

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 999**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2013 PCT/EP2013/066681**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14023815**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2013 E 13762752 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2882739**

54 Título: **Nuevos compuestos antibacterianos**

30 Prioridad:

10.08.2012 EP 12180103

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

02.10.2017

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

GUILLEMONT, JERÔME EMILE GEORGES;
LANÇOIS, DAVID FRANCIS ALAIN;
MOTTE, MAGALI MADELEINE SIMONE;
BALEMANS, WENDY MIA ALBERT y
KOUL, ANIL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 634 999 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

Nuevos compuestos antibacterianos

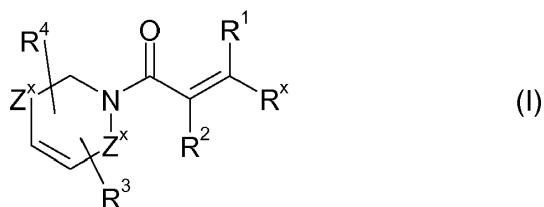
5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) que inhiben la actividad de la enzima FabI que por lo tanto son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. Se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a procedimientos químicos para preparar estos compuestos.

10 Los compuestos de la presente invención son compuestos antibacterianos que inhiben la proteína FabI, una enzima reductasa de enoil-proteína portadora de acilo (ACP) dependiente de NADH en la ruta de la biosíntesis de los ácidos grasos. La ácido graso sintasa (FAS) está implicada en la ruta biosintética global de los ácidos grasos saturados en todos los organismos, pero la organización estructural de FAS varía considerablemente entre ellos. Las características distintivas de FAS de vertebrados y levaduras son que todas las actividades enzimáticas son codificadas en una o dos cadenas polipeptídicas y que la proteína portadora de acilo (ACP) existe en la forma de un complejo. En contraste, en FAS bacteriana, cada una de las etapas sintéticas es catalizada por una enzima monofuncional distinta y la ACP es una proteína discreta. Por lo tanto, es posible inhibir selectivamente FAS bacteriana al bloquear una de las etapas sintéticas usando un agente inhibidor. La enoil-ACP reductasa dependiente de NADH (FabI) está implicada en la última etapa de las cuatro etapas de reacción implicadas en cada ciclo de la biosíntesis de ácidos grasos bacterianos. Así, la enzima FabI es la enzima biosintética en la ruta sintética global de la biosíntesis de ácidos grasos bacterianos.

20 Se ha mostrado que la enzima FabI constituye un objetivo esencial en patógenos importantes tales como *E. Coli* (Heath y cols. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 26538; Bergler y cols. *Eur. J. Biochem.* **2000**, 275, 4654). De ahí que los compuestos que inhiben FabI puedan ser útiles como antibacterianos.

25 Compuestos que tienen actividad inhibitoria de la enzima FabI se han divulgado en los documentos WO-01/26652, WO-01/26654 y WO-01/27103. Compuestos de naftiridona sustituidos se han divulgado en los documentos WO-03/088897, WO-2007/043835 y WO-2008/098374. La solicitud de patente internacional WO 2007/053131 divulga diversos compuestos para el uso potencial como inhibidores de FabI. La solicitud de patente internacional WO 2011/061214 también divulga diversos compuestos para el uso potencial como inhibidores de FabI. Sin embargo, ninguno de estos documentos divulga un grupo heterocicloalquilo basado en nitrógeno que contiene dobles enlaces que está directamente ligado a un resto carbonilo que es α con respecto a un alqueno.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en el que

40 cada Z^x representa independientemente $-[C(R^{z8})(R^{z9})]_n-$, en el que n es 1 o 2;

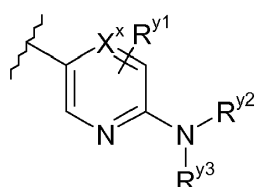
R^{z8} y R^{z9} representan independientemente hidrógeno o un sustituyente seleccionado de R^3 o R^4 ;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

45 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

R^x representa:

(i)



en donde

X^x representa C(H), $C(R^{y1})$ o N;

5 R^{y1} representa de uno a tres sustituyentes opcionales cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, -CN, -O-alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} (últimos dos restos alquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos átomos de fluro);

cada uno de R^{y2} y R^{y3} representan independientemente hidrógeno o $-Q^1-R^5$;

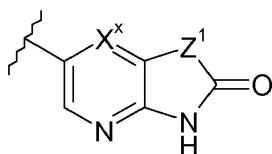
10 cada Q^1 representa independientemente un enlace directo o $-C(O)-$;

R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo (últimos dos grupos que están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de =O y Q^2), arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^3);

15 Q^2 representa halo, -CN, -O-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro), arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, alquilo C_{1-3} o -O-alquilo C_{1-3} , últimos dos restos alquilo que están ellos mismos opcionalmente sustituidos con fluro);

20 Q^3 representa halo, -CN, -O-alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} (últimos dos restos alquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes fluro);

(ii)



25 en donde

X^x representa C(H) o N;

Z^1 representa $-X^1-O-X^{1a}$, $-X^2-N(R^{z3})-X^{2a}$ o $-X^3-S-X^{3a}$;

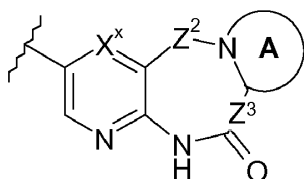
30 X^1 , X^2 y X^3 representan independientemente un enlace directo, $-C(O)-$ o $-C(R^{z4})(R^{z5})-$;

X^{1a} , X^{2a} y X^{3a} representan independientemente un enlace directo o $-V^1-C(R^{z1})(R^{z2})-$;

35 V^1 representa un enlace directo o $-C(O)-$;

R^{z1} , R^{z2} , R^{z3} , R^{z4} y R^{z5} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y halo) o heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, halo y alquilo C_{1-3});

(iii)



40

en donde

X^x representa C(H) o N;

Z^2 representa $-C(R^{z6})(R^{z7})-$ o $-C(O)-$;

Z^3 representa un enlace directo (formando de ese modo un anillo de 7 miembros) o $-CH_2-$ (formando de ese modo un anillo de 8 miembros);

5 el anillo A representa un anillo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres dobles enlaces (y siendo por lo tanto aromático o no aromático) y que contiene opcionalmente de uno a tres (p. ej. uno o dos) heteroátomos adicionales (además del N requerido) (p. ej. seleccionados de N y O), y anillo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independiente de $=O$ y R^{28} ;

10 cada R^{26} , R^{27} y R^{28} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $=O$, $-O$ -alquilo C_{1-4} y halo;

cada R^3 representa independientemente hidrógeno, halo, $-OR^{10}$ o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo (p. ej. fluoro);

15 cada R^4 representa independientemente hidrógeno, halo o $-T^1-R^{20}$;

cada T^1 representa independientemente un enlace directo, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{21})-$ o $-S(O)_{n1}-$;

20 $n1$ representa 0, 1 o 2;

cada R^{10} y cada R^{20} representa independientemente alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $=O$ e Y^1), arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Y^2);

25 R^{21} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

cada Y^1 representa independientemente halo, $-O-R^{30}$, $-CN$, arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-O$ -alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} ;

30 cada Y^2 representa independientemente halo, $-O$ -alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} (últimos dos restos alquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de fluoro);

35 cada R^{30} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluoro), arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-O$ -alquilo(C_{1-3}) y alquilo C_{1-3}), o una sal farmacéuticamente aceptable (p. ej. una sal por adición de ácido) del mismo.

40 Los susodichos compuestos de fórmula (I) (o sales de los mismos) se pueden denominar en la presente "compuestos de la invención".

45 Sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales por adición de ácido y sales por adición de base. Estas sales se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo mediante la reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes de un ácido o una base apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido por la retirada de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas estándar (p. ej. a vacío, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también se pueden preparar al intercambiar un ion conjugado de un compuesto de la invención en la forma de una sal con otro ion conjugado, por ejemplo usando una resina de intercambio iónico adecuada.

50 Se entiende que las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en la presente comprenden las formas de sal por adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Estas sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con este ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido halohídricos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

60 Para los propósitos de esta invención, también se incluyen dentro del alcance de la invención solvatos, N-óxidos y estereoisómeros de compuestos de la invención. Los compuestos de la invención pueden contener dobles enlaces y así pueden existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) alrededor de cada doble enlace individual. Los isómeros posicionales también pueden ser abarcados por los compuestos de la invención. Todos estos isómeros (p. ej. si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, están abarcadas las formas *cis* y *trans*) y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la invención (p. ej., se pueden incluir dentro del alcance de la invención isómeros posicionales y mezclas de isómeros posicionales).

Los compuestos de la invención también pueden exhibir tautomería. Todas las formas tautómeras (o tautómeros) y mezclas de las mismas se incluyen dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como isomerizaciones cetoenólicas y de imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Los compuestos de la invención también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden exhibir isomería óptica y/o diastereoisomería. Los diastereoisómeros se puede separar usando técnicas convencionales, p. ej. cromatografía o destilación fraccionada. Los diversos estereoisómeros se pueden aislar mediante la separación de una mezcla racémica u otra de los compuestos usando técnicas convencionales, p. ej. cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden elaborar mediante la reacción de las materias primas ópticamente activas apropiadas bajo condiciones que no provoquen racemización o epimerización (es decir un método de 'reunión quiral'), mediante la reacción de la materia prima apropiada con un 'adyuvante quiral' que se puede retirar posteriormente en una fase adecuada, mediante derivación (es decir una resolución, incluyendo una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homoquiral seguido por la separación de los derivados diastereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía, o mediante la reacción con un reactivo quiral apropiado, todo bajo condiciones conocidas por el experto.

Todos los estereoisómeros (incluyendo, pero no limitados a, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros) y mezclas de los mismos (p. ej. mezclas racémicas) se incluyen dentro del alcance de la invención.

En las estructuras mostradas en la presente, cuando no se especifique ningún átomo quiral particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica por una cuña sólida o una línea de puntos que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define así.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque formas tanto solvatadas como no solvatadas.

La presente invención también abarca compuestos de la presente invención isotópicamente marcados que son idénticos a los citados en la presente, menos por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa encontrados habitualmente en la naturaleza (o el más abundante encontrado en la naturaleza). Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular que se especifique en la presente se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención. Isótopos ejemplares que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Ciertos compuestos de la presente invención isotópicamente marcados (p. ej., los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en el compuesto y para ensayos de distribución tisular del sustrato. Los isótopos tritados (^3H) y de carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólicas (p. ej., incremento de la semivida in vivo o reducción de los requisitos de dosificación) y de ahí se puede preferir en algunas circunstancias. Isótopos que emiten positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos de la presente invención isotópicamente marcados se pueden preparar generalmente al seguir procedimientos análogos a los divulgados en el Esquema 1 y/o en los Ejemplos posteriores de la presente, al sustituir un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado.

A menos que se especifique otra cosa, los grupos alquilo C_{1-q} (donde q es el límite superior del intervalo) definidos en la presente pueden ser de cadena lineal o, cuando haya un número suficiente (es decir un mínimo de dos o tres, según sea apropiado) de átomos de carbono, ser de cadena ramificada y/o cíclicos (formando así un grupo cicloalquilo C_{3-q}). Estos grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además pueden estar puenteados. Además, cuando haya un número suficiente (es decir un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, estos grupos también pueden ser parcialmente cíclicos. Estos grupos alquilo también pueden estar saturados o, cuando haya un número suficiente (es decir un mínimo de dos) de átomos de carbono, estar insaturados (formando, por ejemplo, un grupo alqueno C_{2-q} o alquino C_{2-q}).

Grupos cicloalquilo C_{3-q} (donde q es el límite superior del intervalo) que se pueden mencionar específicamente pueden ser grupo alquilo monocíclicos o bicíclicos, grupos cicloalquilo que además pueden estar puenteados (formando así, por ejemplo, sistemas de anillos condensados tales como tres grupos cicloalquilo condensados). Estos grupos cicloalquilo pueden ser saturados o insaturados conteniendo uno o más dobles enlaces (formando, por ejemplo, un grupo cicloalqueno). Los sustituyentes pueden estar ligados en cualquier punto del grupo cicloalquilo.

Además, cuando haya un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) tales grupos cicloalquilo también pueden ser parcialmente cíclicos.

El término "halo", cuando se usa en la presente, incluye preferiblemente fluoro, cloro, bromo y yodo.

5 Grupos heterocicloalquilo que se pueden mencionar incluyen grupos heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos no aromáticos en los que al menos uno (p. ej. de uno a cuatro) de los átomos de sistema anular el distinto de carbono (es decir un heteroátomo), y en el que el número total de átomos en el sistema anular está entre 3 y 20 (p. ej. entre tres y diez, p. ej. entre 3 y 8, tal como de 5 a 8). Estos grupos heterocicloalquilo también pueden estar puenteados. 10 Además, tales grupos heterocicloalquilo pueden ser saturados o insaturados conteniendo uno o más dobles y/o triples enlaces, formando, por ejemplo, un grupo heterocicloalqueno C_{2-q} (donde q es el límite superior del intervalo). Grupos heterocicloalquilo C_{2-q} que se pueden mencionar incluyen 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, aciridinilo, acetidinilo, dihidropirranilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo (incluyendo 2,5-dihidropirrolilo), dioxolanilo (incluyendo 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (incluyendo 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo), dítianilo (incluyendo 1,4-dítianilo), ditiolanilo (incluyendo 1,3-ditiolanilo), imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]-heptanilo, 6-oxabicyclo-[3.2.1]octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperacínilo, piperidinilo, piranilo no aromático, pirazolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tietanilo, tiiranilo, tianilo, tiomorfolinilo, tritanilo (incluyendo 1,3,5-tritanilo), tropanilo y similares. Los sustituyentes en los grupos heterocicloalquilo, cuando sea apropiado, pueden estar situados sobre cualquier átomo en el sistema anular que incluye un heteroátomo. El punto de ligazón de los grupos heterocicloalquilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema anular que incluye (cuando sea apropiado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico condensado que pueda estar presente como parte del sistema anular. Los grupos heterocicloalquilo también pueden estar en la forma oxidada en *N* o *S*. Se puede indicar que el heterocicloalquilo mencionado en la presente sea específicamente monocíclico o bicíclico. 25

30 Grupos arilo que se pueden mencionar incluyen grupos arilo C_{6-20} , tal como C_{6-12} (p. ej. C_{6-10}). Estos grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y tener entre 6 y 12 (p. ej. 6 y 10) átomos de carbono de anillo, en los que al menos un anillo es aromático. Grupos arilo C_{6-10} incluyen fenilo, naftilo y similares, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El punto de ligazón de los grupos arilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema anular. Por ejemplo, cuando el grupo arilo es policíclico, el punto de ligazón puede ser a través de un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos arilo son policíclicos (p. ej. bicíclicos o tricíclicos), preferiblemente están conectados al resto de la molécula a través un anillo aromático. Los grupos arilo más preferidos que se pueden 35 mencionar en la presente son "fenilo".

A menos que se especifique otra cosa, el término "heteroarilo" cuando se usa en la presente se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos (p. ej. de uno o cuatro heteroátomos) seleccionado preferiblemente de N, O y S. Grupos heteroarilo incluyen lo que tienen entre 5 y 20 miembros (p. ej. entre 5 y 10) y pueden ser 40 monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, con la condición de que al menos uno de los anillos sea aromático (formando así, por ejemplo, un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico). Cuando el grupo heteroarilo es policíclico, el punto de ligazón puede ser a través de cualquier átomo incluyendo un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son policíclicos (p. ej. bicíclicos o tricíclicos), preferiblemente están conectados al resto de la molécula a través de un anillo aromático. Grupos heteroarilo que se pueden mencionar incluyen 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolinilo, 1,3-dihidroisoindolilo, 1,3-dihidroisoindolilo (p. ej. 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo; es decir grupos heteroarilo que están conectados a través de un anillo no aromático), o, preferiblemente, aciridinilo, bencimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (incluyendo 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxacinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxacinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenadiazolilo (incluyendo 5,6,7,8-benzoselenadiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiaciolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, preferiblemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenacinilo, fenotiacinilo, ftalacinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, piracínilo, pirazolilo, piridacínilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolicinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (incluyendo 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenetilo, tienilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo) y 60 similares. Los sustituyente en los grupos heteroarilo, cuando sea apropiado, pueden estar situados en cualquier átomo del sistema anular incluyendo un heteroátomo. El punto de ligazón de los grupos heteroarilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema anular incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo de cualquier anillo carbocíclico condensado que pueda estar presente como parte del sistema anular. Los grupos heteroarilo también pueden estar en la forma oxidada en *N* o *S*. Se puede indicar que los grupos heteroarilo mencionados en la presente son específicamente monocíclicos o bicíclicos. Cuando los grupos heteroarilo son policíclicos en los que hay un anillo no aromático presente, entonces ese anillo no aromático puede 65

estar sustituido con uno o más grupos =O. Los grupos heteroarilo más preferidos que se pueden mencionar en la presente son grupos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos (p. ej., seleccionados preferiblemente de nitrógeno, oxígeno y azufre).

5 Se puede indicar específicamente que el grupo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. En caso de que se especifique que el heteroarilo es bicíclico, entonces puede consistir en un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros (p. ej. un anillo heteroarílico monocíclico) condensado con otro anillo de cinco, seis o siete miembros (p. ej. un anillo arílico o heteroarílico monocíclico).

