado por 30 minutos. El residuo obtenido se trituró en éter de petróleo y el sólido precipitado se filtró, se lavó

con éter de petróleo y se secó para proporcionar 7,3 g (46%) de *etilo 2-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato* como un sólido blanquecino.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.85-11.75 (br s, 2H), 7.42-7.30 (m, 5H), 4.35 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.83 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.70-1.50 (m, 1 H), 1.50-1.05 (m, 11 H), 0.88 (s, 6H).

5 ESI MS:  $m/z$  384.21 (M+H).

Paso 2: Preparación de *6-((4,4-Dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona*



10 A una solución de *2-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato* (55 g, 143.4 mmol) en un tubo sellado se añadió NaOH aq 2N (550 ml) y se calentó a 130°C por 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se acidificó a pH 2 usando. Se extrajo la solución de HCl aq 2N y el producto en MeOH al 10% en  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 150 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró bajo vacío. El compuesto crudo se purificó por trituración con n-pentano y dietiléter como eluyente para aportar 39 g (87%) de *6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona* como un sólido blanquecino.

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.08 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 2.30 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.46-1.34 (m, 5H), 1.25 (br s, 4H) 0.87 (d,  $J = 5.3$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  163.46, 162.82, 146.87, 134.18, 130.77, 126.93, 125.58, 108.39, 98.20, 38.33, 36.76, 32.38, 29.68, 27.99, 24.38. ESI MS:  $m/z$  312.4 [M+H]. HRMS calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2$  [M+H], 312.1958; hallado, 312.1956. Pureza de HPLC: > 99%.

20 Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos similares de acuerdo con el método descrito anteriormente:

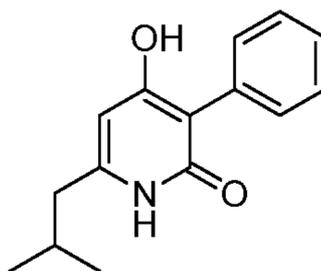
*3-(2-Fluorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona*



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.10 (s, 1 H), 10.30 (br s, 1 H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 5.78 (s, 1 H), 2.27 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 1 H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).

25 ESI MS:  $m/z$  262.20 (M+H). Pureza de HPLC: 97.30%.

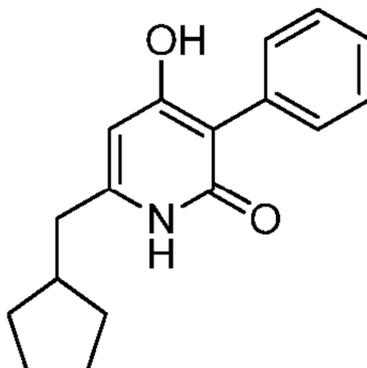
*4-Hidroxi-6-isobutil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona*



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.18 (br s, 1 H), 10.2 (s, 1 H), 7.39-7.26 (m, 4H), 7.18-7.15 (m, 1 H), 5.80 (s, 1 H), 2.30 (d,  $J = 7.10$  Hz, 2H), 1.95-1.93 (m, 1 H), 0.90-0.88 (d,  $J = 6.42$  Hz, 6H).

ESI MS:  $m/z$  244.37 (M+H). Pureza de HPLC: 99.95%.

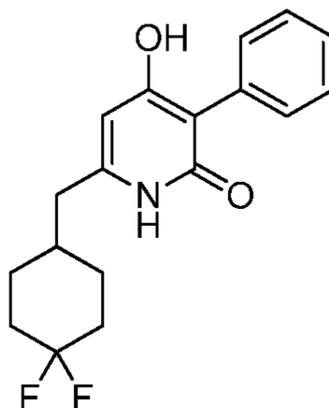
6-(Ciclopentilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona



5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.10 (s, 1H), 10.18 (br s, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.50$  Hz, 2H), 7.27 (t,  $J = 7.50$  Hz, 2H), 7.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.23-1.19 (m, 2H).

ESI MS:  $m/z$  270.1 (M+H). Pureza de HPLC: 95.96%.

6-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona



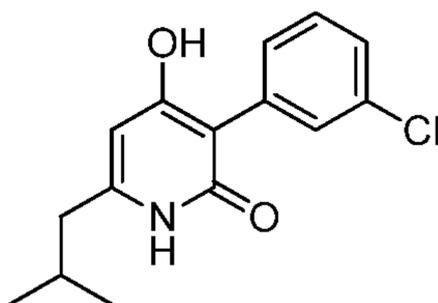
10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.08 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 2.36 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.10-1.80 (br. s., 2H), 1.85-1.65 (m, 5H), 1.22 (m, 2H).

ESI MS:  $m/z$  320.2 (M+H). Pureza de HPLC: 99.68%.

### Ejemplo 2

15 Los siguientes compuestos de fórmula (I) se prepararon de acuerdo con el Método-3A que usa malonatos sustituidos en 2 y etil 3-aminobut-2-enoato sustituido en 4 preparado usando el Método-1 o fuentes disponibles comercialmente (ver Esquema 3).

3-(3-clorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.13 (br s, 1 H), 10.59-10.36 (m, 1 H), 7.47 (t,  $J = 1.76$  Hz, 1 H), 7.43-7.38 (m, 1 H), 7.31 (t,  $J = 7.91$  Hz, 1 H), 7.24-7.19 (m, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 2.26 (d,  $J = 7.28$  Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 1 H), 0.89 (d,  $J = 6.78$  Hz, 6H). ESI MS:  $m/z$  278 [M+H]. Pureza de HPLC: 99.0%.

3-(2-clorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona



5

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.06 (br s, 1 H), 10.25 (br s, 1 H), 7.46-7.39 (m, 1 H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 5.76 (s, 1 H), 2.27 (d,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 1.98-1.84 (m, 1 H), 0.90 (d,  $J = 6.50$  Hz, 6H). ESI MS:  $m/z$  278 [M+H]. Pureza de HPLC: 96.4%.

3-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona



10

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.08 (br s, 1 H), 10.32 (br s, 1 H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.17-7.04 (m, 2H), 5.78 (s, 1 H), 2.25 (d,  $J = 7.28$  Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 1 H), 0.89 (d,  $J = 6.53$  Hz, 6H). ESI MS:  $m/z$  262 [M+H]. Pureza de HPLC: 99.2%.