10 Heteroátomos que se pueden mencionar incluyen fósforo, silicio, boro y, preferiblemente, oxígeno, nitrógeno y azufre.

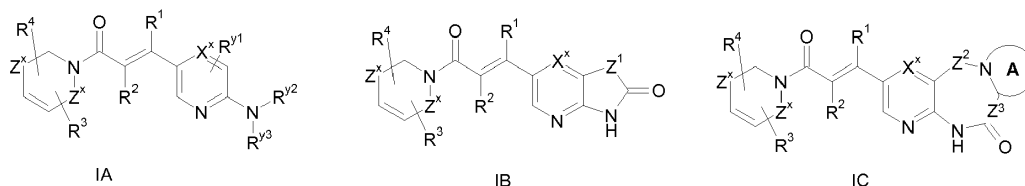
15 Para evitar dudas, cuando se indique que un grupo (p. ej. un grupo alquilo C₁₋₆) puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (p. ej. seleccionados de Y¹), entonces esos sustituyentes (p. ej. definidos por Y¹) son independientes entre sí. Esto es, estos grupos pueden estar sustituidos con el mismo sustituyente (p. ej. definido por Y¹) o sustituyentes diferentes (definidos por Y¹).

20 Todas las características individuales (p. ej. características preferidas) mencionadas en la presente se pueden tomar aisladamente o en combinación con cualquier otra característica (incluyendo una característica preferida) mencionada en la presente (de ahí que las características preferidas se puedan tomar junto con otras características preferidas, o independientemente de ellas).

25 El experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención que son la materia de esta invención incluyen los que son estables. Esto es, los compuestos de la invención incluyen los que son suficientemente robustos para sobrevivir al aislamiento de, p. ej., una mezcla de reacción hasta un grado de pureza útil.

30 El término "FabI" es reconocido en la técnica y se refiere a la enzima bacteriana que se cree que funciona como una enoil-proteína portadora de acilo (ACP) reductasa en la etapa final de las cuatro reacciones implicadas en cada ciclo de la biosíntesis de ácidos grasos bacterianos. Se cree que esta enzima está ampliamente distribuida en bacterias.

Para evitar dudas, los siguientes compuestos de fórmula (I) (dadas las subdefiniciones (Ia), (Ib) y (Ic)) están dentro del alcance de la invención:

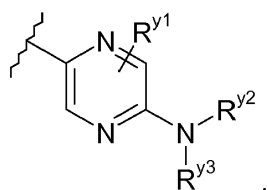


35 en los que los números enteros son como se definen anteriormente en la presente. Para evitar dudas, los sustituyentes R³ y R⁴ son opcionales (dado que se representan como "flotantes" y que cada uno puede representar hidrógeno). Cuando el grupo R³ y R⁴ representa un sustituyente distinto de hidrógeno, entonces cada uno puede estar situado en cualquier posición en el anillo que contiene Z^x, incluyendo en el propio Z^x, aunque preferiblemente el grupo R³/R⁴ (p. ej. R⁴) está ligado al doble enlace requerido.

40 Compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que: cuando R¹ o R² representan halo, entonces son preferiblemente F o Cl; más preferiblemente, R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; más preferiblemente, R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

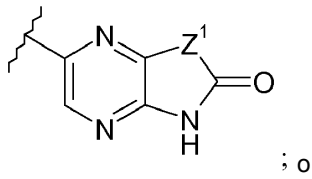
Compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que, R^x representa un anillo bien (i), bien (ii) o bien (iii), entonces esos anillos representan:

(i)

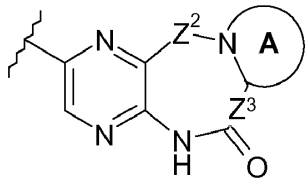


50 ;

(ii)



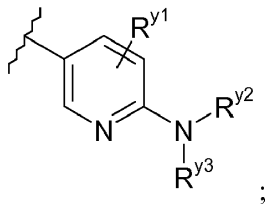
(iii)



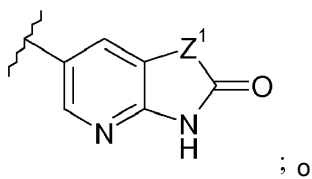
5 es decir todos son anillos en los que el monociclo o el primer anillo (aromático) del biciclo o triciclo (que está ligado al resto del compuesto de fórmula I) contiene dos átomos de nitrógeno (en una relación 1,4) y en los que el resto de los integrantes son como se definen en la presente. Sin embargo, en una realización de la invención (a modo de ejemplo una realización preferida), compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

10 cuando R^x representa un anillo bien (i), bien (ii) o bien (iii), entonces esos anillos representan

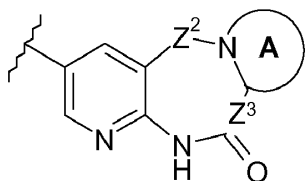
(i)



(ii)



15 (iii)



en donde (en cada caso), los integrantes son como se definen en la presente memoria. De ahí que se prefiera que los anillos sean aquellos en los que X^x representa C.

Compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

cada Z^x representa independientemente $-[C(R^{z8})(R^{z9})]_n-$, en el que n es 1 o 2, pero se prefiere que no haya dos grupos Z^x en los que n sea 2 (es decir, se prefiere que el anillo que contiene Z^x tenga 6 o 7 miembros);

5 cada Z^x representa $-C(R^{z8})(R^{z9})-$ (formando así un anillo de 6 miembros) o bien un resto Z^x representa $-C(R^{z8})(R^{z9})-$ $C(R^{z8})(R^{z9})-$ y el otro representa $-C(R^{z8})(R^{z9})-$ (formando así un anillo de 7 miembros);

cada Z^x representa $-CH_2-$ (formando así un anillo de 6 miembros) o un Z^x representa $-CH_2CH_2-$ y el otro representa $-CH_2-$ (formando así un anillo de 7 miembros);

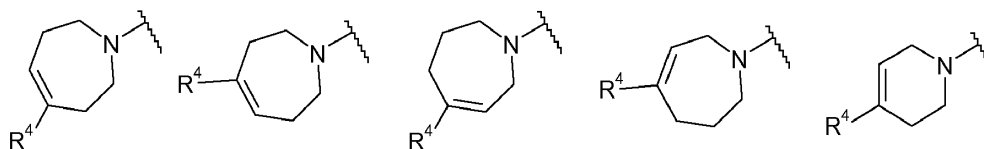
10 R^3 representa hidrógeno, halo, $-OCH_3$, $-OCF_3$ o alquilo C_{1-2} (más preferiblemente R^3 representa hidrógeno, es decir no está presente);

cada R^{10} representa alquilo C_{1-6} (p. ej. alquilo C_{1-3}), que puede estar sustituido con uno o más átomos de halo, pero que preferiblemente no está sustituido;

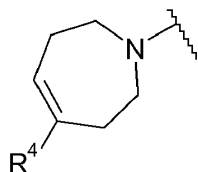
15 hay 0 o 1 (preferiblemente 0) sustituyentes R^3 presentes en el anillo que contiene Z^x ring (es decir R^3 preferiblemente representa hidrógeno);

20 hay 1 o 2 (preferiblemente 1) sustituyentes R^4 presentes en el anillo que contiene Z^x , a modo de ejemplo ligados a uno cualquiera de los extremos del doble enlace requerido.

De ahí que los anillos que contienen Z^x preferidos sean:



25 El anillo que contiene Z^x más preferido es:



30 La presencia del doble enlace en el anillo que contiene Z^x puede ayudar a orientar el grupo R^4 (si está presente) de modo que el compuesto presente globalmente (p. ej. en vista de la orientación del sustituyente R^4) propiedades de unión mejores/potenciadas que la enzima bacteriana FabI. De ahí que estos compuestos de la invención puedan ser ventajosos en el sentido de que la presencia del doble enlace puede conducir a una mejora de la unión a/la inhibición de la enzima FabI. Por consiguiente, los compuestos de la invención puede ser compuestos ventajosos (p. ej. en comparación con compuestos conocidos) en virtud de estas propiedades que pueden conducir consecuentemente a mejor potencia, eficacia, etc.

35 De ahí que compuestos de la invención preferidos incluyan aquellos en los que:

cuando R^4 representa un sustituyente ligado a cualquier extremo del doble enlace requerido,

40 entonces R^4 representa preferiblemente un sustituyente distinto de hidrógeno (es decir halo o $-T^1-R^{20}$), por ejemplo, en este contexto, R^4 represente preferiblemente $-T^1-R^4$;

se prefiere que haya al menos un sustituyente R^4 presente que represente $-T^1-R^4$ (que está ligado a uno cualquiera de los extremos del doble enlace requerido) en el que R^4 representa $-T^1-R^4$.

45 Compuestos de la invención preferidos incluyen aquellos en los que hay un sustituyente R^4 presente ligado a cualquier extremo del doble enlace y, en este contexto, R^4 representa $-T^1-R^{20}$. En este contexto, se prefiere que:

cada Y^1 represente independientemente halo o $-O$ -alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con fluoro);

50 cada Y^2 represente independientemente halo, $-O$ -alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituidos con fluoro);

cada R^{30} represente independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} (p. ej. C_{1-3});

cuando Y^1 representa arilo o heteroarilo, entonces estos grupos representen preferiblemente los definidos anteriormente en la presente (p. ej. fenilo o un grupo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos), grupos arilo o heteroarilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-OCH_3$ y CH_3 (pero que preferiblemente no están sustituidos);

T^1 represente $-O-$, $-C(O)-$ o, preferiblemente, un enlace directo;

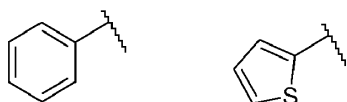
R^{20} represente lo más preferiblemente arilo o heteroarilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Y^2 ;

cuando R^{20} represente arilo, preferiblemente represente fenilo opcionalmente sustituido (p. ej. no sustituido o sustituido en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan de halo (p. ej. fluoro), $-O$ -alquilo C_{1-2} (p. ej. $-OCH_3$));

cuando R^{20} represente heteroarilo, preferiblemente represente un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 o 3 (p. ej. un) heteroátomos (p. ej. preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre).

Grupos R^{20} preferidos incluyen fenilo y grupos heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contienen de uno a cuatro heteroátomos (y que contiene preferiblemente uno o dos heteroátomos), formando así, por ejemplo, tienilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o similares. Grupos R^{20} particularmente preferidos incluyen fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo y pirazolilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos como se define en la presente. Grupos R^{20} especialmente preferidos incluyen fenilo (p. ej. fenilo no sustituido, 2-metoxi-5-fluoro-fenilo) y tienilo (p. ej. 2-tienilo).

R^4 puede representar lo siguiente:



Compuestos de la invención preferidos adicionales incluyen aquellos en los que, para compuestos de la invención en los que R^x representa la opción (i):

no hay grupos R^{y1} presentes (o hay un grupo R^{y1} presente que representa hidrógeno) o hay un sustituyente R^{y1} presente que representa $-CN$, $-O$ -alquilo C_{1-6} (p. ej. $-O$ -alquilo C_{1-3} tal como $-OCH_3$) o alquilo C_{1-6} (p. ej. alquilo C_{1-3} tal como metilo);

tanto R^{y2} como R^{y3} representan $-Q^1-R^5$ o, más preferiblemente, uno de R^{y2} y R^{y3} representa hidrógeno y el otro representa $-Q^1-R^5$;

Q^1 representa un enlace directo o preferiblemente $-C(O)-$;

R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o dos (p. ej. un) sustituyentes seleccionados de $=O$ y Q^2), un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros (que contiene uno o dos heteroátomos; opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $=O$ y Q^2) o arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o dos (p. ej. un) sustituyentes seleccionados de Q^3);

cuando R^5 representa alquilo C_{1-6} , preferiblemente no está sustituido (p. ej. $-CH_3$, isopropilo, *terc*-butilo o isobutilo) o está sustituido con uno o más sustituyentes Q^2 (formando así, p. ej., $-CF_3$) o es un grupo cicloalquilo opcionalmente ramificado (p. ej. ciclopropilo sustituido con metilo, o, ciclopentilo, ciclohexilo no sustituido);

cuando R^5 representa heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, entonces preferiblemente es un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos (p. ej. un) heteroátomos (preferiblemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre), formando así, p. ej., un grupo tetrahydrofuranilo (p. ej. un grupo 2- o 3-tetrahydrofuranilo);

cuando R^5 representa arilo opcionalmente sustituido, entonces es preferiblemente fenilo no sustituido;

cuando R^5 representa heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces es preferiblemente un grupo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 (p. ej. un) heteroátomos (seleccionados preferiblemente de oxígeno, nitrógeno y azufre), formando así, por ejemplo, piridilo (tal como 3-piridilo, 4-piridilo o 2-piridilo), furanilo (p. ej. 3-furanilo), pirazolilo (p. ej. 4-pirazolilo, 5-pirazolilo), imidazolilo (p. ej. 4-imidazolilo), oxazolilo (p. ej. 3-oxazolilo) o piracínilo (p. ej. 2-piracínilo);

Q^2 representa halo (p. ej. fluoro), -O-alquilo C_{1-3} o arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej. piridilo, tal como 4-piridilo);

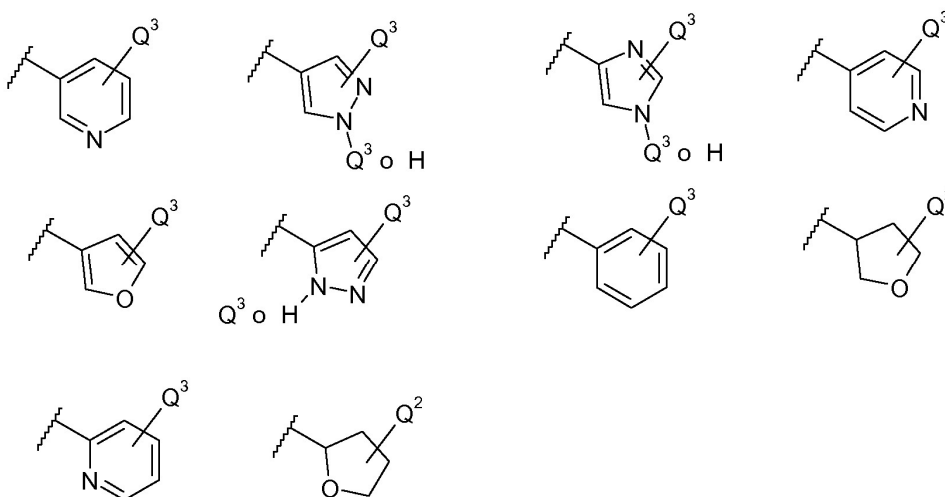
5 Q^3 representa halo (p. ej. cloro, fluoro, bromo o yodo), alquilo C_{1-6} (p. ej. C_{1-3}) (p. ej. metilo) o -O-alquilo C_{1-6} (p. ej. -O-alquilo C_{1-3} tal como -OCH₃).

En un aspecto particularmente preferido de la invención uno de R^{y2} y R^{y3} representa hidrógeno y el otro representa $-Q^1-R^5$, en el que:

10 (i) R^5 puede representar hidrógeno, alquilo C_{1-6} según se define en la presente. En este aspecto de la invención, se prefiere particularmente que el grupo alquilo C_{1-6} esté sustituido con un grupo Q^2 , en el que Q^2 representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente;

(ii) R^5 representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente.

15 El resto $-Q^1-R^5$ puede representar hidrógeno (y de ahí que el $-N(R^{y2})(R^{y3})$ pueda representar $-NH_2$). Sin embargo, restos $-Q^1-$ preferidos incluyen $-C(O)-$, y grupos R^5 preferidos incluyen hidrógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo ($-CH_2-C(H)(CH_3)_2$), ciclopentilo, $-(ciclopropil)(metilo)$, ciclohexilo y los siguientes grupos:



20 en los que el sustituyente Q^2 o Q^3 "flotante" representa uno o más sustituyentes en el anillo, según se definen en la presente mediante Q^2 o Q^3 (según sea apropiado).

En particular, los grupos $-Q^1-R^5$ preferidos son los que contienen un anillo aromático.

25 Compuestos preferidos adicionales de la invención incluyen aquellos en los que, para compuestos de la invención en los que R^x representa la opción (ii):

Z^1 representa $-X^3-S-X^{3a}-$ o, más preferiblemente, $-X^1-O-X^{1a}-$ o $-X^2-N(R^{z3})-X^{2a}-$;

30 X^1 representa $-C(R^{z4})(R^{z5})-$ o un enlace directo;

X^{1a} representa un enlace directo o $-C(R^{z1})(R^{z2})-$

X^2 representa un enlace directo, $-C(O)$ o $-C(R^{z4})(R^{z5})-$;

35 X^{2a} representa $-C(R^{z1})(R^{z2})-$ o $-C(O)-C(R^{z1})(R^{z2})-$;

Z^1 representa:

40 (i) $-X^1-O-X^{1a}-$, en el que uno de X^1 representa $-C(R^{z4})(R^{z5})-$ y X^{1a} representa un enlace directo, o X^1 representa un enlace directo y X^{1a} representa $-C(R^{z1})(R^{z2})-$;

(ii) $-X^1-O-X^{1a}-$ o $-X^2-N(R^{z3})-X^{2a}-$, en los que cada uno de X^1 y X^2 representa $-C(R^{z4})(R^{z5})-$ y cada uno de X^{1a} y X^{2a} representa $-C(R^{z1})(R^{z2})-$;

(iii) $-X^2-N(R^{Z3})-X^{2a}$, en el que X^2 representa $-C(O)-$ y X^{2a} representa $-C(R^{Z1})(R^{Z2})-$; o

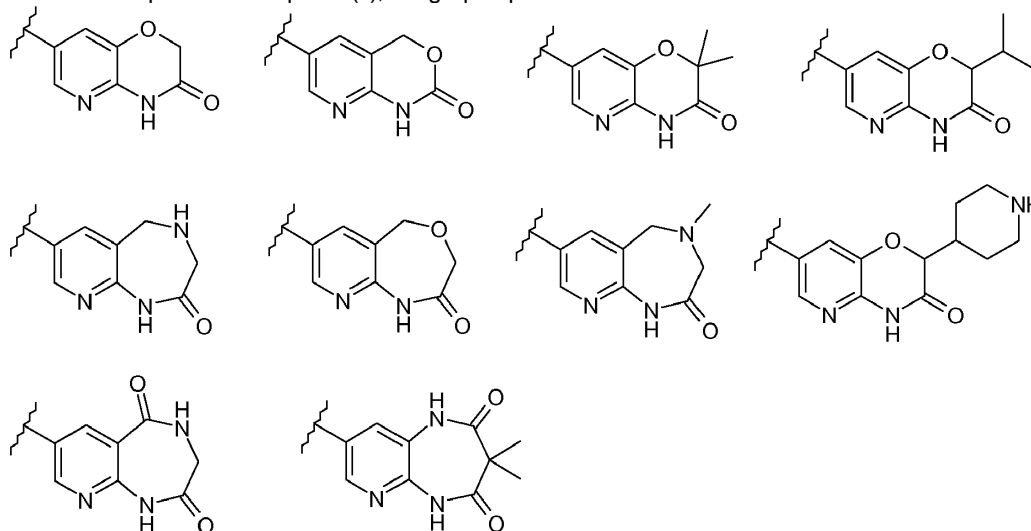
(iv) $-X^2-N(R^{Z3})-X^{2a}$, en el que X^2 representa un enlace directo y X^{2a} representa $-C(O)-C(R^{Z1})(R^{Z2})-$;

5 R^{Z3} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} (p. ej. metilo), $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-2} (p. ej. $-S(O)_2CH_3$), $-C(O)$ -alquilo C_{1-2} (p. ej. $-C(O)CH_3$);

10 cada R^{Z1} , R^{Z2} , R^{Z4} y R^{Z5} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} (p. ej. metilo o isopropilo) o heterocicloalquilo (p. ej. un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos (p. ej. un) heteroátomos (preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), y que preferiblemente está ligado a través de un átomo de carbono, p. ej. 4-piperidinilo no sustituido);

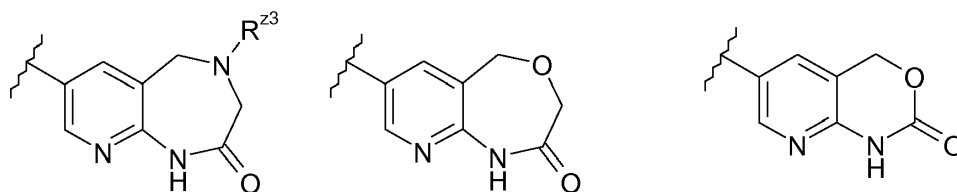
15 Z^1 preferiblemente representa $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-O-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-N(H)-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-O-C(H)(isopropilo)-$, $-C(O)-N(H)-CH_2-$, $-N(H)-C(O)-C(CH_3)_2-$ o $-O-C(H)(4-piperidinilo)$.

Cuando R^x representa la opción (ii), los grupos preferidos son



en los que los biciclos pueden estar opcionalmente sustituidos según se define en la presente. En algunas estructuras, se representan sustituyentes opcionales (p. ej. metilo, isopropilo, piperidinilo), y de ahí que los grupos R^x representados anteriormente sean preferiblemente de esa estructura exacta (es decir no sustituidos si se representan como tales o sustituidos con los sustituyentes que se indican).

Grupos particularmente preferidos cuando R^x representa la opción (ii) incluyen:



Compuestos de la invención preferidos adicionales incluyen aquellos en los que, para los compuestos de la invención en los que R^x representa la opción (iii):

Z^2 representa $-C(R^{Z6})(R^{Z7})-$ o $-C(O)-$;

Z^3 representa un enlace directo o $-CH_2-$;

40 el anillo que contiene Z^2 y Z^3 es uno en el que:

(i) Z^2 representa $-C(R^{Z6})(R^{Z7})-$ y Z^3 representa un enlace directo;

(ii) Z^2 representa $-C(R^{Z6})(R^{Z7})-$ y Z^3 representa $-CH_2-$;

(iii) Z^2 representa $-C(O)-$ y Z^3 representa un enlace directo;

R^{z6} y R^{z7} representan independientemente hidrógeno;

5 R^{z8} representa hidrógeno (es decir el anillo A está además sin sustituir) o alquilo C_{1-6} (p. ej. C_{1-4}) (p. ej. etilo) opcionalmente sustituido con $=O$ y $-O-$ alquilo C_{1-4} , formando así, p. ej., un grupo $-C(O)-CH_3$, un grupo $-C(O)-OCH_2CH_3$ o un grupo $-C(O)O-$ terc-butilo;

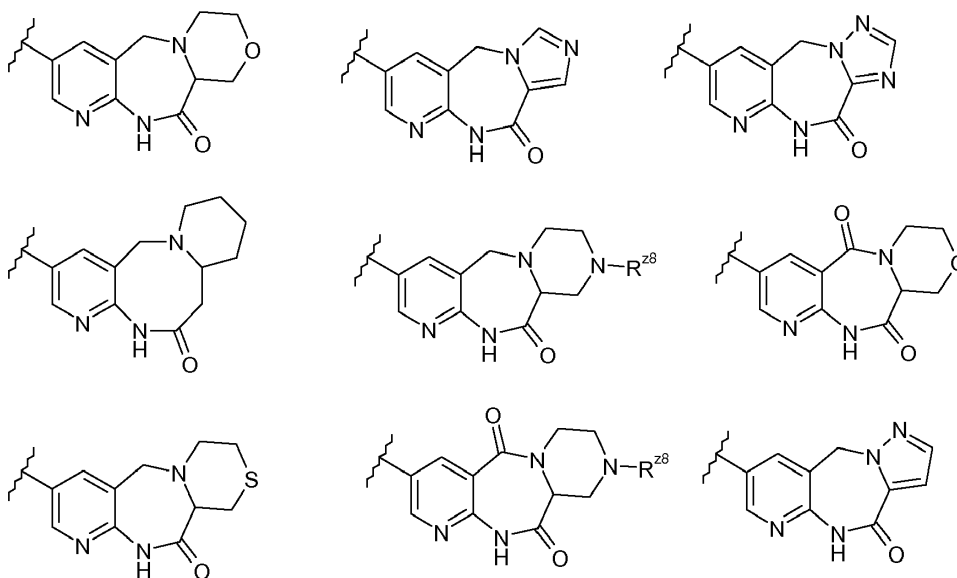
el anillo "A" es uno que preferiblemente representa:

10 (i) un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (p. ej. nitrógeno, oxígeno o azufre), formando así, p. ej., morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo o piperacinilo;

(ii) un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales (p. ej. seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), formando así, p. ej., imidazolilo, triazolilo (p. ej. 1,2,4-triazolilo) o pirazolilo.

Cuando R^x representa la opción (iii), los grupos preferidos son

15

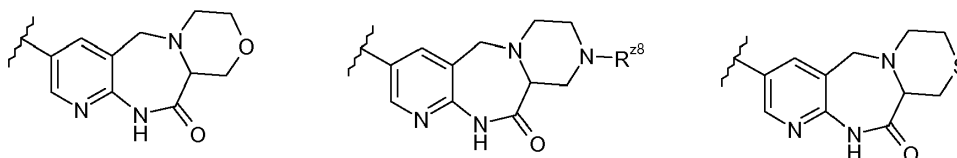


20

en los que los triciclos pueden estar opcionalmente sustituidos según se define en la presente. Sin embargo, preferiblemente, los grupos R^x son exactamente como los representados anteriormente, es decir adicionalmente sin sustituir o sustituidos con sustituyentes específicos como los representados (p. ej. por R^{z8}).

25

Grupos particularmente preferidos cuando R^x representa la opción (ii) incluyen:

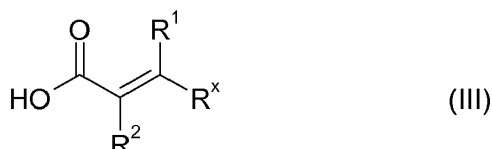


Los compuestos de fórmula (I) se puede preparar mediante:

30 (i) la reacción de un compuesto de fórmula (II),

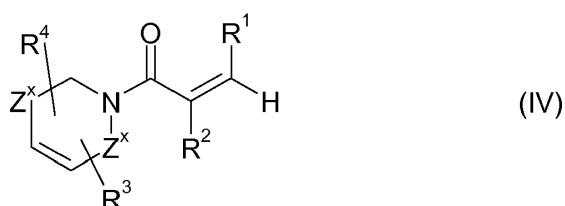


en la que Z^x , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (III),



5 en la que R^1 , R^2 y R^x son como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo bajo condiciones de reacción de acoplamiento, por ejemplo en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (p. ej. 1,1'-carbonildiimidazol, N,N' -diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (o el hidrocloreto de la misma), carbonato de N,N' -disuccinimidilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de 2-(1H benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (es decir hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-ilo)- N,N,N',N' -tetrametiluronio), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-pirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, tetrafluorocarbonato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, 1-ciclohexilcarbodiimido-3-propiloximetilpoliestireno, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N' -tetrametiluronio, tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il- N,N,N',N' -tetrametiluronio), opcionalmente en presencia de una base adecuada (p. ej. hidruro sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, hidróxido sódico, *tert*-butóxido potásico y/o diisopropilamida de litio (o variantes de los mismos) y un disolvente apropiado (p. ej. tetrahidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina). Estas reacciones se pueden realizar en presencia de un aditivo adicional tal como hidrato de 1-hidroxibenzotriazol. Alternativamente, un grupo ácido carboxílico se puede convertir bajo condiciones estándar en el correspondiente cloruro de acilo (p. ej. en presencia de SOCl_2 o cloruro de oxalilo), cloruro de acilo que a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II), por ejemplo bajo condiciones similares a las mencionadas anteriormente. Todavía alternativamente, cuando un grupo éster de ácido carboxílico se convierte en una amida de ácido carboxílico, la reacción se puede realizar en presencia de un reactivo adecuado tal como trimetilaluminio (y el compuesto de fórmula (II) pertinente);

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (IV),



25 en la que Z^x , R^3 , R^4 , R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (V),



30 en la que X^{a1} representa un grupo de salida adecuado, tal como un grupo halo adecuado (p. ej. cloro, yodo y, especialmente, bromo), bajo condiciones de reacción adecuadas, por ejemplo bajo reacción de acoplamiento con catalizadores metálicos (p. ej. condiciones de reacción de acoplamiento con metales preciosos, en donde el metal precioso se basa, p. ej., en paladio), en particular bajo condiciones de reacción de Heck usando preferiblemente un catalizador basado en paladio tal como acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]-paladio(II) o similares (preferiblemente, el catalizador es acetato de paladio), a modo de ejemplo opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado (p. ej. acetonitrilo o similares), una base (p. ej. una base de amina tal como N,N -diisopropilamina o similares), y un ligando (p. ej. trifenilfosfina, tri-*O*-tolilfosfina o similares). La reacción se puede realizar en un tubo cerrado herméticamente y/o en un microondas;

(iii) la modificación de compuestos de fórmula (I) existentes, por ejemplo mediante conversiones de/en grupos funcionales estándar (p. ej. conversión de un resto -N(H)- en un resto -N(-C(O)-alquilo)- mediante acilación, etc).

Los compuestos de fórmula (II) en los que hay un sustituyente R^4 aromático ligado a cualquier extremo del doble enlace requerido se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI),

5



o un derivado protegido del mismo (p. ej., un derivado protegido en el amino, p. ej. un derivado de -N-Boc), en donde X^{a2} está ligado a cualquier extremo del doble enlace requerido y representa un grupo de salida adecuado, tal como un grupo yodo, bromo, cloro o sulfonato (p. ej. $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, un nonaftato o similares), y Z^x , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (VII),

10



15 en la que Ar representa un grupo aromático (arilo o heteroarilo) que R^4 puede representar, y X^{a3} representa un grupo adecuado, tal como $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{wx})_2$ o $-\text{Sn}(\text{R}^{wx})_3$, en los que cada R^{wx} representa independientemente un grupo
 20 alquilo C_{1-6} , o, en el caso de $-\text{B}(\text{OR}^{wx})_2$, los grupos R^{wx} respectivos pueden estar conectados entre sí para formar un grupo cíclico de 4 a 6 miembros (tal como un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo), formando de ese modo, p. ej., un grupo éster de pinacolato-boronato. La reacción se puede realizar en presencia de un sistema
 25 catalítico adecuado, p. ej. un metal (o una sal o un complejo del mismo) tal como Pd, CuI, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄ (es decir tetraquitrifenilfosfina de paladio), Pd₂(dba)₃ y/o NiCl₂ (catalizadores preferidos incluyen paladio) y opcionalmente un ligando tal como PdCl₂(dppf).DCM, *t*-Bu₃P, (C₆H₁₁)₃P, Ph₃P, AsPh₃, P(*o*-Tol)₃,
 30 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 2,2'-bis(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bi-naftilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, xantphos, o una mezcla de los mismos, junto con una base adecuada tal como Na₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, K₂CO₃, CsF, Et₃N, (*i*-Pr)₂NEt, *t*-BuONa o *t*-BuOK (o mezclas de las mismas; bases preferidas incluyen Na₂CO₃ y K₂CO₃) en un disolvente adecuado tal como dioxano,
 35 tolueno, etanol, dimetilformamida, dimetoxietano, éter dimetílico de etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidiona, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos (disolventes preferidos incluyen dimetilformamida y dimetoxietano). La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, a temperatura ambiente o superior (p. ej. a una temperatura alta tal como a aproximadamente la temperatura de reflujo del sistema disolvente). La reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada en un reactor cerrado o un microondas.

El compuesto de fórmula (II) (p. ej. en el que hay un grupo R^4 aromático ligado a cualquier extremo del doble enlace requerido) también se puede preparar mediante la eliminación de un compuesto de fórmula (VIIA),

35

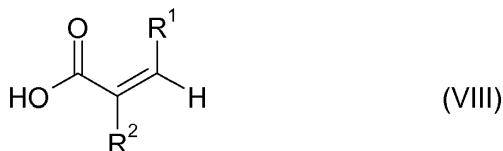


en la que las líneas de puntos indican que el sustituyente -OH está ligado a cualquiera de las dos posiciones del grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, y Z^x , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente en la presente (y preferiblemente, hay un R^4 aromático ligado al mismo átomo de carbono al que está ligado el grupo -OH), a modo de ejemplo bajo condiciones estándar, p. ej. bajo condiciones de reacción con eliminación de base (p. ej. usando K₂CO₃ o similares como la base).

40

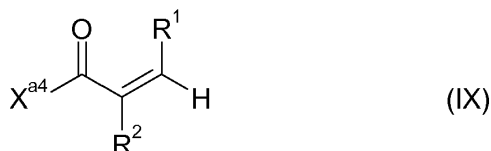
Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VIII),

45



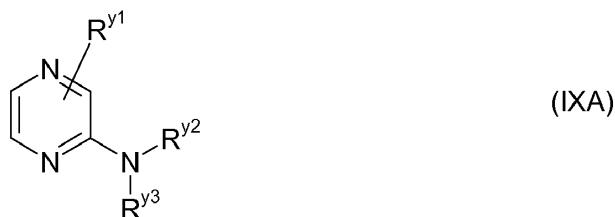
o un derivado del mismo (p. ej. un éster del mismo tal como -C(O)O-*terc*-butilo), en donde R¹ y R² son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (V) según se define anteriormente en la presente, por ejemplo bajo condiciones de reacción tales como las descritas anteriormente en la presente (preparación de compuestos de fórmula (I), etapa de procedimiento (ii)), p. ej. DIPEA, Pd(OAc)₂, tri-O-tolilfosfina.

5 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) como el definido anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (IX),



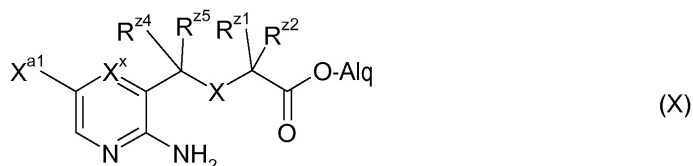
10 en la que X^{a4} representa un grupo de salida adecuado, p. ej. un sulfonato, cloro, yodo o bromo (especialmente cloro), bajo condiciones de reacción estándar, tal como en presencia de una base adecuada (p. ej. una base de amina tal como trietilamina) y un disolvente adecuado (p. ej. diclorometano).

15 Los compuestos de fórmula V en la que R^x representa el anillo (i) y X^x representa N se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IXA),



20 en la que R^{y2} y R^{y3} son como se definen anteriormente en la presente (p. ej. ambos representan hidrógeno) y R^{y1} es como se define anteriormente en la presente (p. ej., hay un sustituyente R^{y1} α con respecto al grupo -N(R^{y2})(R^{y3}), a modo de ejemplo en el que R^{y1} representa -COO-etilo), mediante halogenación, a modo de ejemplo mediante la reacción en presencia de una fuente de haluro adecuada, p. ej. una fuente de iones bromuro incluye *N*-bromosuccinimida (NBS) y bromo, una fuente de iones yoduro, diyodoetano, diyodotetracloroetano o, preferiblemente, *N*-yodosuccinimida, y una fuente de iones cloruro incluye *N*-clorosuccinimida, cloro y monocloruro de yodo, a modo de ejemplo en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo (p. ej. NBS en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo).