3-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona



15

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.10 (br s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1 H), 7.02-6.94 (m, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 2.26 (d,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 1.92 (td,  $J = 6.93, 13.49$  Hz, 1 H), 0.89 (d,  $J = 6.53$  Hz, 6H). ESI MS:  $m/z$  262 [M+H]. Pureza de HPLC: 99.6%.

4-hidroxi-6-isobutil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona



20

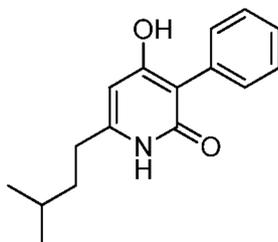
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.18 (br s, 1 H), 10.68 (br s, 1 H), 7.13-7.09 (m, 2H), 5.77 (s, 1 H), 2.28 (d,  $J$  = 7.60 Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 1 H), 0.89 (d,  $J$  = 6.40 Hz, 6H). ESI MS:  $m/z$  298 [M+H]. Pureza de HPLC: 99.4%.

4-hidroxi-6-isopropil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona



- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.05 (br s, 1 H), 10.17 (br s, 1 H), 7.37 (d,  $J$  = 6.80 Hz, 2H), 7.28 (t,  $J$  = 7.20 Hz, 2H), 7.16 (t,  $J$  = 7.20 Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 2.71-2.66 (m, 1 H), 1.17 (d,  $J$  = 7.20 Hz, 6H). ESI MS:  $m/z$  230 [M+H]. Pureza de HPLC: 98.4%.

4-hidroxi-6-isopentil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona



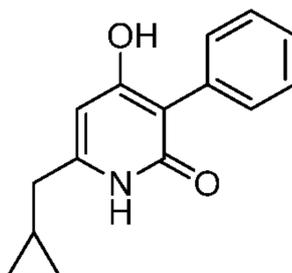
- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.09 (br s, 1 H), 10.16 (br s, 1 H), 7.38 (d,  $J$  = 7.03 Hz, 2H), 7.28 (t,  $J$  = 7.53 Hz, 2H), 7.16 (t,  $J$  = 8.00 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 2.39 (t,  $J$  = 8.00 Hz, 2H), 1.55 (td,  $J$  = 6.56, 13.24 Hz, 1 H), 1.50-1.41 (m, 2H), 0.90 (d,  $J$  = 6.53 Hz, 6H). ESI MS:  $m/z$  258 [M+H]. Pureza de HPLC: 99.0%.

4-hidroxi-6-neopentil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona



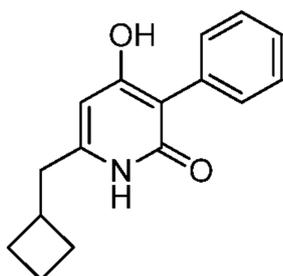
- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.92 (br s, 1 H), 10.22 (br s, 1 H), 7.40 (d,  $J$  = 6.80 Hz, 2H), 7.28 (t,  $J$  = 7.60 Hz, 2H), 7.16 (t,  $J$  = 7.20 Hz, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 2.31 (s, 2H), 0.94 (s, 9H). ESI MS:  $m/z$  258 [M+H]. Pureza de HPLC: 95.7%.

6-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona



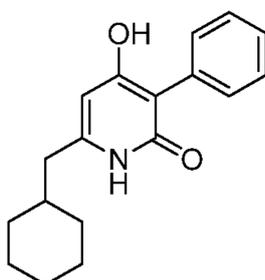
- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.08 (br s, 1 H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 2.30 (d,  $J$  = 7.03 Hz, 2H), 1.06-0.94 (m, 1 H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.25-0.18 (m, 2H). ESI MS:  $m/z$  242 [M+H]. Pureza de HPLC: 99.3%.

6-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.04 (br s, 1 H), 10.16 (br s, 1 H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.65 Hz, 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 5.77 (s, 1 H), 2.62-2.52 (m, 1 H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H). ESI MS: *m/z* 256 [M+H]. Pureza de HPLC: 99.8%.

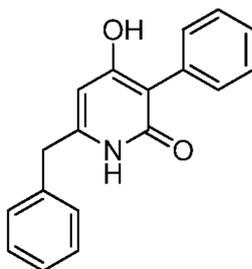
5 *6-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona*



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.00 (br s, 1 H), 10.19 (s, 1 H), 7.39 (d, *J* = 7.03 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.53 Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 2.26 (d, *J* = 6.78 Hz, 2H), 1.73-1.52 (m, 6H), 1.27-1.09 (m, 3H), 0.85-0.99 (m, 2H).  
 13C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 163.45, 162.73, 146.75, 134.13, 130.76, 126.92, 125.59, 108.39, 98.17, 36.82, 32.24, 25.82, 25.52. Pureza de HPLC: > 99%. ESI MS: *m/z* 284 [M+H]. HRMS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 284.1645; hallado, 284.1647.

10

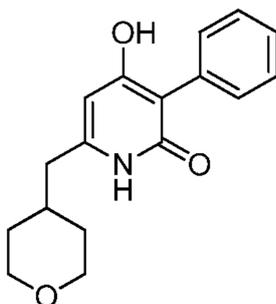
*6-bencil-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona*



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.27 (br s, 1 H), 10.18 (br s, 1 H), 7.40-7.31 (m, 6H), 7.27 (t, *J* = 7.65 Hz, 3H), 7.19-7.13 (m, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 3.75 (s, 2H). ESI MS: *m/z* 278 [M+H]. Pureza de HPLC: 98.9%.

15

*4-hidroxi-3-fenil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona*



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.08 (brs, 1H), 10.18 (br s, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.83 (dd, *J* = 3.01, 11.54 Hz, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 7.28 Hz, 2H), 1.82 (br. s., 1 H), 1.52 (d, *J* = 12.30 Hz, 2H), 1.28-1.15 (m, 2H). ESI MS: *m/z* 286 [M+H]. Pureza de HPLC: 98.5%.

20

**Ejemplo 3**

El siguiente compuesto de fórmula (I) se preparó de acuerdo con el Método-3B y el Método-4B que usa 2-aril malonatos y etil 3-aminobut-2-enoato sustituida en 4 correspondientes preparados usando el Método-1 o las fuentes comercialmente disponibles (Esquema 4 y Esquema 6).

- 5 *4-Hidroxi-3-fenil-6-(piridin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona*



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.39 (s, 1 H), 10.3 (br s, 1 H), 8.54 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 6H), 7.18 (m, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 3.8 (s, 2H). ESI MS:  $m/z$  279.1 (M+H). Pureza de HPLC: 94.77%.