30 Los compuestos de fórmula (V) en la que R^x representa la opción (ii), es decir el biciclo según se define anteriormente en la presente memoria, se pueden preparar mediante la ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula (X),

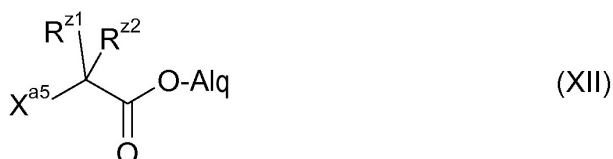


35 en la que "Alq" representa un grupo alquilo (p. ej. alquilo C₁₋₆ tal como etilo), X representa -O- o -N(R^{z3})-, y los restantes integrantes (X^x, X^{a1}, R^{z1}, R^{z2}, R^{z3}, R^{z4} y R^{z5} son como se definen anteriormente en la presente), por ejemplo bajo condiciones de reacción, a modo de ejemplo en presencia de una base adecuada (p. ej. NaH) y un disolvente adecuado (p. ej. DMF).

40 Los compuestos de fórmula (V) en la que R^x representa la opción (ii), es decir un biciclo, en el que X¹ y X² representan un enlace directo, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XI),



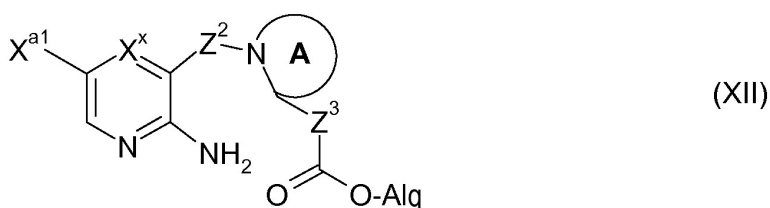
en la que los integrantes son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (XII),



5 en la que X^{a5} representa un grupo de salida adecuado tal como cloro, yodo o bromo (especialmente bromo) y los otros integrantes (R^{z1} , R^{z2} y Alq) son como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo bajo condiciones de reacción a modo de ejemplo en presencia de una base adecuada (p. ej. NaH) y un disolvente adecuado (p. ej. DMF). También se pueden preparar según esto compuestos de fórmula (V) correspondientes en los que X^{a1} no está presente (es decir representa hidrógeno) (a partir de compuestos de fórmula (XI) correspondientes en los que X^{a1} no está presente, es decir representa hidrógeno).

10 Los compuestos de fórmula (V) en los que X^{a1} representa halo (p. ej. bromo) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto correspondiente a un compuesto de fórmula (V) pero en el que X^{a1} representa hidrógeno, bajo condiciones de reacción apropiadas, p. ej. las que contienen una fuente de iones haluro (p. ej. bromuro), a modo de ejemplo un electrófilo que proporciona una fuente de iones yoduro incluye yodo, diyodoetano, diyodotetracloroetano o, preferiblemente, *N*-yodosuccinimida, una fuente de iones bromuro incluye *N*-bromosuccinimida y bromo, y una fuente de iones cloruro incluye *N*-clorosuccinimida, cloro y monoclóruo de yodo, a modo de ejemplo en presencia de un disolvente adecuado.

20 Los compuestos de fórmula (V) en la que R^x es la opción (iii), es decir un triciclo (p. ej. en el que Z^3 es un enlace directo), se pueden preparar mediante la ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula (XII),



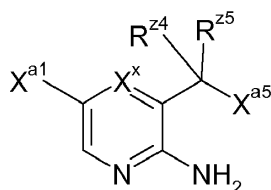
25 en la que los integrantes son como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo bajo condiciones de reacción a modo de ejemplo en presencia de una base adecuada (p. ej. NaH) y un disolvente adecuado (p. ej. DMF).

30 Los compuestos de fórmula (VI) en la que X^{a2} representa $-O-S(O)_2CF_3$ se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIII),



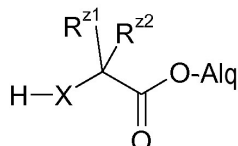
35 o un derivado protegido del mismo, a modo de ejemplo mediante la reacción en presencia de una base adecuada (p. ej. una base de amina, tal como LDA, o similares), que se puede preparar en primer lugar y el compuesto de fórmula (XIII) se puede añadir a él, p. ej., en presencia de un disolvente inerte (p. ej. un disolvente aprótico polar seco, tal como THF seco) a baja temperatura (p. ej. a aproximadamente -78°C), seguido por la adición de *N*-fenil-trifluorometanosulfonimida o similares.

40 Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV),



(XIV)

5 en la que X^{a5} representa un grupo de salida adecuado, tal como bromo, cloro o yodo (especialmente bromo), y los otros integrantes son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (XV),



(XV)

10 en la que los integrantes son como se definen anteriormente en la presente, bajo condiciones a modo de ejemplo en presencia de una base adecuada (p. ej. una base de amina, tal como trietilamina) y un disolvente adecuado (p. ej. DMF), reacción que se puede realizar a temperatura elevada p. ej. en un tubo cerrado herméticamente y/o en un microondas.

15 Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar, por ejemplo, bajo condiciones similares a las descritas con respecto a la preparación de compuestos de fórmula (X) (es decir la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV)), pero en la que el resto "-X-H" (p. ej. el resto amino) del compuesto de fórmula (XV) corresponde al resto -N(H)- del anillo "A" para la preparación de compuestos de fórmula (XII).

20 Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar mediante la reducción del doble enlace de la enona correspondiente.

25 Ciertos compuestos intermedios pueden estar disponibles comercialmente, pueden ser conocidos en la bibliografía o se pueden obtener bien por analogía con los procedimientos descritos en la presente o bien mediante procedimientos sintéticos convencionales, según técnicas estándar, a partir de materias primas disponibles usando reactivos y condiciones de reacción apropiados.

30 Ciertos sustituyentes sobre/en los compuestos finales de la invención o productos intermedios pertinentes se pueden modificar una o más veces, después o durante los procedimientos descritos anteriormente por medio de métodos que son muy conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de estos métodos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, aclaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones o nitraciones.

Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales (p. ej. recristalizaciones, cuando sea posible bajo condiciones estándar).

35 Será apreciado por los expertos en la técnica que, en los procedimientos descritos anteriormente y posteriormente en la presente, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar se protegidos por grupos protectores.

40 La necesidad de esta protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación (y la necesidad puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica). Grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz), 9-fluorenil-metilenoxycarbonilo (Fmoc) y 2,4,4-trimetilpentan-2-ilo (que se pueden desprotegen mediante la reacción en presencia de un ácido, p. ej. HCl en agua/alcohol (p. ej. MeOH)) o similares. La necesidad de esta protección es fácilmente determinada por un experto en la técnica. Por ejemplo, el resto de éster -C(O)O-*terc*-butílico puede servir como un grupo protector para un resto -C(O)OH, y de ahí que el primero se pueda convertir en el último, a modo de ejemplo mediante una reacción en presencia de un ácido suave (p. ej. TFA, o similares).

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una reacción en los susodichos esquemas.

50 Los grupos protectores se pueden retirar según técnicas que son muy conocidas para los expertos en la especialidad y se describen posteriormente en la presente. Por ejemplo, los compuestos/productos intermedios protegidos descritos en la presente se pueden convertir químicamente en compuestos desprotegidos usando técnicas de desprotección estándar.

El tipo de química implicada dictará la necesidad, y el tipo, de grupos protectores así como la secuencia para efectuar la síntesis.

- 5 El uso de grupos protectores se describe en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de fórmula (I) que se preparan en los procedimientos descritos anteriormente en la presente se pueden sintetizar en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica se pueden convertir en las correspondientes formas salinas diastereoisómeras mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoisómeras se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali. Un modo alternativo de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materias primas enantiómeramente puras.

Los compuestos descritos en la presente son inhibidores de la enzima FabI, según se demuestra en/por los ejemplos de la presente. En vista de estas propiedades inhibitorias de la enzima FabI, los compuestos descritos en la presente pueden ser útiles por lo tanto para tratar infecciones bacterianas. A modo de ejemplo, estos compuestos son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, tales como, por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio superior (p. ej. otitis media, traqueítis bacteriana, epiglotitis aguda, tiroiditis), el tracto respiratorio inferior (p. ej. enfisema, absceso pulmonar), cardíacas (p. ej. endocarditis infecciosa), gastrointestinales (p. ej. diarrea secretora, absceso esplénico, absceso retroperitoneal), el SNC (p. ej. absceso cerebral), el ojo (p. ej. blefaritis, conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis, celulitis preorbitaria y orbitaria, darcricistitis), el riñón y el tracto urinario (p. ej. epididimitis, absceso intrarrenal y perinefrítico, síndrome de choque tóxico), la piel (p. ej. impétigo, foliculitis, abscesos cutáneos, celulitis, infección de heridas, miositis bacteriana) y el hueso y la articulación (p. ej. artritis séptica, osteomielitis). Adicionalmente, los compuestos pueden ser útiles en combinación con antibióticos conocidos.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a compuestos de la invención para el uso como un medicamento especialmente para el uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, en particular infecciones bacterianas provocadas por una bacteria que expresa una enzima FabI. Posteriormente, los presentes compuestos se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas, en particular infecciones bacterianas provocadas por una bacteria que expresa una enzima FabI.

Además, la presente invención proporciona un método para tratar infecciones bacterianas que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la invención que inhibe la enzima FabI.

Un sujeto que necesite tratamiento tiene una infección bacteriana o ha estado expuesto a una bacteria infecciosa, cuyos síntomas se pueden aliviar al administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, un sujeto que necesite tratamiento puede tener una infección para la que los compuestos de la invención se pueden administrar como un tratamiento. En otro ejemplo, un sujeto que necesite tratamiento puede tener una herida abierta o una quemadura, para las que los compuestos de la invención se pueden administrar como un profiláctico. Típicamente, un sujeto será tratado de una infección bacteriana existente.

Un sujeto puede tener una infección bacteriana provocada por *Bacillus anthracis*, *Citrobacter* sp., *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus influenza*, *Listeria mono-cytogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* sp., *Serratia* sp., *Shigella* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus*, o *Staphylococcus epidermidis*. Preferiblemente, el sujeto es tratado (profilácticamente o terapéuticamente) de una infección bacteriana provocada por una bacteria que expresa una enzima FabI.

El término "tratar" y "tratamiento", según se usa en la presente, se refiere a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, incluyendo revertir, aliviar, inhibir el avance de, o prevenir, la enfermedad, el trastorno o la afección a la que se aplica este término, o uno o más síntomas de esta enfermedad, trastorno o afección.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención es la cantidad que, cuando se administra a un sujeto que necesita tratamiento, mejora el pronóstico del sujeto, p. ej. retrasa el comienzo y/o reduce la gravedad de uno o más de los síntomas del sujeto asociados con una infección bacteriana. La cantidad del compuesto divulgado que se va a administrar a un sujeto dependerá de la enfermedad particular, el modo de administración y las características del sujeto, tales como salud general, otras enfermedades, edad, sexo, genotipo, peso corporal y tolerancia a fármacos. El experto será capaz de determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores.

Los compuestos se pueden probar en uno de varios ensayos biológicos para determinar la concentración de compuesto que se requiere para tener un efecto farmacológico dado.

- 5 Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

10 A fin de preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de sal por adición de base o ácido, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración oral, la administración rectal, la administración percutánea o la inyección parenteral.

15 Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los portadores farmacéuticos líquidos habituales, tal como, a modo de ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones para inyección parenteral, el portador farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes a fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo. Las soluciones inyectables se pueden preparar, a modo de ejemplo, al usar un portador farmacéutico que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. También se pueden preparar suspensiones inyectables al usar portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con proporciones menores de aditivos adecuados que no provoquen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos se pueden seleccionar a fin de facilitar la administración del ingrediente activo a la piel y/o ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas se pueden administrar de diversos modos, p. ej., como un parche transdérmico, una pipeta o una pomada. Las sales por adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad en agua incrementada sobre la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

35 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en forma de dosificación unitaria para la facilidad de administración y la uniformidad de dosificación. "Forma de dosificación unitaria", según se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, saquitos de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharillas, cucharas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

45 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tomar la forma de formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto formas tragables como masticables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparadas por medios convencionales con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), cargas (p. ej. lactosa, celulosa microcristalina, fosfato cálcico y similares), lubricantes (p. ej. estearato magnésico, talco, sílice y similares), agentes desintegrantes (p. ej. almidón de patata, almidón glicolato sódico y similares), agentes humectantes (p. ej. laurilsulfato sódico) y similares. Estos comprimidos también se puede revestir mediante métodos muy conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma, p. ej., de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden formular como un producto seco para la mezcla con agua y/u otro portador líquido adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej. jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej. lecitina o goma arábiga), portadores no acuosos (p. ej. aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico), edulcorantes, aromas, agentes enmascarantes y conservantes (p. ej. p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

65 Edulcorante farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, alitamo, un edulcorante de dihidrochalcona, monellina, esteviósido, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferiblemente, sacarina, sacarina sódica o cálcica y opcionalmente al menos un edulcoran a granel tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalt, glucosa, jarabe de glucosa

- 5 hidrogenado, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se usan convenientemente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, dicha concentración puede variar de aproximadamente 0,04% a 0,1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante a granel se puede usar eficazmente en concentraciones mayores que varían de aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, preferiblemente de aproximadamente 10% a 15% (peso/volumen).
- 10 Los aromas farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes de sabor amargo en las formulaciones de baja dosificación son preferiblemente aromas de frutas tales como aroma de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos aromas puede dar muy buenos resultados. En las formulaciones de alta dosificación, se pueden requerir aromas farmacéuticamente aceptables más fuertes tales como Caramel Chocolate, Mint Cool, Fantasy y similares. Cada aroma puede estar presente en la composición final en una concentración que varía de aproximadamente 0,05% a 1% (peso/volumen). Ventajosamente, se usan combinaciones de dichos aromas fuertes. Preferiblemente, se usa un aroma que no sufra ningún cambio o pérdida de sabor y/o color bajo las circunstancias de la formulación.
- 15 Los compuestos de la invención se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección en embolada o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p. ej. en ampollas o recipientes de múltiples dosis, que incluyen un conservante añadido. Pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de isotonicidad, suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar presente en forma de polvo para mezclar con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.
- 20 Los compuestos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej. que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.
- 25 Los expertos en el tratamiento de enfermedades antibacterianas relacionadas con la inhibición de la enzima FabI determinarán fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a partir de los resultados de prueba presentados posteriormente en la presente. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz será de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente que se va a tratar. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en la forma de dos o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo conteniendo cada una de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.
- 30 La dosificación y la frecuencia de administración exactas dependen compuesto de la invención particular usado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso y la condición física general del paciente particular así como la otra medicación que esté tomando el paciente, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Por otra parte, dicha "cantidad terapéuticamente eficaz" se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de esta invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en la presente son solamente indicaciones.
- 35 Los compuestos de la invención/la fórmula (I) pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, menos tóxicos que, de acción más prolongada que, más potentes que, producir menos efectos secundarios que, se más fácilmente absorbidos que y/o tener un mejor perfil farmacocinético (p. ej. mayor biodisponibilidad oral y/o menor depuración) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas sobre compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para el uso en las indicaciones presentadas anteriormente o de otro modo. Los compuestos también pueden exhibir estas ventajas en vista del doble enlace requerido en el anillo que contiene Z^x.
- 40 A modo de ejemplo, los compuestos de la invención/la fórmula (I) pueden tener la ventaja de que tienen una solubilidad termodinámica buena o mejorada (p. ej. en comparación con compuestos conocidos en la técnica anterior; y, a modo de ejemplo, según se determina mediante un método conocidos y/o un método descrito en la presente). Los compuestos de la invención/la fórmula (I) también pueden tener la ventaja de que tienen un amplio espectro de actividad contra antibacterianos (p. ej. un espectro más amplio de actividad antibacteriana en comparación con compuestos conocidos en la técnica anterior; y, a modo de ejemplo, según se determina mediante pruebas conocidas y/o pruebas descritas en la presente). Los compuestos de la invención/la fórmula (I) también pueden tener la ventaja de que tienen farmacocinética in vivo y biodisponibilidad oral buenas o mejoradas. También pueden tener la ventaja de que tienen una eficacia in vivo buena o mejorada. A modo de ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser adaptables a la formulación/dosificación intravenosas y de ahí pueden exhibir una eficacia in vivo mejorada cuando se administran intravenosamente. Los compuestos también pueden exhibir estas ventajas en vista del doble enlace requerido en el anillo que contiene Z^x.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Parte experimental

Abreviaturas

5 "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DCM" o " CH_2Cl_2 " se define como diclorometano, "MeOH" se define como metanol, "EtOH" se define como etanol, " MgSO_4 " se define como sulfato magnésico y "THF" se define como tetrahidrofurano, "AcOEt" o "EtOAc" se define como acetato de etilo, "DIPEA" se define como diisopropiletilamina, "EDCI" se define como monohidrocloreto de *N*'-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, "HOBT" se define como 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, "DIPA" se define como diisopropilamina, " K_2CO_3 " se define como carbonato potásico, "TFA" se define como ácido trifluoroacético, " NH_4OH " se define como hidróxido amónico, " NaHCO_3 " se define como sal monosódica de ácido carbónico, " Et_2O " se define como éter dietílico, " Na_2SO_4 " se define como sal disódica de ácido sulfúrico, " CH_3CN " se define como acetonitrilo, "NaOH" se define como hidróxido sódico, "n-BuLi" se define como n-butil-litio, "i-PrOH" se define como isopropanol, " $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ " se define como acetato de paladio, "DMA" se define como dimetilacetamida, " Et_3N " se define como trietilamina, SFC se define como cromatografía de fluidos supercríticos.

Representación estereoquímica

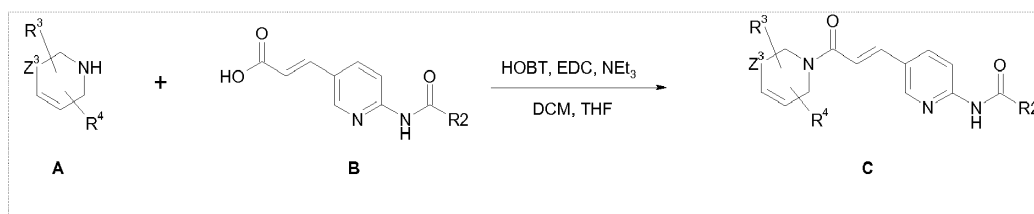
15 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener al menos dos átomos de carbono asimétricos, a modo de ejemplo los anillos condensados que puede representar R^x . Los sistemas anulares condensados solo pueden existir como formas 'cis', ya que las formas 'trans' no pueden ser preparadas debido a la tensión del anillo.

Síntesis de los Ejemplos

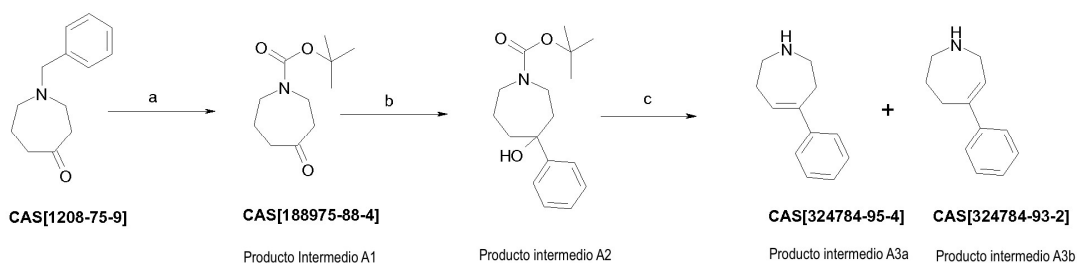
Síntesis de compuestos finales en los R^x representa el anillo (i):

20 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS FINALES C

Ejemplo A - Preparación del producto intermedio A



Preparación de CAS [324784-95-4]



25 a) $\text{Pd}((\text{OH})_2)_2$, NEt_3 , EtOAc, TA, 3 bares; b) fenilmagnesio, THF, 5°C , 3 h; c) HCl, reflujo, 30 minutos

Preparación de 4-Boc-hexahidroacepinona CAS [1889-75-88-4] (Producto intermedio A1)

5 Una mezcla de 1-bencilhexahidro-4H-acepin-4-ona CAS[1208-75-9] (34,0 g, 141,8 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (34,1 g, 156 mmol) y catalizador de Pearlman CAS[12135-22-7] (6,1 g, 42,5 mmol) en EtOAc (750 ml) y trietilamina (23,7 ml, 170, 2 mmol) se hidrogenó a 3 bares y temperatura ambiente durante la noche en un agitador de Parr.

La mezcla de reacción se filtró a través de un taco corto de Celite®, la torta se lavó con EtOAc, el filtrado se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad para dar 28,8 g (95%) de 4-Boc-hexahidroacepinona CAS [1889-75-88-4].

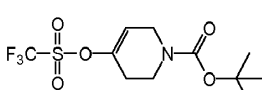
10 Preparación del Producto intermedio alcohólico A2

15 Bajo flujo de N₂, se añadió gota a gota cloruro de fenilmagnesio (1,8 M, 91,5 ml, 165 mmol) a una solución de 4-Boc-hexahidroacepinona CAS [1889-75-88-4] (29,3 g, 137 mmol; Producto intermedio A1) en THF (300 ml) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó 3 horas a 5°C. Se añadieron NH₄Cl ac. al 10% y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad para dar 37,8 g (95%) del producto intermedio alcohólico.

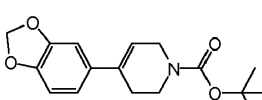
Producto intermedio A3 - 2,3,6,7-Tetrahydro-4-fenil-1H-acepina CAS [324784-75-95-4]

20 Una solución del producto intermedio alcohólico (37,8 g, 129,7 mmol; Producto intermedio A2) en una solución acuosa de HCl al 35% en agua (190 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua de hielo y se añadió en porciones K₂CO₃ sólido (hasta pH=9-10), a continuación, se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se reunió, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo (15,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente desde 1% de NH₄OH, 93% de DCM, 7% de MeOH hasta 1% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 7,1 g (32%) de 2,3,6,7-tetrahydro-4-fenil-1H-acepina CAS [324784-75-95-4] (Producto intermedio A3a) y 2,3 g (10%) de 2,3,4,7-tetrahydro-5-fenil-1H-acepina CAS [324784-75-93-2] (Producto intermedio A3b).

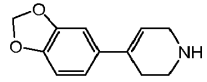
Productos intermedios adicionales del Ejemplo A

a) Preparación de		producto intermedio (A4)
-------------------	---	--------------------------

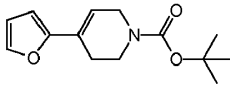
30 Reacción bajo N₂. Se añadió gota a gota a -20°C BuLi (1,6 M en hexano) (8,28 ml, 13,2 mmol) a una solución de DIPA (1,86 ml, 13,2 mmol) en THF (20 ml) y a continuación la mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos. Una solución de 1-terc-butiloxicarbonil-4-piperidona (2,2 g, 11,0 mmol) en THF (20 ml) se añadió a continuación a -78°C y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C. Una solución de 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonil)-amino]-5-cloropiridina (4,97 g, 12,1 mmol) en THF (10 ml) se añadió a -78°C y a continuación se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y la purificación del residuo se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gen de sílice (gel de sílice 30 µm, 80 g, heptano/EtOAc 75/25). El producto deseado se recogió y el disolvente se evaporó, dando 2,9 g del producto intermedio (A4).

b) Preparación de		producto intermedio (A5)
-------------------	---	--------------------------

40 Reacción bajo N₂. Una solución del producto intermedio (4) (0,3 g, 0,905 mmol) y ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico (0,18 g, 1,09 mmol) en K₂CO₃ (2 M, 0,905 ml) y éter dimetilico de etilenglicol (3 ml) se purgó con N₂ durante 10 minutos y a continuación se añadió tetraquis(trifenil-fosfina)paladio(0) (0,105 g, 0,0905 mmol). La mezcla se calentó a 80°C usando un microondas monomodal (Biotage® initiator60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. La purificación del residuo se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (10 g de gel de sílice, 15-40 µm, heptano 100 a heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, dando 0,17 g del producto intermedio (A5).

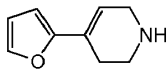
c) Preparación de		producto intermedio (A6)
-------------------	---	--------------------------

5 Una solución del producto intermedio (A5) (0,17 g, 0,56 mmol) en TFA (0,5 ml) y DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron K_2CO_3 (solución acuosa al 10%) y DCM, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad, dando 0,11 g del producto intermedio (A6).

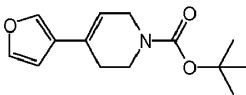
a) Preparación de		producto intermedio (A7)
-------------------	---	--------------------------

10 Reacción bajo N_2 . Una solución del producto intermedio (A4) (0,3 g, 0,905 mmol) y ácido furano-2-borónico (0,122 g, 1,09 mmol) en K_2CO_3 (0,905 ml) y éter dimetílico de etilenglicol (3 ml) se purgó con N_2 durante 10 minutos y a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,105 g, 0,0905 mmol). La mezcla se calentó a $80^\circ C$ usando un microondas monomodal (Biotage® initiator60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. La purificación del residuo se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice § (10 g, 15-40 μm , heptano 100 a heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, dando 0,1 g del producto intermedio (A7).

15

b) Preparación de		producto intermedio (A8)
-------------------	---	--------------------------

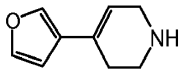
20 Una solución del producto intermedio (A7) (0,1 g, 0,401 mmol) en TFA (0,3 ml) y DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron K_2CO_3 (solución acuosa al 10%) y DCM, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad, dando 0,046 g del producto intermedio (A8).

a) Preparación de		producto intermedio (A9)
-------------------	---	--------------------------

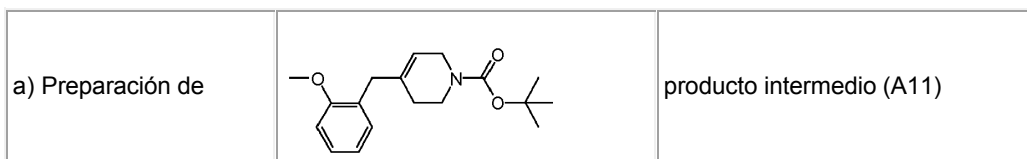
25 Reacción bajo N_2 . Una solución del producto intermedio (A4) (0,28 g, 0,845 mmol) y ácido furano-3-borónico (0,104 g, 0,93 mmol) en K_2CO_3 (2 M, 0,845 ml) y éter dimetílico de etilenglicol (3 ml) se purgó con N_2 durante 10 minutos y a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0977 g, 0,0845 mmol). La mezcla se calentó a $80^\circ C$ usando un microondas monomodal (Biotage® initiator60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. La purificación del residuo se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (10 g, 15-40 μm , heptano 100 a heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, dando 0,146 g del producto intermedio (9).

30

35

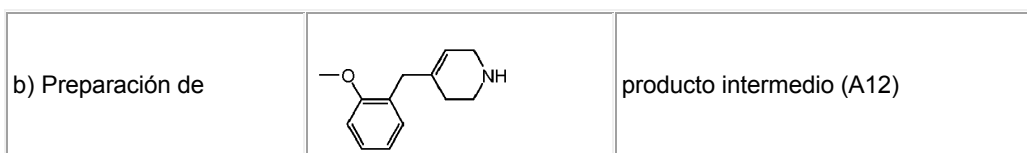
b) Preparación de		producto intermedio (10)
-------------------	---	--------------------------

40 Una solución del producto intermedio (A9) (0,146 g, 0,586 mmol) en TFA (0,5 ml) y DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron K_2CO_3 (solución acuosa al 10%) y DCM, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad, dando 0,085 g del producto intermedio (A10).



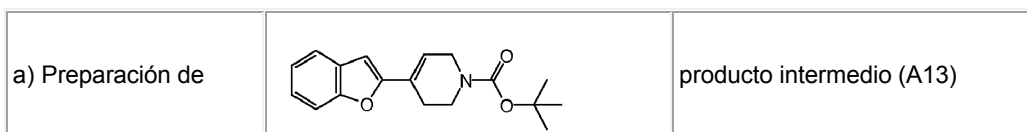
5 Reacción bajo N₂. Una solución del producto intermedio (A4) (0,1 g, 0,302 mmol) y cloruro de 2-metoxibencilcinc (0,724 ml, 0,93 mmol) en THF (0,5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ durante 10 minutos y a continuación se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro-paladio(II) (0,022 g, 0,03 mmol). La mezcla se calentó a 80°C usando un microondas monomodal (Biotage® initiator60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad, dando el producto intermedio (A11).

10



15 Una solución del producto intermedio (A11) (0,232 g, 0,765 mmol) en TFA (0,6 ml) y DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se añadieron K₂CO₃ (solución acuosa al 10%) y DCM, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad, dando 0,145 g del producto intermedio (A12).

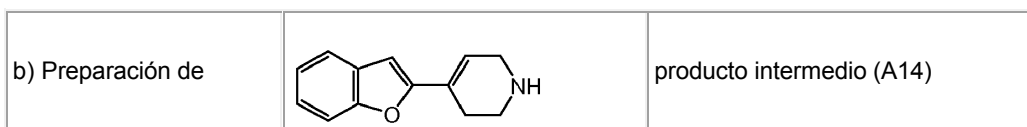
15



20 Reacción bajo N₂. Una solución del producto intermedio (A4) (0,3 g, 0,905 mmol) y ácido benzo[b]furano-2-borónico (0,176 g, 1,09 mmol) en K₂CO₃(2 M, 0,905 ml) y éter dimetílico de etilenglicol (3 ml) se purgó con N₂ durante 10 minutos y a continuación se añadió tetraquis(trifenil-fosfina)paladio(0) (0,105 g, 0,0905 mmol). La mezcla se calentó a 80°C usando un microondas monomodal (Biotage® initiator60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. La purificación del residuo se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (10 g, 15-40 µm, heptano 100 a heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, dando 0,217 g del producto intermedio (A13).

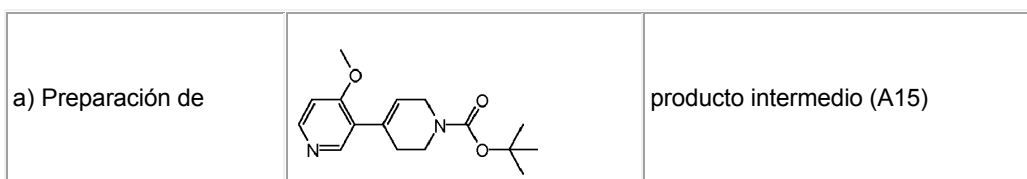
20

25



30 Una solución del producto intermedio (A13) (0,217 g, 0,725 mmol) en TFA (0,6 ml) y DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron K₂CO₃ (solución acuosa al 10%) y DCM, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad.

30

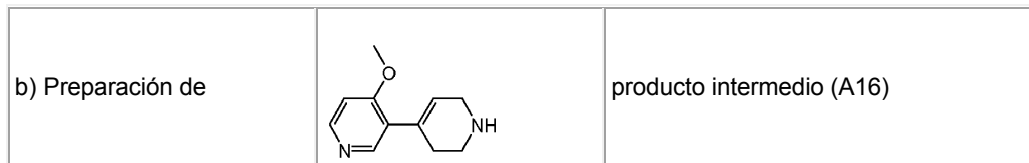


35 Reacción bajo N₂. Una solución del producto intermedio (A4) (0,752 g, 1,36 mmol) y ácido 4-metoxi-3-piridinilborónico (0,25 g, 1,64 mmol) en K₂CO₃ (2 M, 1,36 ml) y éter dimetílico de etilenglicol (8 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos y a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,157 g, 0,0136 mmol). La mezcla se calentó a 80°C usando un microondas monomodal (Biotage® initiator60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 30 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc, la capa

35

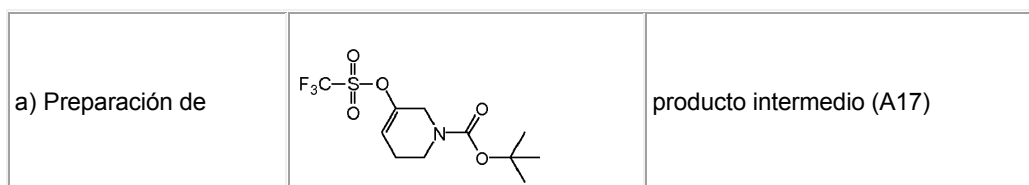
orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad. La purificación del residuo se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (30 g, 15-40 μm , elución en gradiente desde CH_2Cl_2 hasta $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0,1) Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, dando 0,19 g del producto intermedio (A15).

5



Una mezcla del producto intermedio (A15) (0,2 g, 0,689 mmol) y TFA (0,218 ml) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron K_2CO_3 (solución acuosa al 10%) y DCM, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad, dando 0,11 g del producto intermedio (A16).

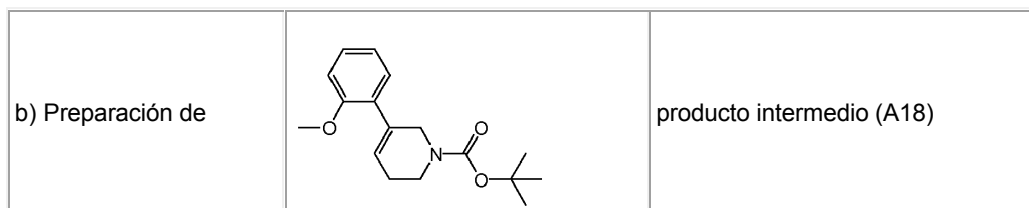
10



Reacción bajo N_2 . Se añadió gota a gota a -20°C BuLi (1,6 M en hexano) (3,76 ml, 6,02 mmol) a una solución de DIPA (0,846 ml, 6,02 mmol) en THF (10 ml) y a continuación la mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos. Una solución de 1-N-Boc-3-piperidona (1,0 g, 5,02 mmol) en THF (10 ml) se añadió a continuación a -78°C y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C . Una solución de 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonil)-amino]-5-cloropiridina (2,26 g, 5,52 mmol) en THF (5 ml) se añadió a -78°C y a continuación se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó en fase normal sobre (gel de sílice, 450 g, 20-45 μm , fase móvil (90% de heptano, 10% de AcOEt)). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,32 g del producto intermedio (A17).