**Ejemplo 4**

- 10 El siguiente compuesto de fórmula (I) se preparó de acuerdo con el Método-3C que usa 2-aril malonatos y etil 3-aminobut-2-enoato sustituida en 4 correspondientes preparados que usa el Método-1 o las fuentes comercialmente disponibles (Esquema 5). Se observó formación de ciclos y descarboxilación en un paso sin base y ácido.

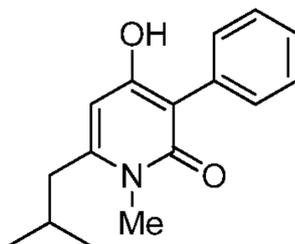
*3-(2,4-Difluorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona* (NV-035-PD-54-C)



- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.10 (s, 1 H), 10.60 (br s, 1 H), 7.29-7.25 (m, 1 H), 7.16-6.99 (m, 2H), 5.77 (s, 1 H), 2.26 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.90-1.94 (m, 1 H), 0.89 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H). ESI MS:  $m/z$  280.23 (M+H) $^+$ . Pureza de HPLC: 99.03%.

**Ejemplo 5**

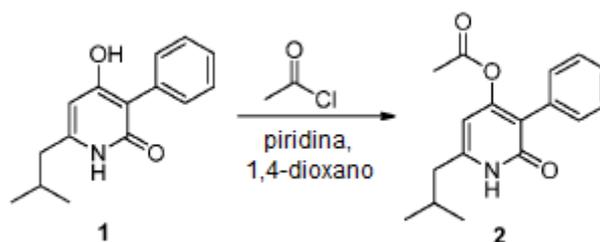
Preparación de 4-hidroxi-6-isobutil-1-metil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona



20

5

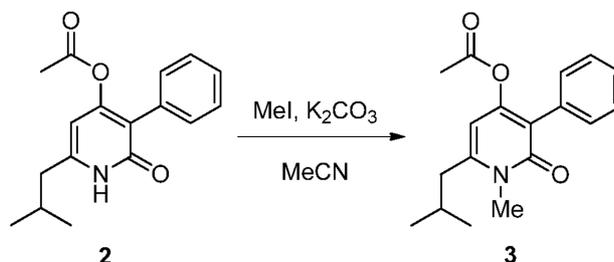
Paso-1: Preparación de acetato de 6-isobutil-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il



A una suspensión de piridona 1 (50,8 mg, 0,209 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y enfríada a 0°C, se añadió cloruro de acetilo (16 uL, 0,219 mmol) y piridina (18,5 uL, 0,230 mmol). La mezcla se dejó calentar gradualmente a ta y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se recogió en DCM (3 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en vacío para dar un residuo amarillo claro. El residuo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Combiflash®, 4 g de columna de gel de sílice, 0-40% de EtOAc/ciclohexanos) para dar el compuesto 2 como sólido blanco (37,6 mg, 63% de rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-7.33 (m, 5H), 6.21 (s, 1 H), 2.50 (d, *J* = 7.28 Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 1 H), 2.07 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.53 Hz, 6H). ESI MS: *m/z* 286 [M+H].

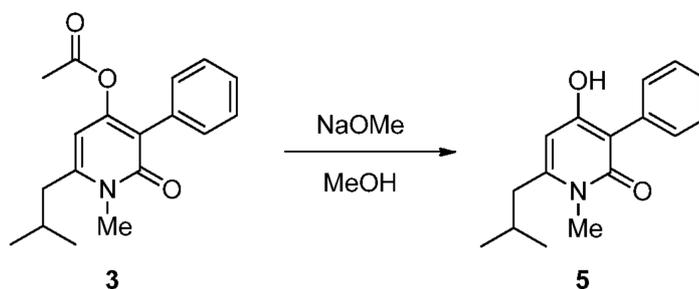
- 10 Paso-2: Preparación de 6-isobutil-1-metil-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il acetato (3) y 6-isobutil-2-metoxi-3-fenilpiridin-4-il acetato (4)



A una solución de piridona 2 (37,6 mg, 0,132 mmol) en MeCN seco (2 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,2 mg, 0,132 mmol) y MeI (11 uL, 0,172 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C por 30 minutos en un reactor de microondas Biotage. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (4 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en vacío para dar un aceite incoloro. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (ISCO Combiflash®, 4 g de columna de gel de sílice, 0-50% de EtOAc/ciclohexanos) para dar el compuesto 3 (26 mg, 65% de rendimiento).

- 15 *Acetato de 6-isobutil-1-metil-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il (3)*: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.16 - 7.32 (m, 5H), 5.83 (s, 1 H), 3.45 (s, 3H), 2.42 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.83 - 1.88 (m, 1 H), 0.94 (d, *J* = 6.40 Hz, 6H). ESI MS: [M-Ac] *m/z* 258.

20 Paso-3: Preparación de 4-hidroxi-6-isobutil-1-metil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona (5)

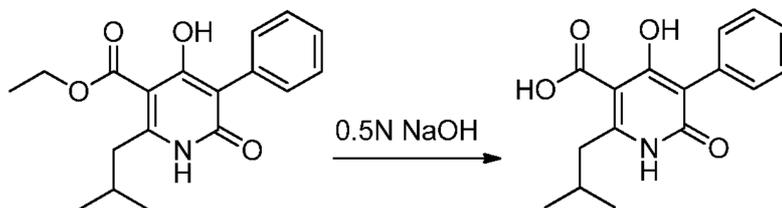


A una solución de 3 (26 mg, 0,087 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOMe al 30% en MeOH (0,2 ml, 10% v/v) a TA. La mezcla resultante se agitó a ta por 30 minutos antes de concentrarla bajo vacío para dar un residuo blanco. El residuo blanco se recogió en EtOAc (3 ml) y se lavó con solución de ácido cítrico al 10%, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío para dar un residuo blanco. El material crudo se disolvió en MeOH y se purificó en HPLC de fase inversa que usa gradiente de solvente de 20-95% de MeCN/ácido fórmico al 0,1% en H<sub>2</sub>O para dar el producto deseado 5 como un sólido blanco (10,3 mg, 46% de rendimiento).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.35 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.60 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.20 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 3.36 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 1.94-1.87 (m, 1 H), 0.97 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H). ESI MS: *m/z* 258 [M+H]. Pureza de HPLC: > 99%.