15

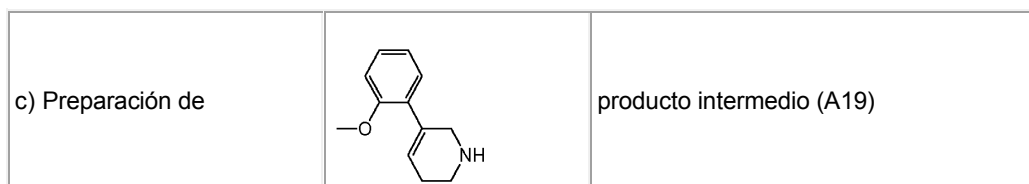
20



Reacción bajo N_2 . Una solución del producto intermedio (A17) (0,32 g, 0,966 mmol) y ácido 2-metoxifenilborónico (0,176 g, 1,16 mmol) en K_2CO_3 (2 M, 0,97 ml) y éter dimetílico de etilenglicol (3 ml) se purgó con N_2 durante 10 minutos y a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,112 g, 0,097 mmol). La mezcla se calentó a 80°C usando un microondas monomodal (Biotage® initiator60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad. La purificación del residuo se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (10 g, 15-40 μm , heptano 100 a heptano/EtOAc 80/20) Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, dando 0,22 g del producto intermedio (A18).

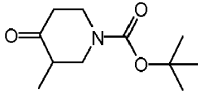
25

30

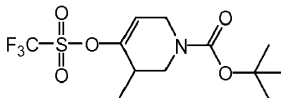


35

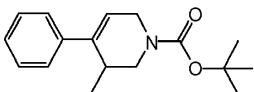
Una mezcla del producto intermedio (18) (0,2 g, 0,76 mmol) y TFA (0,6 ml) en DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron K_2CO_3 (solución acuosa al 10%) y DCM, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad, dando 0,13 g del producto intermedio (A19).

a) Preparación de		producto intermedio (A20)
-------------------	---	---------------------------

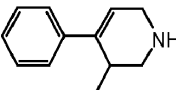
- 5 Una mezcla de 1-bencil-3-metil-4-piperidona (2,0 g, 9,84 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,36 g, 10,8 mmol) y catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio(II)) (0,35 g, 2,46 mmol) en EtOAc (50 ml) se hidrogenó (3 bar, temperatura ambiente) durante la noche en un agitador de Parr. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco corto de celite, la torta se lavó con EtOAc, el filtrado se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad, dando 2,2 g del producto intermedio (A20).

b) Preparación de		producto intermedio (A21)
-------------------	---	---------------------------

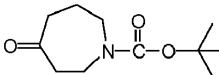
- 10 Reacción bajo N₂. Se añadió gota a gota a -20°C BuLi (1,6 M en hexano) (3,52 ml, 5,63 mmol) a una solución de DIPA (0,791 ml, 5,63 mmol) en THF (8 ml) y a continuación la mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos. Se añadió a continuación a -78°C una solución del producto intermedio (A20) (1,0 g, 4,70 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C. Se añadió a -78°C una solución de *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (1,92 g, 5,16 mmol) en THF (6 ml) y a continuación se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó en fase normal sobre (gel de sílice, 20-45 µm, 450 g, fase móvil (80% de heptano, 20% de AcOEt)). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 1,7 g del producto intermedio (A21).

c) Preparación de		producto intermedio (A22)
-------------------	---	---------------------------

- 20 Reacción bajo N₂. Una solución del producto intermedio (A21) (1,0 g, 1,45 mmol) y ácido fenilborónico (0,194 g, 1,59 mmol) en K₂CO₃ (2 M, 1,45 ml) y éter dimetílico de etilenglicol (10 ml) se purgó con N₂ durante 10 minutos y a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,167 g, 0,145 mmol). La mezcla se calentó a 80°C usando un microondas monomodal (Biotage® initiator60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad, dando 0,23 g del producto intermedio (A22).

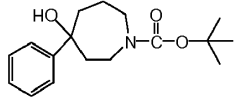
d) Preparación de		producto intermedio (A23)
-------------------	---	---------------------------

- 30 Una mezcla del producto intermedio (A22) (0,23 g, 0,841 mmol) y TFA (0,8 ml) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación la mezcla de reacción se vertió en K₂CO₃ (solución acuosa al 10%) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad, dando 0,143 g del producto intermedio (A23).

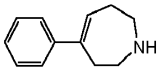
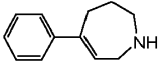
a) Preparación de		producto intermedio (A24); también denominado producto intermedio (A1)
-------------------	---	--

- 35 Una mezcla de hidrocloreto de *N*-bencilhexahidroacepin-4-ona (25,0 g, 104,3 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (25,0 g, 114,7 mmol) y catalizador de Pearlman (4,46 g, 31,3 mmol) en EtOAc (550 ml) y trietilamina (17,4 ml, 125,13 mmol) se hidrogenó (3 bar, temperatura ambiente) durante la noche en un agitador de Parr. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco corto de celite®, la torta se lavó con EtOAc, el filtrado se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 23,4 g del producto intermedio (A24).

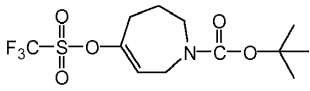
40

b) Preparación de		producto intermedio (A25)
-------------------	---	---------------------------

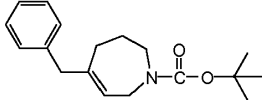
- 5 Reacción bajo N₂. Se añadió gota a gota cloruro de fenilmagnesio (1,8 M, 93,8 ml, 169 mmol) a una solución del producto intermedio (A24) (30 g, 141 mmol) en THF (300 ml) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó 3 horas a 5°C. Se añadieron NH₄Cl acuoso al 10% y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 39,2 g del producto intermedio (A25).

c) Preparación de		producto intermedio (A26); también denominado producto intermedio (A3a)
y		producto intermedio (A27); también denominado producto intermedio (A3b)

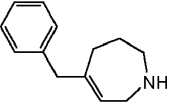
- 10 Una solución del producto intermedio (A25) (38,85 g, 133,3 mmol) en HCl (35% en agua, 200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y se añadió en porciones K₂CO₃ sólido (hasta pH = 9 - 10), a continuación se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se reunió, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa sobre (gel de sílice 20-45 µm, 1000 g, fase móvil (1% de NH₄OH, 93% de DCM, 7% de MeOH)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar el producto intermedio (A26) y el producto intermedio (A27).
- 15

a) Preparación de		producto intermedio (A28)
-------------------	---	---------------------------

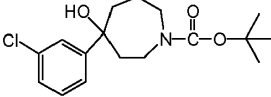
- 20 Reacción bajo N₂. Se añadió gota a gota a -20°C n-butil-litio 1,6 M en hexano (6,35 ml, 9,31 mmol) a una solución de diisopropilamina (1,43 ml, 10,2 mmol) en THF (15 ml) y a continuación la mezcla se agitó a -20°C durante 20 minutos. Se añadió a continuación a -78°C una solución del producto intermedio (A24) (1,9 g, 8,46 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C. Se añadió a -78°C una solución de 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonyl)-amino]-5-cloropiridina (3,8 g, 9,31 mmol) en THF (10 ml) y a continuación se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (gel de sílice 20-45 µm, 450 g, fase móvil (80% de heptano, 20% de acetato de etilo)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 1,34 g del producto intermedio (A28).
- 25

b) Preparación de		producto intermedio (A29)
-------------------	---	---------------------------

- 30 Reacción bajo N₂. Una solución del producto intermedio (A28) (0,24 g, 0,695 mmol) en THF (2 ml) y bromuro de bencilcinc en THF (0,5 M, 3,34 ml, 1,67 mmol) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro-paladio(II) (0,102 g, 0,139 mmol). La mezcla se calentó a 80°C usando un microondas monomodal (Biotage® initiator60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de un taco corto de celite®, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre un cartucho corto de gel de sílice con una mezcla de heptano a heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0,11 g del producto intermedio (A29).
- 35

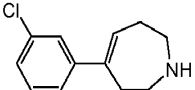
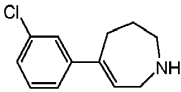
c) Preparación de		producto intermedio (A30)
-------------------	---	---------------------------

5 Una mezcla del producto intermedio (A29) (0,11 g, 0,383 mmol) y TFA (0,3 ml) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación la mezcla de reacción se vertió en K_2CO_3 (solución acuosa al 10%) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad para dar 0,058 g del producto intermedio (A30).

a) Preparación de		producto intermedio (A31)
-------------------	---	---------------------------

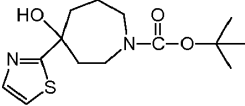
10 Reacción bajo N_2 . Se añadió gota a gota bromuro de 3-clorofenilmagnesio (0,5 M, 100 ml, 50,0 mmol) a una solución del producto intermedio (4) (8,9 g, 41,7 mmol) en THF (90 ml) a $0^\circ C$ y a continuación la mezcla se agitó 3 horas a $5^\circ C$. Se añadieron NH_4Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre un cartucho de gel de sílice [15-40 μm , heptano/EtOAc 80/20 a heptano/EtOAc 60/40]. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 4,4 g del producto intermedio (A31).

15

b) Preparación de		producto intermedio (A32)
y		producto intermedio (A33)

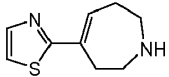
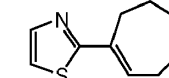
20 Una solución del producto intermedio (A31) (4,4 g, 13,5 mmol) en HCl en agua (35%, 22 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y se añadió en porciones K_2CO_3 sólido (hasta pH = 9 - 10), a continuación se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se reunió, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. La capa acuosa se evaporó, se recogió en DCM y se filtró. Se reunió con el primer extracto y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (15-40 μm , 90 g, de DCM hasta DCM/MeOH/ NH_4OH : 90/10/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa sobre [gel de sílice 15-40 μm , 300 g, fase móvil (0,5% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH)]. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para proporcionar 1 g del producto intermedio (12) y 0,4 g del producto intermedio (A33).

25

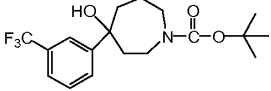
a) Preparación de		producto intermedio (A34)
-------------------	---	---------------------------

30 Reacción bajo N_2 . Se añadió gota a gota a $-78^\circ C$ n-butil-litio en hexano (1,6 M, 3,52 ml, 5,63 mmol) a una solución de tiazol (0,366 ml, 5,16 mmol) en éter dietílico (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución del producto intermedio (A24) (1,0 g, 4,69 mmol) en éter dietílico (5 ml) y a continuación la mezcla se agitó y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa (gel de sílice 15-40 μm , 25 g, fase móvil (70% de heptano, 30% de EtOAc) para proporcionar 1,05 g del producto intermedio (A34).

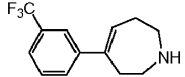
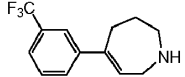
35

b) Preparación de		producto intermedio (A35)
y		producto intermedio (A36)

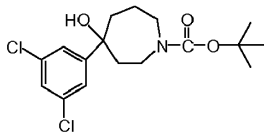
5 El producto intermedio (A34) (710 mg, 2,38 mmol) y HCl concentrado (2 ml) en acetonitrilo (6 ml) se agitaron a reflujo 2 días. El disolvente se evaporó. Se añadieron agua y DCM. Se añadió polvo de K₂CO₃ para basificar la capa acuosa y la capa orgánica se retiró. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM después de la saturación de la capa acuosa con K₂CO₃. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó y se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm, 25 g), dando 137 mg del producto intermedio (A35) y 65 mg del producto intermedio (A36).

a) Preparación de		producto intermedio (A37)
-------------------	---	---------------------------

10 Reacción bajo N₂. Se añadió gota a gota bromuro de 3-(trifluorometil)fenilmagnesio (0,5 M en Et₂O, 5,6 mmol, 10 ml) a una solución del producto intermedio (4) (1 g, 4,69 mmol) en THF (15 ml) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó 3 horas a 5°C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (40 g, heptano/EtOAc desde 85/15). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron, dando 520 mg del producto intermedio (A37).

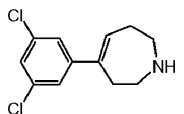
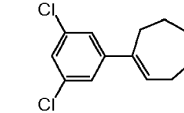
b) Preparación de		producto intermedio (A38)
y		producto intermedio (A39)

20 Una solución del producto intermedio (A37) (400 mg, 1,13 mmol) en HCl (37% en agua, 15 ml) se agitó durante 30 minutos a reflujo y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y se añadió en porciones K₂CO₃ (hasta pH = 9 - 10), a continuación se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se reunió, se lavó agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa sobre gel de sílice 5 μm, 150 x 30,0 mm, fase móvil (gradiente desde 0,2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1,2% de NH₄OH, 88% de DCM, 12% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 140 mg del producto intermedio (A38) y 42 mg del producto intermedio (A39).

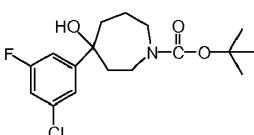
a) Preparación de		producto intermedio (A40)
-------------------	---	---------------------------

30 Reacción bajo N₂. Se añadió gota a gota bromuro de 3-cloro-5-fluorofenilmagnesio (5 M en THF) (14,1 ml, 7 mmol) a una solución del producto intermedio (A24) (1 g, 4,7 mmol) en THF (20 ml) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó 3 horas a 5°C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (40 g, heptano/EtOAc desde 85/15). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 900 mg del producto intermedio (A40).

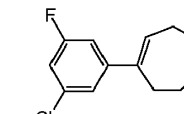
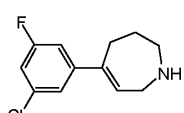
35

b) Preparación de		producto intermedio (A41)
y		producto intermedio (A42)

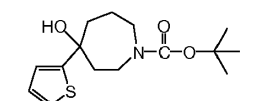
5 Una solución del producto intermedio (A40) (900 mg, 2,5 mmol) en HCl (37% en agua, 30 ml) se agitó durante 30 minutos a reflujo u a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y se añadió en porciones K_2CO_3 (hasta pH = 9 - 10), a continuación se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se reunió, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa sobre (gel de sílice 5 μm 150 x 30,0 mm), fase móvil (gradiente desde 0,2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó para dar 290 mg del producto intermedio (A41) y 80 mg del producto intermedio (A42).

a) Preparación de		producto intermedio (A43)
-------------------	--	---------------------------

15 Reacción bajo N_2 . Se añadió gota a gota bromuro de 3-cloro-5-fluorofenilmagnesio (0,5 M en THF, 18,7 ml, 9,37 mmol) a una solución del producto intermedio (A4) (1 g, 4,7 mmol) en THF (20 ml) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó 3 horas a 5°C. Se añadieron NH_4Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (40 g, heptano/EtOAc desde 85/15). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 650 mg del producto intermedio (A43).

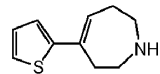
b) Preparación de		producto intermedio (A44)
y		producto intermedio (A45)

20 Una solución del producto intermedio (A43) (800 mg, 2,33 mmol) en HCl (37% en agua, 25 ml) se agitó durante 30 minutos a reflujo y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y se añadió en porciones K_2CO_3 sólido (hasta pH = 9 - 10), a continuación se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa sobre (gel de sílice 5 μm 150 x 30,0 mm, fase móvil (gradiente desde 0,2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH)). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó para dar 325 mg del producto intermedio (A44) y 90 mg del producto intermedio (A45).