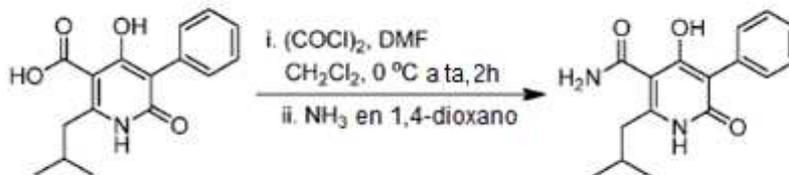
**Ejemplo 6**

Preparación de 4-Hidroxi-2-isobutil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



- 5 Se calentó a temperatura de reflujo una suspensión de 200 mg de *etilo 4-hidroxi-2-isobutil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato* en NaOH 0,5N. Después de 4 h, la masa de reacción se diluyó con agua helada y se acidificó con HCl 1N, se filtró el sólido resultante. La masa sólida se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (4 x 30 mL). La solución de bicarbonato combinada se acidificó con HCl con. y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para aportar 20 mg de ácido 3 4-hidroxi-2-isobutil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico como un sólido blanco .

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.6-13.2 (br s, 1 H), 11.78 (s, 1 H), 7.42-7.3 (m, 4H), 7.27-7.2 (m, 1 H), 2.91 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.61 (br s, 1 H), 1.42-1.05 (m, 8H), 0.87 (s, 6H).

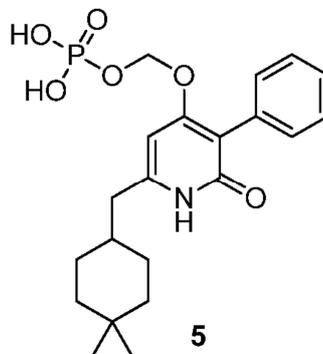
ESI MS: *m/z* 356.4 (M+H). Pureza de HPLC: 92.3%.

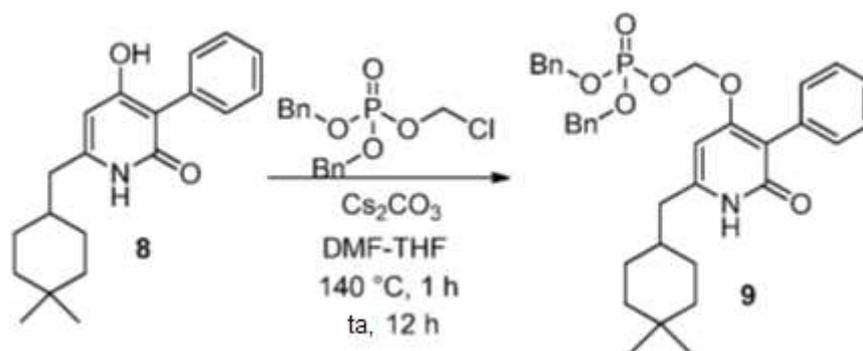
- 15 A una solución fría de ácido 3 4-hidroxi-2-isobutil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (400 mg, 13,94 mmol), DMF (4 gotas) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,2 ml, 139,4 mmol) a 0°C lentamente y se agitó a ta por 2 h. La masa de reacción se enfrió con NH<sub>3</sub> en 1,4-dioxano y se agitó por 10 min, concentrada. El producto crudo se purificó mediante HPLC prep. para aportar 28 mg (7%) de *4-hidroxi-2-isobutil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida* como un sólido blanquecino.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.85 (br s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.28-7.13 (m, 3H), 2.7 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.99-1.90 (m, 1 H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ESI MS: *m/z* 287.19 (M+H). Pureza de HPLC: 94.32%.

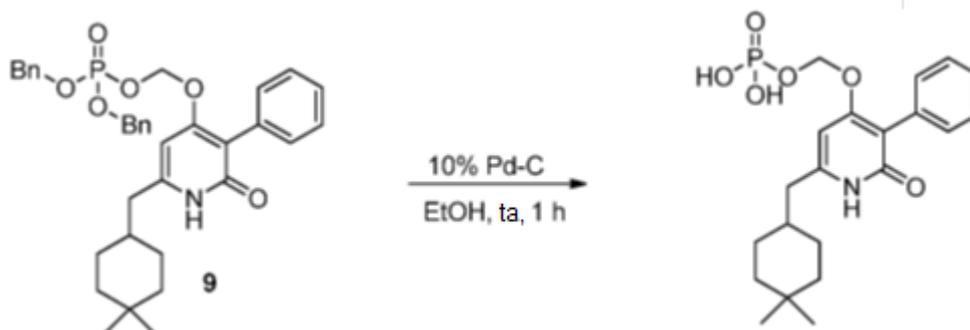
**Ejemplo 7**

Preparación de ((6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)metil dihidrógeno fosfato

Paso-1: Preparación de *Dibencil* (6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)metil fosfato 9



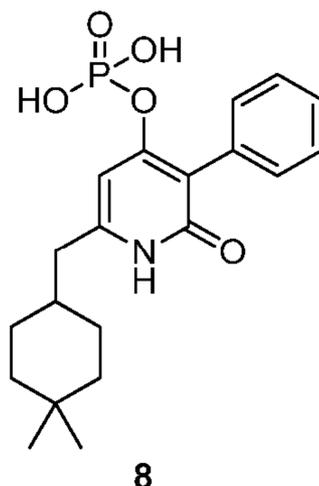
- Una mezcla de 6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona 8 (4 g, 12,84 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,59 g, 14,12 mmol) en DMF (20 mL) y THF (20 mL) se calentó a 140°C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió lentamente gota a gota una solución de dibencil clorometil fosfato (4,88 g, 14,97 mmol) en DMF-THF (1: 1, 4 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta por 12 h. Toda la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para proporcionar 7,5 g de *dibencil crudo* (6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)metil fosfato 9. El producto crudo se llevó al siguiente paso sin purificación posterior. 9: ESI MS:  $m/z$  602.21  $[\text{M}+\text{H}]^+$  & 603.23  $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 10 Paso-2: Preparación de (6-((4,4-Dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)metil dihidrógeno fosfato