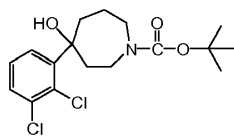
a) Preparación de		producto intermedio (A46)
-------------------	---	---------------------------

30

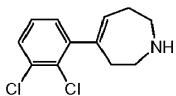
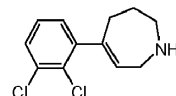
5 Reacción bajo N₂. Se añadió gota a gota a -78°C n-butil-litio (1,6 M en hexano, 10,55 ml, 16,88 mmol) a una solución de 2-bromotiofeno (1,5 ml, 15,47 mmol) en éter dietílico (7,5 ml) y a continuación la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución del producto intermedio (A24) (3 g, 14,07 mmol) en éter dietílico (7,5 ml). La mezcla se agitó y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa sobre (gel de sílice 15-40 µm, 90 g, fase móvil (80% de heptano, 20% de EtOAc)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para dar 2,65 g del producto intermedio (A46).

b) Preparación de		producto intermedio (A47)
-------------------	---	---------------------------

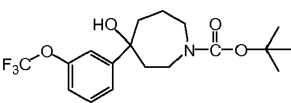
10 Se agitaron a reflujo durante 45 minutos el producto intermedio (A46) (6,3 g, 21,18 mmol) y HCl concentrado (15 ml) en ácido acético (45 ml). Los disolventes se evaporaron. Se añadieron agua y DCM. Se añadió polvo de K₂CO₃ para basificar y la fase orgánica se retiró. La fase acuosa se saturó con polvo de K₂CO₃ y se extrajo con una mezcla de disolventes de DCM con metanol (95/5). Ambas fases orgánicas se combinaron, se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm, 100 g) con una mezcla de disolventes de DCM/metanol/NH₄OH (92/7/1), dando el producto intermedio (A47).

a) Preparación de		producto intermedio (A49)
-------------------	--	---------------------------

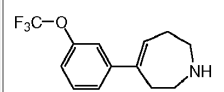
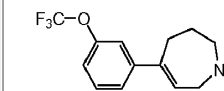
20 Reacción bajo N₂. Se añadió gota a gota bromo(2,3-diclorofenil)-magnesio (0,75 M en Et₂O, 15 mmol, 20 ml) a una solución del producto intermedio (A24) (2,1 g, 10 mmol) en THF (20 ml) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a 5°C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se cristalizó en heptano/EtOAc 80/20 y se secó al aire, dando 700 mg del producto intermedio (A49).

b) Preparación de		producto intermedio (A50)
y		producto intermedio (A51)

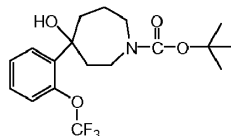
25 Una solución del producto intermedio (A49) (700 mg, 1,694 mmol) en HCl (37% en agua, 20 ml) se agitó durante 30 minutos a reflujo y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y se añadió en porciones K₂CO₃ sólido (hasta pH = 9 - 10), a continuación se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se reunió, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa sobre (gel de sílice 5 µm 150 x 30,0 mm, fase móvil (gradiente desde 0,2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1,1% de NH₄OH, 89% de DCM, 11% de MeOH)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, dando el producto intermedio (A50) y una segunda fracción. La segunda fracción se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa sobre (gel de sílice 5 µm 150 x 30,0 mm, fase móvil (gradiente desde 0,2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1,1% de NH₄OH, 89% de DCM, 11% de MeOH)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, dando producto intermedio (A51).

a) Preparación de		producto intermedio (A52)
-------------------	---	---------------------------

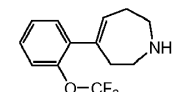
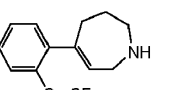
5 Reacción bajo N₂. Se añadió gota a gota bromo[3-(trifluorometoxi)fenil]-magnesio (0,5 M en Et₂O, 4,15 mmol) a una solución del producto intermedio (A24) (0,6 g, 2,77 mmol) en THF (10 ml) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó 3 horas a 5°C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (40 g, heptano/EtOAc desde 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron, dando 250 mg del producto intermedio (A52).

b) Preparación de		producto intermedio (A53)
y		producto intermedio (A54)

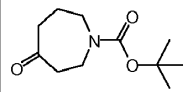
10 Una solución del producto intermedio (A52) (240 mg, 0,639 mmol) en HCl (37% en agua, 10 ml) se agitó durante 30 minutos a reflujo y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y se añadió en porciones K₂CO₃ sólido (hasta pH = 9 - 10), a continuación se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se reunió, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo (136 mg) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm, 25 g) con una mezcla de disolventes de DCM/metanol/acetonitrilo (92/7/1) para proporcionar 86 mg del producto intermedio (A53) y 33 mg del producto intermedio (A54).

a) Preparación de		producto intermedio (A55)
-------------------	--	---------------------------

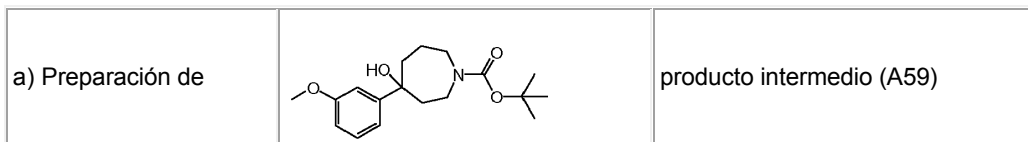
20 Reacción bajo N₂. Se añadió gota a gota bromo[2-(trifluorometoxi)fenil]-magnesio (1 M en Et₂O, 13,7 mmol) a una solución del producto intermedio (A24) (1,95 g, 9,1 mmol) en THF (20 ml) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó 3 horas a 5°C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (40 g, heptano/EtOAc desde 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron, dando 550 mg del producto intermedio (A55).

b) Preparación de		producto intermedio (A56)
y		producto intermedio (A57)

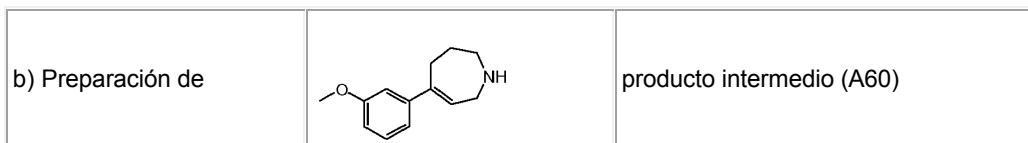
25 Se agitaron a reflujo durante la noche el producto intermedio (A55) (450 mg, 1,2 mmol) y HCl concentrado (1,5 ml) en ácido acético (4,5 ml). Los disolventes se evaporaron. Se añadieron agua y DCM. Se añadió polvo de K₂CO₃ para basificar. La capa orgánica se retiró y se evaporó y el producto en bruto (350 mg) se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa sobre (gel de sílice 5 µm 150 x 30,0 mm, fase móvil (gradiente desde 0,2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1,2% de NH₄OH, 88% de DCM, 12% de MeOH)). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, dando 140 mg del producto intermedio (A56) y 63 mg del producto intermedio (A57).

Preparación de		producto intermedio (A58); también denominado producto intermedio (A1)
----------------	---	--

5 Se añadió hidrocloreto de hexahidro-1-(fenilmetil)-4*H*-acepin-4-ona (56 g, 233 mmol) a Na₂CO₃ (solución acuosa saturada, 1.000 ml) y EtOAc (1000 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo y dicarbonato de *tert*-butilo (66 g, 300 mmol) en EtOAc (800 ml) se hidrogenaron a temperatura ambiente (0,4 MPa) con Pd(OH)₂ (15 g) como un catalizador. Después de la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 3/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 49 g del producto intermedio (A58).

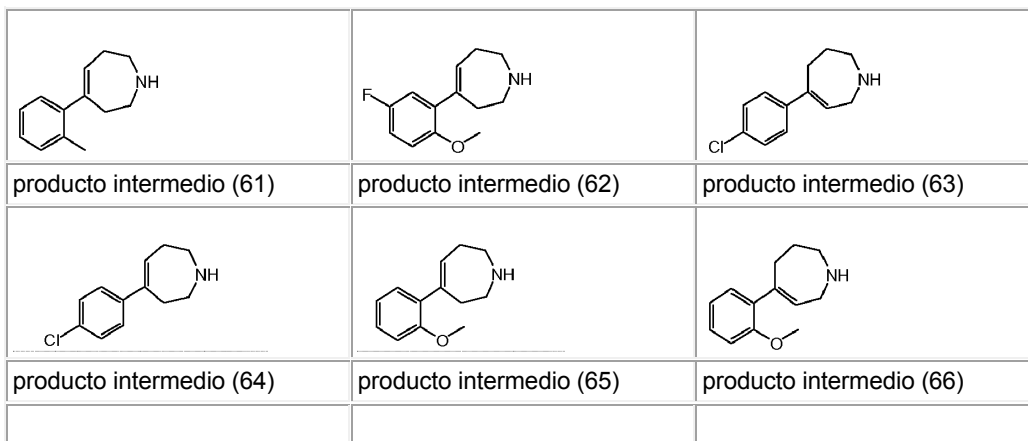


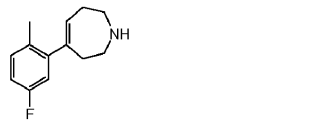
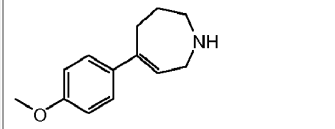
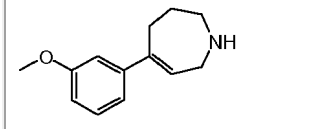
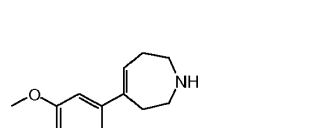
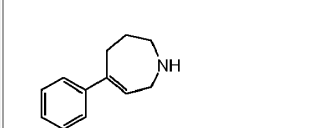
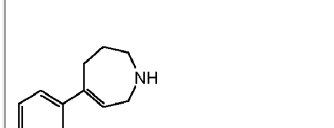
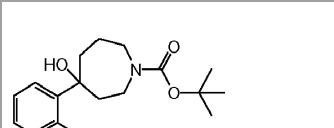
10 Se introdujeron Mg (0,34 g, 14 mmol), unas pocas gotas de una solución de 1-bromo-3-metoxi-benceno (1,1 ml, 9,28 mmol) en THF (5 ml) y yodo (0,01 g) en THF (30 ml) en un matraz de tres bocas anhidro equipado con un suministro de nitrógeno y un condensador de reflujo. La mezcla se calentó suavemente hasta que empezaba la reacción, a continuación el resto de la solución de 1-bromo-3-metoxi-benceno se añadió gota a gota a una velocidad que mantuviera el reflujo. La agitación se continuó hasta que el yodo desapareciera completamente (aproximadamente 1 hora). A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0°C. La solución del producto intermedio (A58) (2,0 g, 9,38 mmol) en THF (10 ml) se añadió a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 10/1). La fracción de producto se recogió y el disolvente se evaporó, dando 2,3 g del producto intermedio (A59).



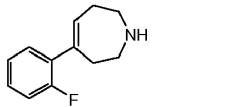
25 Se añadió gota a gota TFA (20 ml) a 0°C a una solución del producto intermedio (A59) (2,0 g, 6,5 mmol) en DCM (30 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró (<35°C). La mezcla se sometió a reparto con salmuera (20 ml), Na₂CO₃ (5 g) y EtOAc (20 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH 30/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,2 g del producto intermedio (A60).

35 Los siguientes compuestos se elaboraron usando el mismo procedimiento que en el ejemplo anterior, con lo que el 1-metoxi-3-metil-benceno se reemplazaba por 1-bromo-2-metil-benceno, 2-bromo-4-fluoro-1-metoxi-benceno, 1-bromo-4-cloro-benceno, 1-bromo-2-metoxi-benceno, 2-bromo-4-fluoro-1-metil-benceno, 1-bromo-4-metoxi-benceno, 1-bromo-3-metoxi-benceno, 1-bromo-3-cloro-benceno o 1-bromo-2-cloro-benceno, respectivamente.





		
producto intermedio (67)	producto intermedio (68)	producto intermedio (69)
		
producto intermedio (70)	producto intermedio (71)	producto intermedio (72)
a) Preparación de		producto intermedio (73)

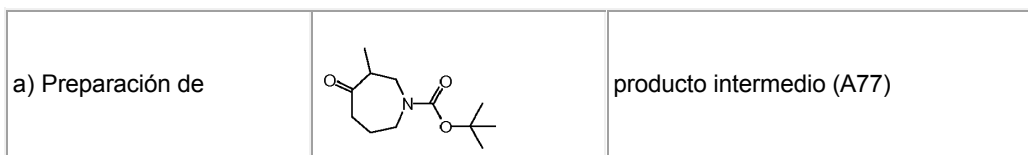
Una solución de 1-bromo-2-fluoro-benceno (1,48 g, 8,5 mmol) en THF anhidro (50 ml) se agitó bajo nitrógeno a -78°C durante 30 minutos y a continuación se añadió gota a gota a -78°C n-butil-litio (2,5 M en hexano, 3,5 ml, 10,1 mmol) a lo largo de 5 a 10 minutos y la mezcla formada se agitó durante 30 minutos. A continuación, el producto intermedio (A58) (1,5 g, 101 mmol) en THF (10 ml) se añadió a través de una jeringa. Después de la adición, el baño de enfriamiento se retiró. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se desactivó con IN HCl (200 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 10/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 1,54 g del producto intermedio (A73).

b) Preparación de		producto intermedio (A74)
-------------------	---	---------------------------

Se añadió gota a gota TFA (15 ml) a 0°C a una solución del producto intermedio (A73) (1 g, 3,2 mmol) en DCM (20 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró (<35°C). La mezcla se sometió a reparto con salmuera (5 ml), Na₂CO₃ (5 g) y EtOAc (50 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 30/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,6 g del producto intermedio (A74).

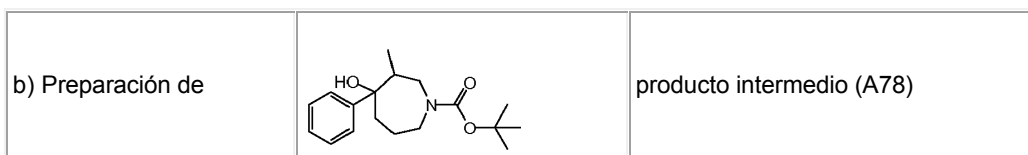
Los siguientes compuestos se elaboraron usando el mismo procedimiento que en el ejemplo anterior, con lo que el 1-bromo-2-fluoro-benceno se reemplazó por 2-bromo-1-fluoro-3-metoxibenceno o 2-bromo-1,4-dimetil-benceno, respectivamente.

	
producto intermedio (75)	producto intermedio (76)



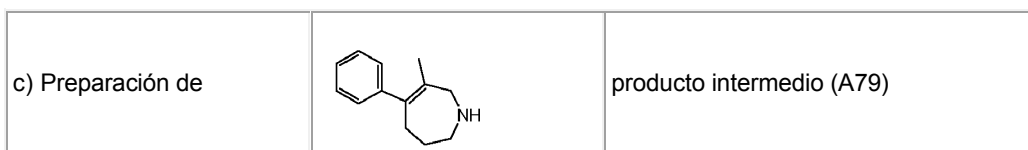
5 Se añadió LDA (23 ml, 46 mmol) a -78°C a una solución del producto intermedio (A58) (5 g, 23 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a -50°C . se añadió yodometano (6,5 g, 46 mmol) a la mezcla y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con 100 ml de salmuera. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 9/1). La fracción de producto se recogió y el disolvente se evaporó, dando 3 g del producto intermedio (A77).

10



15 Se añadió bromofenil-magnesio (3 M, 3,7 ml, 11,2 mmol) a 0°C a una solución del producto intermedio (A77) (1,7 g, 7,5 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con 50 ml de salmuera. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 1/1). La fracción de producto se recogió y el disolvente se evaporó, dando 0,5 g del producto intermedio (A78).

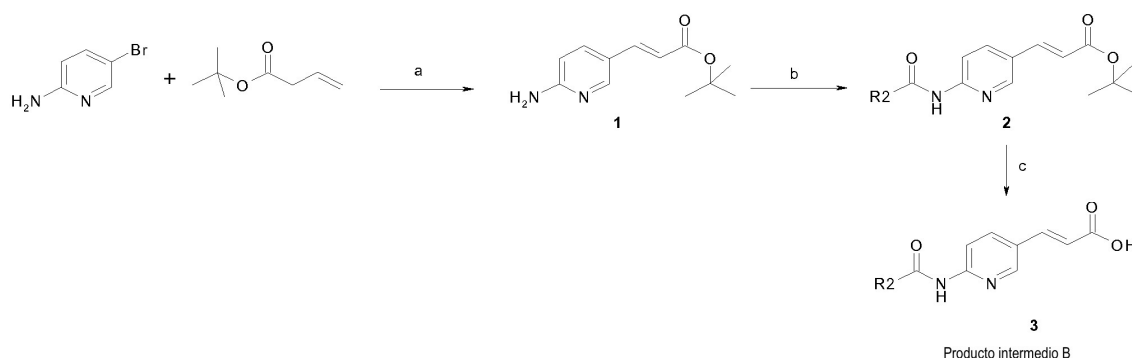
15



20 Una mezcla del producto intermedio (A78) (0,5 g, 1,64 mmol) en HCl (10 ml, 6 mol/l en agua) se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió con 20 ml de agua. La solución formada se basificó hasta pH 10 con K_2CO_3 . La solución resultante se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron, dando 0,3 g del producto intermedio (A79).

20

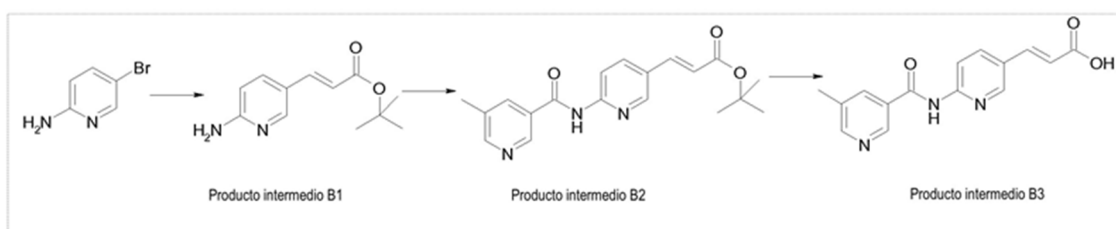
Ejemplo B - Preparación del producto intermedio B



25

a) DIPEA, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, tri-*O*-tolilfosfina, DMF, ACN, μW 180°C ; b) HATU, DIPEA, DMF, 70°C ; c) TFA, HCl en dioxano, DCM, TA

Preparación del producto intermedio (B3)



Preparación del producto intermedio B1

5 Una solución de 2-amino-5-bromopiridina (4 g, 23,12 mmol), acrilato de terc-butilo (13,42 ml, 92,48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,64 ml, 46,24 mmol) en DMF (60 ml) y ACN (20 ml) se agitó y se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. Se añadieron acetato de paladio (0,52 g, 2,32 mmol) y tri-*O*-tolilfosfina (1,41 g, 4,63 mmol) y la solución se calentó a 180°C usando un sistema de microondas de cavidades multimodal CEM® MARS con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco corto de celite® y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH 20-45 μm , 450 g, eluyente: 0,1% de NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH). Rendimiento: Producto intermedio B1 un polvo amarillo claro 3,55 g (70%)

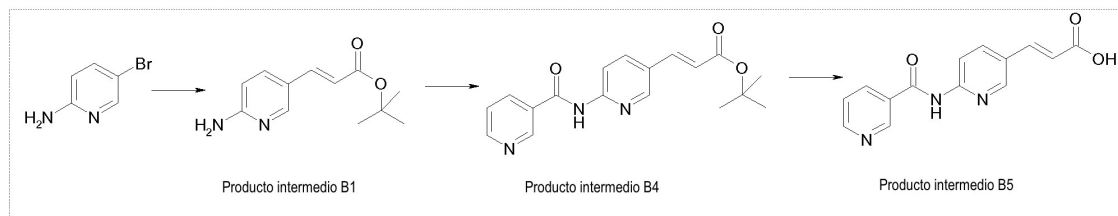
Preparación del producto intermedio B2

15 Una solución del producto intermedio B1 (0,8 g, 3,63 mmol), ácido 5-metilnicotínico (0,9 g, 6,54 mmol), *O*-(7-hexafluorofosfato de azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio CAS [148893-10-1] (2,49 g, 6,54 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,99 mmol) en DMF seca (16 ml) se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó en EtOH para obtener un polvo beis claro, Rendimiento: (50140532-AAA) 0,86 g (70%).