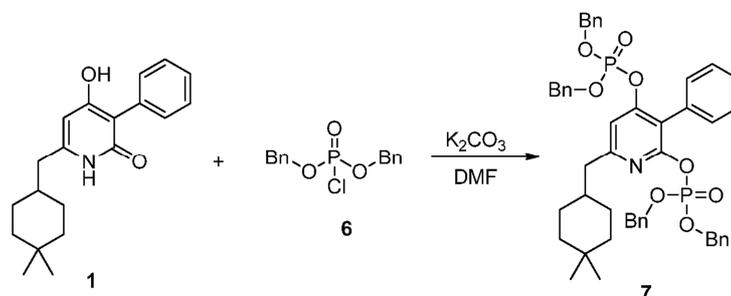
- A una solución de *dibencil* (6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)metil fosfato 9 (7.5 g, crudo) en EtOH (150 mL) se añadió 10% de Pd/C (2.2g). La mezcla resultante se agitó bajo presión de globo de Hidrógeno por 1 h. Las mezclas de reacción se filtraron a través de un lecho de Celite y se lavaron con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 5 g de material crudo. Este material crudo se purificó en HPLC de fase inversa que usa columna de puente X (C-18, 150 x 30 mm ID5), que usa gradiente de disolvente de 0-95% de MeCN/0,05% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  para dar el compuesto título en forma de un sólido blanco (840 mg, 15,5% para dos pasos).
- 15
- 20 ((6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)metil dihidrógeno fosfato:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.7-11.3 (br, 1 H), 7.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 7.2$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 2.40 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H) 1.60-1.42 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  163.1 (1C), 161.7 (1C), 148.5 (1C), 133.1 (1C), 130.9 (2C), 127.25 (2C), 126.3 (1C), 111.9 (1C), 95.4 (1C), 86.8 (1C), 38.4 (1C), 37.1 (1C), 32.5 (1C), 29.8 (2C), 28.1 (2C), 24.4 (1C). ESI MS:  $m/z$  422.20  $[\text{M}+\text{H}]$ . Pureza de HPLC: 96.9%.
- 25

### Ejemplo 8

Preparación de 6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il dihidrógeno fosfato



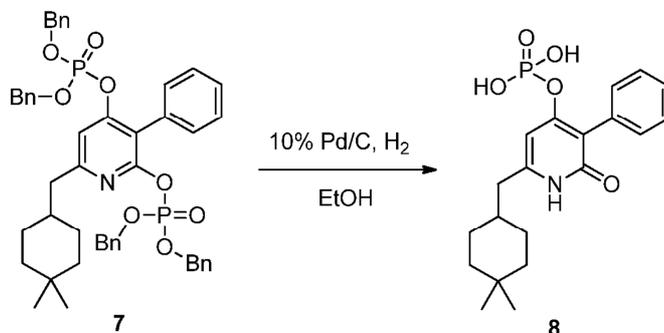
Paso-1: Preparación de *tetrabencil (6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-3-fenilpiridina-2,4-diil) bis(fosfato)*



5 A una suspensión de piridona 1 (614.7 mg, 1.974 mmol) en seco DMF (10 mL) y enfriada 0 °C se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (818 mg, 5.92 mmol) seguido por dibencil fosforoclorhidrato (11.7 mL, 3.965 mmol, 10% p/v en benceno). Se permitió calentar gradualmente hasta ta la mezcla resultante y se agito a ta por 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (15 mL) y se añadió agua (10 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo la capa aq con EtOAc (3 X 8 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron en vacío para dar aceite amarillo. Se purificó el material crudo por cromatografía en columna (ISCO Combiflash®, 40 g de columna en gel de sílice, 0-30% EtOAc/ciclohexanos) para dar piridona 7 como sólido blanco (1.45 g, rendimiento de 89%).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44-7.28 (m, 17H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 4H), 7.07 (s, 1 H), 5.11-5.02 (m, 4H), 4.87-4.75 (m, 4H), 2.56 (d, *J* = 7.03 Hz, 2H), 1.47 (br s, 2H), 1.43 (s, 1 H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 4H), 0.86 (s, 6H). ESI MS: *m/z* 832 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Paso-2: Preparación de *6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il dihidrógeno fosfato*



20 Se purgó una solución de material 6 di-desfosforilado (1.00 g, 1.326 mmol) en 2:1 EtOH/EtOAc (45 mL) con argón antes de añadir 10% de Pd/C (150 mg, 15% p/p). La mezcla resultante se dejó agitar a ta bajo atmósfera de hidrógeno por 3 h. se purgó la mezcla de reacción con argón antes de ser filtrada a través de un tapón de Celite, se lavó con MeOH. Se concentró el filtrado en vacío para dar un residuo pardo. Se disolvió el material crudo en DMSO y se purificó en HPLC de fase inversa que usa gradiente de solvente de 10-95% de MeCN/0.1% de ácido fórmico en H<sub>2</sub>O para dar el compuesto título como sólido blanco (280.5 mg, 54% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.59 (br s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 2.37 (d, *J* = 6.78 Hz,

2H), 1.47 (br s, 3H), 1.35 (d,  $J = 8.53$  Hz, 2H), 1.21-1.08 (m, 4H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ESI MS:  $m/z$  392  $[M+H]^+$ . Pureza de HPLC: 95%. HRMS calculado para  $C_{20}H_{25}NO_5P$   $[M-H]^-$ , 390.1476; hallado, 390.1487.

#### Datos farmacológicos

5 La utilidad de los compuestos de la presente invención puede estar evidenciada mediante el uso de uno cualquiera de los ensayos descritos aquí abajo.

Las siguientes abreviaciones usadas aquí abajo tienen los correspondientes significados:

Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*

TB: Tuberculosis

H37Rv: sepa de laboratorio de Mtb de ATCC (catálogo # 27294)

10 ATCC: colección de cultivos tipo americano

ADS: Albúmina: Dextrosa: Cloruro de Sodio

DMSO: Dimetilsulfóxido

MoA: mecanismo de acción

MIC: Concentración inhibitoria mínima

15 Cepa bacteriana, medio de cultivo y sustancias químicas

Se mantuvo la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC #27294) (Mtb) en medio caldo Middlebrook 7H9 suplementado con 0.05 % de Tween 80 y 10 % de suplemento ADS. El suplemento ADS contiene 5% de fracción V de albúmina de suero bovino, 2% de D-dextrosa y 0.8% de cloruro de sodio. Se usó el medio de agar de Middlebrook 7H11 suplementado con 10% de OADC (ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa) como medio sólido para el cultivo de Mtb. se prepararon las soluciones madre de los cultivos usando 90% de DMSO.

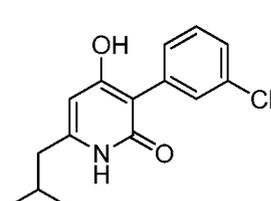
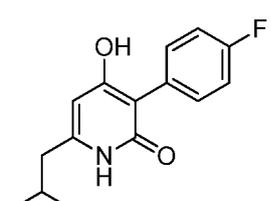
20

Determinación de la concentración mínima inhibitoria ( $MIC_{50}$ )

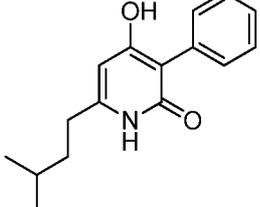
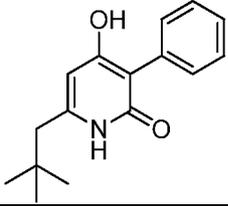
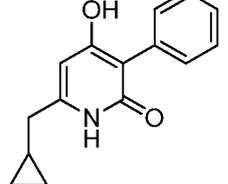
En la Tabla 2 abajo, se definió  $MIC_{50}$  como la concentración más baja del compuesto que inhibió 50% del crecimiento de la cepa de tipo silvestre comparada con controles no tratados. Los compuestos de ensayo fueron dos o tres veces diluidos en serie en duplicados y manchados por HTS de mosquito a placas transparentes de 384 pocillos, dando, que resultado en 10 diluciones de cada compuesto. Se añadió un volumen de 50ml de cultivo de Mtb ( $OD_{600}$  final de 0.02) a cada pocillo, y se incubaron las placas del ensayo a 37°C por 5 días. Se midió el crecimiento de bacteria por absorbencia de lectura a 600nm que usa un espectrofotómetro Spectramax M2. Se determinaron los valores de  $MIC_{50}$  mediante un software de Actividad Base.

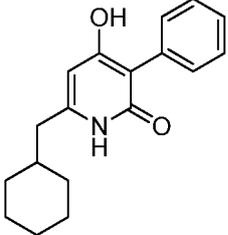
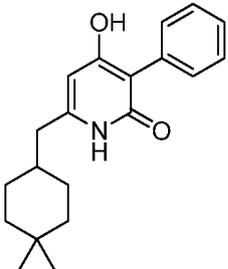
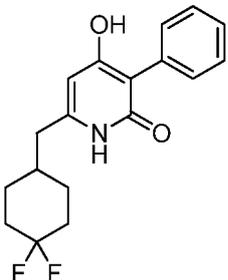
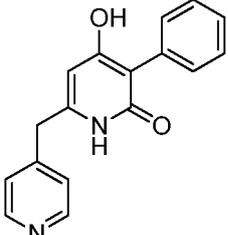
25

Tabla 2

Compuesto No.	Estructura del Compuesto	MTB $MIC_{50}$ $\mu$ M
PD14		2.67
PD15		6.75

## ES 2 614 281 T3

PD18		2.69
PD17		9.18
PD12		1.90
PD7		1.51
PD8		10.04
PD3		4.53
PD5		1.19

PD4		0.92
PD2		0.22
PD10		0.020
PD9		1.32
PD1		1.40
PD11		6.08

PD6		10.10
PD19		8.14
PD21		3.99
PD22		1.72
PD13		18.7

Se pueden usar varios ensayos *in vitro* e *in vivo* para mostrar la utilidad de los compuestos de la presente invención, tal como actividad bacteriana, actividad contra el hambre o las bacterias sin replicar hipóxicas, actividad contra bacterias intracelulares de macrófagos, estudios de eficacia aguda y establecida en animales en diversas especies como ratón, rata, cobaya, conejo, mono, etc. Véase, Pethe K, et. al., "A chemical genetic screen in Mycobacterium tuberculosis identifies carbon-sourcedependent growth inhibitors devoid of *in vivo* efficacy", Nat.Comm., 1(57), 1-8 (2010); y Wayne, L. G. en Mycobacterium Tuberculosis Protocols, Parish, T., Stoker, N. G., Eds., Humana Press, Totowa, NJ, pp 247-270 (2001).

Mecanismos de acción (MoA):

10 Modo estudios de acción.

5 Para evaluar el modo de acción de los compuestos de la fórmula (I), se generaron mutantes resistentes de Mtb  
 10 contra compuestos seleccionados de la fórmula (I) (por ejemplo, compuestos Nos. PD12, PD10 y PD2). Brevemente,  
 15 109 colonias que forman unidades de Mtb H37Rv se sembraron en placas 7H11 que contenían concentración de 7.5  
 y 10mM de PD12, PD10 y PD2. Se incubaron estas placas en la incubadora a 37 °C por 3 semanas. Las colonias  
 20 formadas en las placas se subcultivaron adicionalmente en la ausencia de antibióticos y se confirmó la resistencia a  
 PD12, PD10 y PD2 por determinación de MIC. Se aisló el ADN genómico de seis aislados espontáneos resistentes  
 25 de secuenciación capilar adicionales revelaron que las mutaciones en todos los mutantes resistentes espontáneos  
 son mapeados al gen *Rv1484* que codifica *inhA*. Cinco de los mutantes mostraron polimorfismo de nucleótido simple  
 que resulto en uno de los siguientes cambios de aminoácidos en *inhA* es decir D148G, S94A, G96V y D148V (véase  
 la Tabla 3 abajo).

Tabla 3

Cepas	Genotipo <i>inhA</i>	Compuesto MIC <sub>50</sub> (µM)				
		PD12	PD2	PD10	Isoniazida	Etionamida
H37Rv WT	WT <i>inhA</i>	1.54	0.16	0.05	0.25	1.66
529-5X-108-S1	<i>gac a ggc</i> D148G	> 40	1.46	0.29	0.15	1.53
529-5X-108-B2	<i>tcg a gcg</i> S94A	> 40	4.04	0.78	0.86	9.74
529-5X-108-S3	<i>gac a ggc</i> D148G	> 40	1.73	0.38	0.15	-
529-5X-108-B4	<i>ggg a gtg</i> G96V	> 40	14.60	> 5.0	0.09	1.32
529-10X-108-B6	-	> 40	> 40	> 5.0	0.11	1.41
529-10X-107-B8	<i>gac a gaa</i> D148E	> 40	> 40	> 5.0	0.31	1.91

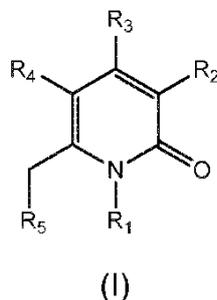
15 Similarmente en *M bovis* BCG y *M. smegmatis*, mutantes resistentes espontáneos PD12 y PD2, también mapearon  
 mutaciones en *InhA* (M161I, M161V y T17A), véase la Tabla 4 abajo, la enoil-ACP reductasa cataliza la reducción de  
 pendiente de NADH de ácidos grasos trans-2-enoil-ACP de cadena larga y es un componente importante del  
 sistema micobacteriano FAS (ácidos grasos sintasa) II (Quemard et al 1995). Además, los estudios de  
 20 complementación genética e incorporación de trazador de acetato con 14C para perfilado de lípidos confirmaron que  
 el objetivo molecular de los compuestos de la fórmula (I) en Mtb es *inhA*. Uno de los medicamentos más efectivos y  
 extensamente usados para el tratamiento de TB es isoniazida (INH). INH es un profármaco que necesita activación  
 por encima de KatG (catalasa peroxidasa micobacteriana), forma activada de INH reacciona con NADH+ para formar  
 un aducto INH-NAD (Zhang et al 1992). Estos aductos se unen e inhiben la función fisiológica de la enzima *inhA*. La  
 25 inhibición de *inhA* bloquea la biosíntesis de ácido micólico, lo que perjudica la integridad de la pared celular y  
 eventualmente conduce a la muerte celular (Vilcheze et al 2000). Cerca del 70-80% de resistencia del medicamento  
 a INH resulta principalmente de mutaciones en KatG. Por consiguiente, los inhibidores de *inhA* novedosos como  
 compuestos de la fórmula (I) que no requieren activación por KatG son candidatos de medicamentos atractivos para  
 tratar TB.

Tabla 4

Nombre de la Cepa	Genotipo <i>InhA</i>	Compuesto MIC <sub>50</sub> (µM)			
		Piridonas		Isoniazida	Etionamida
		PD12	PD10		
M. smeg WT	WT <i>inhA</i>	0.67	0.40	> 20	> 20
SMEG-529-108-5X-Y5	<i>atg a att</i> M161I	2.92	4.21	> 20	> 20
BCG WT	WT <i>inhA</i>	0.37	0.02	0.30	17.00
BCG-529-108-10X-2	<i>atg a gtc</i> M161V	27.88	3.02	1.27	>60
BCG-916-108-25X-B1	<i>atg a atc</i> M161I	21.52	3.2	1.48	>60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)

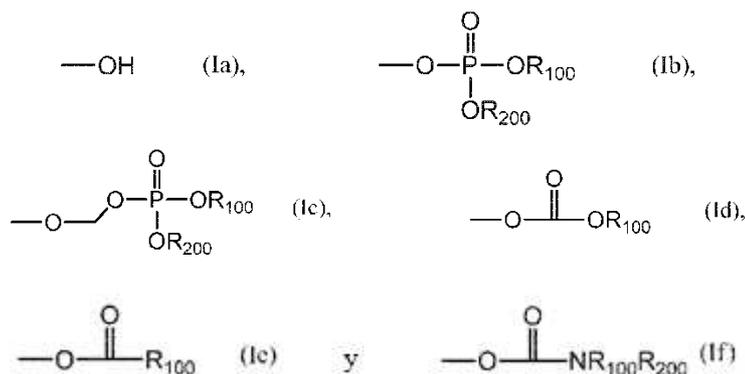


5 en la que

R<sub>1</sub> es H, metilo o etilo;

R<sub>2</sub> es fenilo, pirrolo o pirazola, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o cloro; con la condición de que cuando dicho sustituyente es cloro, dicho cloro está en la posición meta u orto de dicho fenilo y el número de sustituyentes de cloro no es más de uno;

10 R<sub>3</sub> es una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



15 donde R<sub>100</sub> y R<sub>200</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, un catión orgánico y un catión inorgánico;

R<sub>4</sub> es H o -C(=O)NH<sub>2</sub>;

R<sub>5</sub> es seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, fenilo, heterociclo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sub>300</sub> independientes; y

20 R<sub>300</sub> es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, hidroxilo, amino y F; o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>1</sub> es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>2</sub> es fenilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>3</sub> es (Ia).

25 5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>3</sub> es (Ic), y R<sub>100</sub> y R<sub>200</sub> son ambos H.

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>4</sub> es H.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>5</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, tetrahidro-2H-piran o piridina.

30 8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>5</sub> Es cicloalquilo.

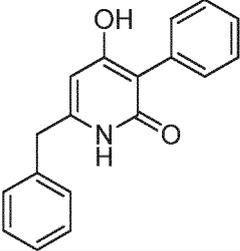
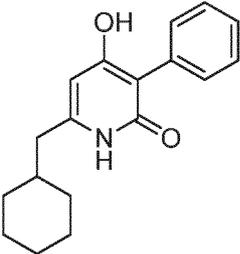
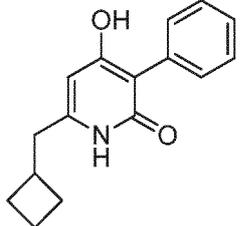
9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>5</sub> es ciclohexano.

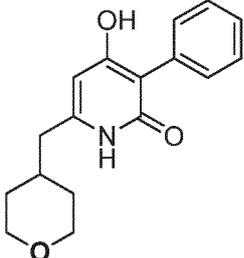
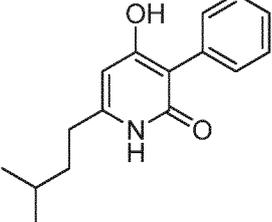
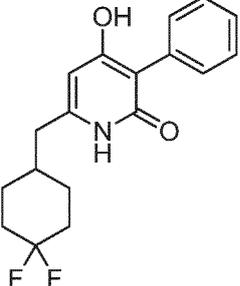
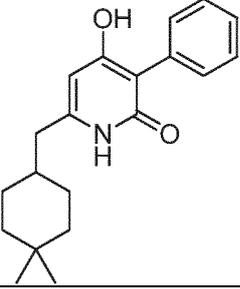
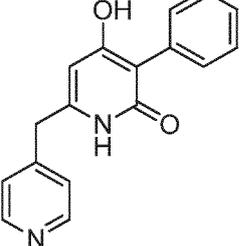
5 10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>5</sub> es ciclohexano que es sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo o F.

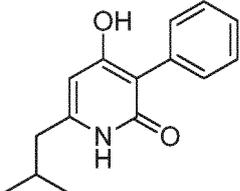
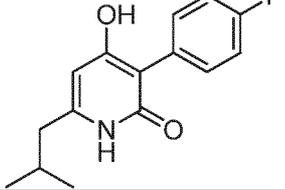
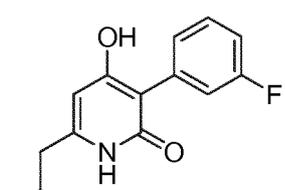
11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>5</sub> es ciclohexano que es sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, ciclopropano o F.

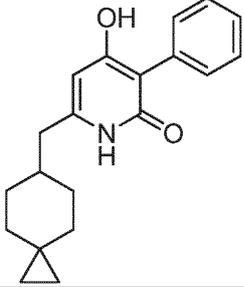
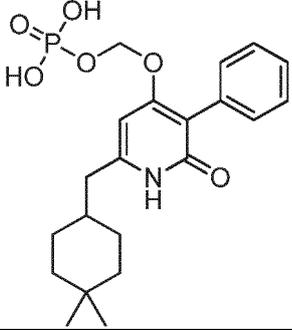
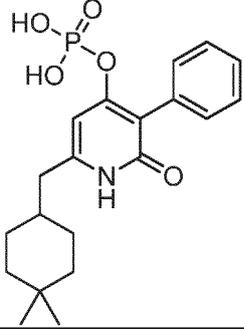
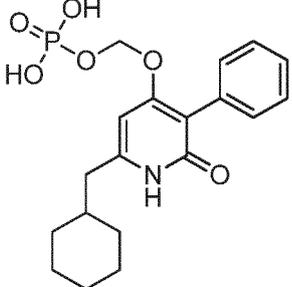
10 12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R<sub>5</sub> es ciclohexano que es sustituido con dos sustituyentes de metilo.

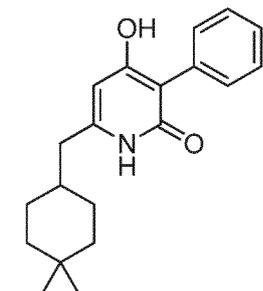
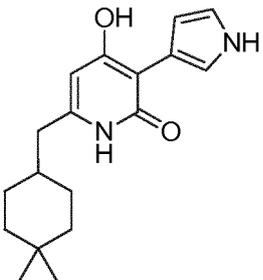
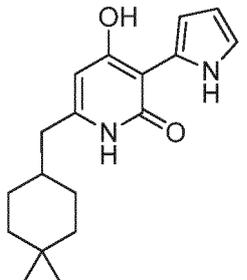
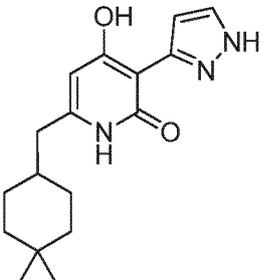
13. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, seleccionada del grupo que consiste en:

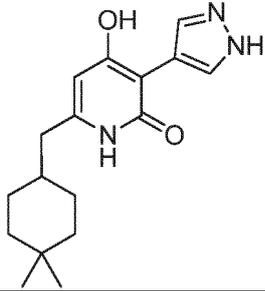
PD1		6-bencil-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD2		6-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD3		6-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD4		6-(ciclopentilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD5		6-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,

PD6		4-hidroxi-3-fenil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona,
PD7		4-hidroxi-6-isopentil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD8		4-hidroxi-6-neopentil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD9		6-((4,4-difluorociclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD10		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD11		4-hidroxi-3-fenil-6-(piridin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona,

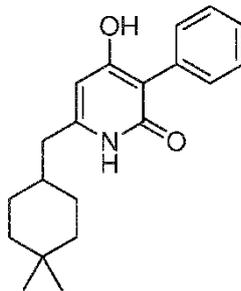
PD12		4-hidroxi-6-isobutil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD13		4-hidroxi-2-isobutil-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida,
PD14		3-(3-clorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona,
PD15		3-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona,
PD16		4-hidroxi-6-isobutil-3-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona,
PD17		3-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona,
PD18		3-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-6-isobutilpiridin-2(1H)-ona,

PD19		4-hidroxi-6-isobutil-1-metil-3-fenilpiridin-2(1H)-ona,
PD20		4-hidroxi-3-fenil-6-(espiro[2.5]octan-6-ilmetil)piridin-2(1H)-ona,
PD21		((6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)oxi)metil dihidrógeno fosfato,
PD22		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il dihidrógeno fosfato,
PD23		((6-(ciclohexilmetil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il)oxi)metil dihidrógeno fosfato,

PD24		6-(ciclohexilmetil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidropiridin-4-il dihidrógeno fosfato,
PD25		6-((4,4-dietilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-fenilpiridin-2(1 H)-ona,
PD26		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-(1H-pirrol-3-il)piridin-2(1H)-ona,
PD27		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-(1H-pirrol-2-il)piridin-2(1H)-ona,
PD28		6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-(1H-pirazol-3-il)piridin-2(1H)-ona, y

<p>PD29</p>		<p>6-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-hidroxi-3-(1H-pirazol-4-il)piridin-2(1H)-ona.</p>
-------------	---	---

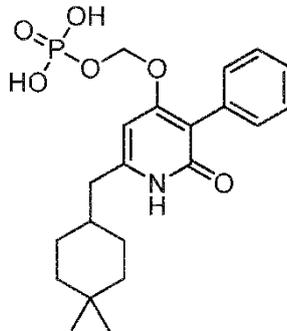
14. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que dicho compuesto tiene la siguiente estructura



5 15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que dicho compuesto tiene la siguiente estructura



16. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que dicho compuesto tiene la siguiente estructura



10 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y un portador o excipiente aceptable farmacéuticamente.

15 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17 que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18 en la que dicho al menos un agente farmacéutico adicional es un agente antituberculoso.
- 5 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19 en la que dicho agente antituberculoso es seleccionado del grupo que consiste en isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, cicloserina, ácido para-aminosalicílico, etioamida, protionamida, tioacetazona, clofazimina, amoxicilina con clavulanato, Imipenem, linezolid, claritromicina y tioridazina.
21. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16 para uso en terapia.
- 10 22. El compuesto para uso de la reivindicación 21, en el que dicha terapia es para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por la inhibición de la biosíntesis de ácido micólico a través de la inhibición de la enzima reductasa de proteína portadora de enoil acilo (InhA) de *M. tuberculosis*.