20 Preparación del producto intermedio B3

25 Se añadió ácido trifluoroacético (4,9 ml, 63,35 mmol) a una solución del producto intermedio B2 (0,86 g, 2,53 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró bajo presión reducida y a continuación se trituroó con Et_2O , se separó por filtración y se secó bajo vacío. A continuación, el residuo se trituroó durante la noche en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (8,2 ml, 32,94 mmol), el sólido se separó por filtración, se lavó con Et_2O y se secó bajo vacío (70°C). Rendimiento: Producto intermedio B3 polvo blanco, 0,878 g, (99%).

Preparación del producto intermedio B5



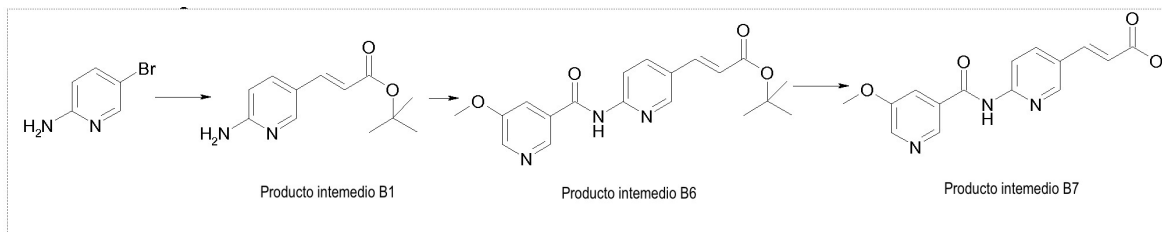
Preparación del producto intermedio B4

30 El compuesto Producto intermedio B4 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio B2, partiendo del Producto intermedio B1 y ácido nicotínico CAS [59-67-6]. Rendimiento: 0,35 g, 29%.

Preparación del producto intermedio B5

El compuesto Producto intermedio B5 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio B3, partiendo del Producto intermedio B4. Rendimiento: 0,99 g, 99%.

Preparación del producto intermedio B7

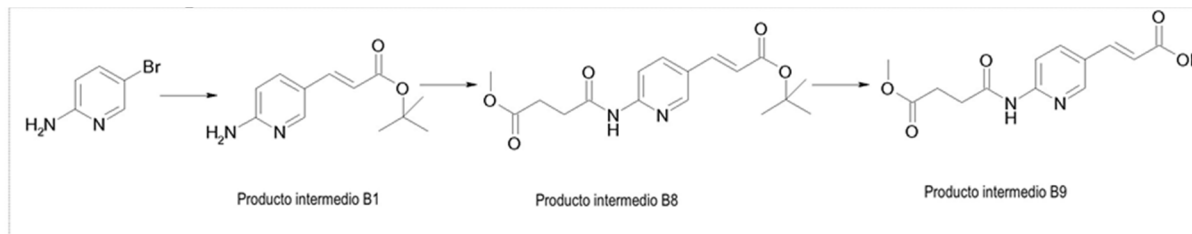


- 5 Preparación del producto intermedio B6
- El compuesto Producto intermedio B6 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio B2, partiendo del Producto intermedio B1 y ácido 5-metoxinicotínico CAS [1044919-31-4]. Rendimiento: 0,74 g, 92%.

Preparación del producto intermedio B7

- 10 El compuesto Producto intermedio B7 se preparó según los procedimientos para preparar el Producto intermedio B3, partiendo del Producto intermedio B6. Rendimiento: 0,75 g, 97%.

Preparación del producto intermedio B9



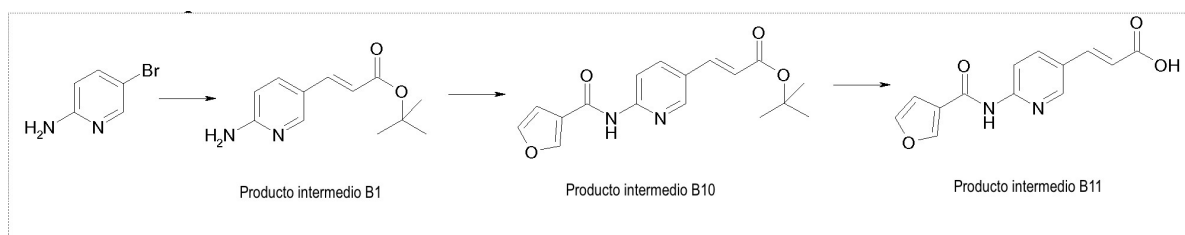
Preparación del producto intermedio B8

- 15 El compuesto Producto intermedio B8 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio B2, partiendo del Producto intermedio B1 y succinato de monometilo CAS [3878-55-5]. Rendimiento: 0,76 g, 65%.

Preparación del producto intermedio B9

El compuesto Producto intermedio B9 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio B3, partiendo del Producto intermedio B8. Rendimiento: 0,40 g, 99%.

- 20 Preparación del producto intermedio B11



Preparación del producto intermedio B10

El compuesto Producto intermedio B10 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio B2, partiendo del Producto intermedio B1 y ácido 3-furoico CAS [488-93-7]. Rendimiento: 0,35 g, 49%.

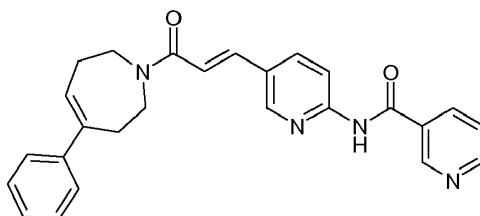
Preparación del producto intermedio B11

- 5 El compuesto Producto intermedio B11 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio B3, partiendo del Producto intermedio B10. Rendimiento: 0,38 g, 91 %.

Ejemplo C (Compuestos finales)

Síntesis de compuestos finales (Compuesto C)

Preparación del Compuesto C1



10

El compuesto Compuesto C1 se preparó a partir de 2,3,6,7-tetrahidro-4-fenil-1H-acepina CAS [324784-75-95-4] (Producto intermedio A3) y el Producto intermedio B5. Se agitaron (p. ej. durante la noche) a temperatura ambiente aproximadamente un equivalente molar 1:1 de la acepina y el Producto intermedio B5, 1-hidroxibenzotriazol (aproximadamente 1,2 equivalentes molares, en comparación con Producto intermedio B5), un agente de acoplamiento tal como hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (p. ej. aproximadamente 1,2 equivalentes molares, en comparación con el Producto intermedio B5), una base (p. ej. trietilamina, p. ej. aproximadamente 3 equivalentes molares en comparación con el Producto intermedio B5) y un disolvente (p. ej. diclorometano, THF o similares o mezclas de los mismos). La mezcla se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Si es posible, el residuo se puede cristalizar (p. ej. en etanol u otro disolvente adecuado), separar por filtración y secar a vacío, opcionalmente a temperatura elevada.

15

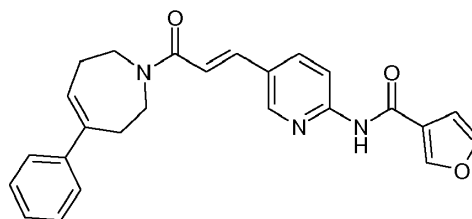
20

Rendimiento: Compuesto C1 como un polvo blanco 0,027 g, (21%). p.f. 186°C.

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11,27 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 4,41$ Hz, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,36 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 8,28 - 8,33 (m, 1H), 8,22 - 8,27 (m, 1H), 7,51 - 7,59 (m, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 5H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 5,97 - 6,07 (m, 1H), 3,67 - 3,98 (m, 4H), 2,72 - 2,83 (m, 2H), 2,51 - 2,60 (m, 2H).

25

Preparación del Compuesto C2



30

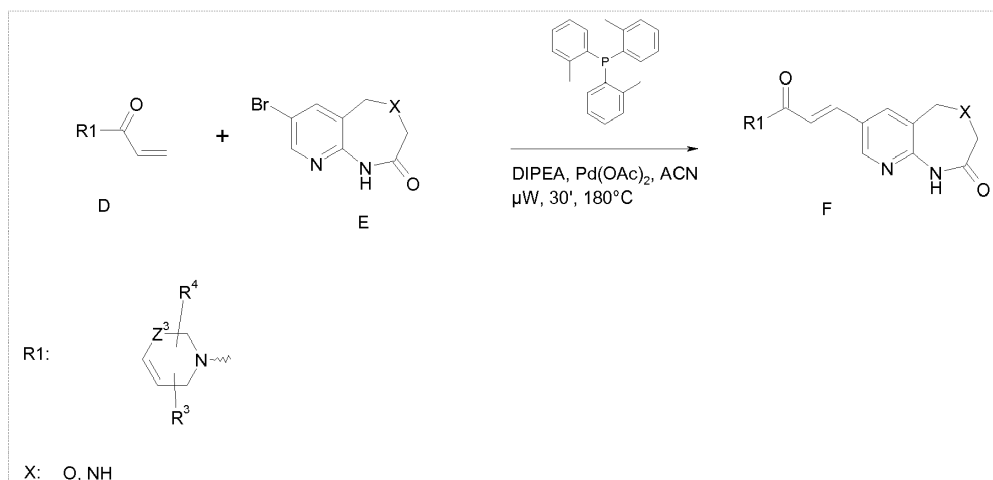
El compuesto Compuesto C2 se preparó del mismo modo que el Compuesto C1, partiendo de 2,3,6,7-tetrahidro-4-fenil-1H-acepina CAS [324784-75-95-4] (Producto intermedio A3) y el Producto intermedio B 11. Rendimiento: Compuesto C2 como un polvo blanco 0,024 g, (6%). p.f. 156°C.

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,82 (s, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 - 8,30 (m, 1H), 8,18 - 8,24 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 15,45$ Hz, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 5H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,07-6,00 (m, 1H), 3,66 - 3,97 (m, 4H), 2,74 - 2,83 (m, 2H), 2,54 (m, 2H).

35

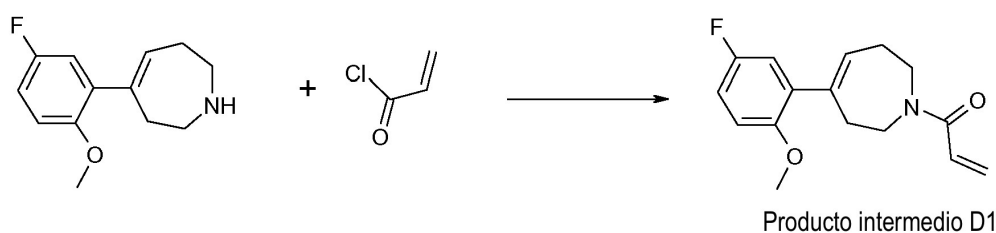
Síntesis de compuestos finales en los que R^x representa el anillo (ii):

Síntesis de Compuestos finales F



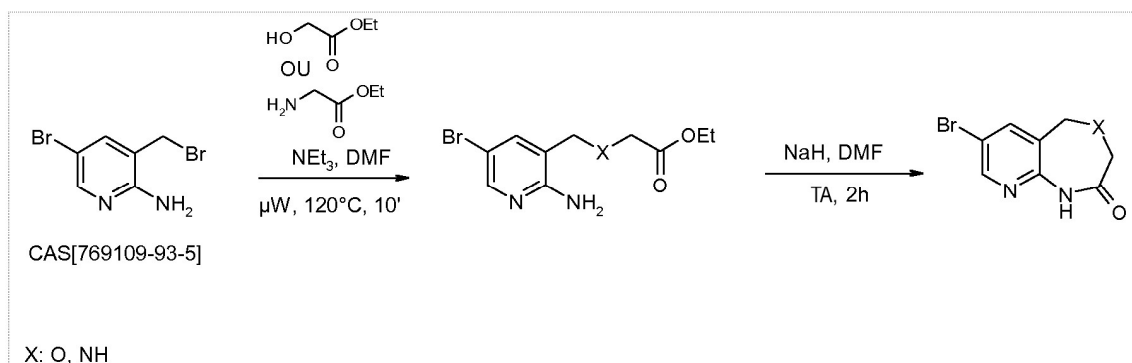
Preparación del producto intermedio D

Preparación del producto intermedio D1

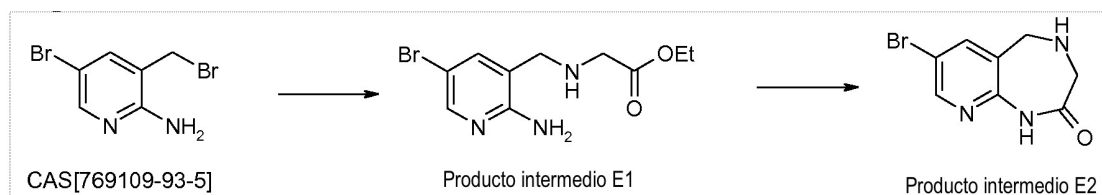


5 El compuesto Producto intermedio D1 se preparó a partir de 2,3,6,7-tetrahidro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-acepina (que se preparó según los procedimientos descritos en la presente; véase, por ejemplo, la Preparación de los productos intermedios A anterior) con lo que una solución de cloruro de acrilóilo (p. ej. al menos un equivalente, tal como aproximadamente 1,2 equivalentes) en disolvente (p. ej. DCM) se añadió gota a gota a la materia prima (2,3,6,7-tetrahidro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-acepina; 1 equiv) y una base (p. ej. trietilamina, al menos 1 equiv. tal como aproximadamente 1,2 equiv.) en un disolvente (p. ej. DCM), mezcla que se puede agitar a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se puede tratar (p. ej. al añadir agua y DCM, separar la capa orgánica, lavar con agua, secar con $MgSO_4$ y evaporar hasta sequedad) y el producto se puede aislar según procedimientos estándar (p. ej. cromatografía). Rendimiento: 0,27 g, 65 %.

15 Preparación del producto intermedio E



Preparación del producto intermedio E2



Preparación del producto intermedio E1

5 Una mezcla de hidrocloruro de éster metílico de glicina (4,93 g, 39,3 mmol), 2-amino-5-bromo-3-bromoetilpiridina (10 g, 19,7 mmol) y trietilamina (13,7 ml, 98,3 mmol) en DMF (100 ml), en un tubo cerrado herméticamente, se calentó a 120°C usando un microondas monomodal (Biotage® Initiator EXP 60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 10 min. Se añadieron CH₂Cl₂ y el mínimo de agua, la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo (6 g) se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (120 g, 15-40 µm, fase móvil 100% de CH₂Cl₂). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para suministrar 3 g del producto intermedio E1.

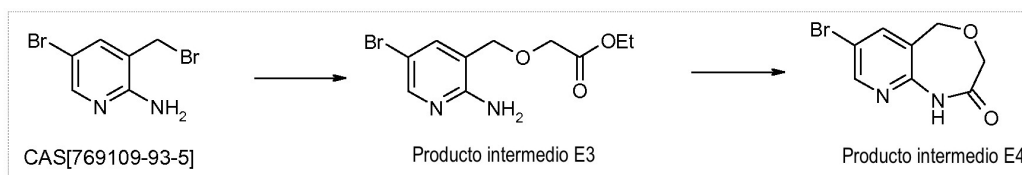
10

Preparación del producto intermedio E2

Bajo flujo de N₂, se añadió en porciones NaH (0,8 g, 20,1 mmol) a una solución del producto intermedio E1 (4,6 g, 16,8 mmol) en DMF (50 ml) a 5°C y a continuación la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y el mínimo de agua, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó en EtOH, el precipitado se separó por filtración y se secó bajo vacío para proporcionar 1,5 g (37%) del Producto intermedio E2.

15

Preparación del producto intermedio E4



20 Preparación del producto intermedio E3

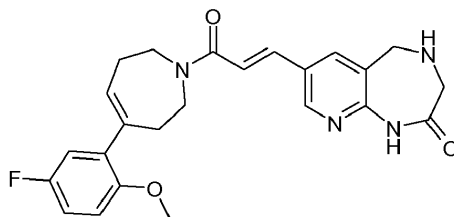
El Producto intermedio E3 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio E1, partiendo de 2-amino-5-bromo-3-bromoetilpiridina y glicolato de etilo. Rendimiento: 1,2 g, 22%.

Preparación del producto intermedio E4

25 El Producto intermedio E4 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio E2, partiendo del Compuesto 4. Rendimiento: 1,2 g, 27%.

Síntesis del Compuesto final F

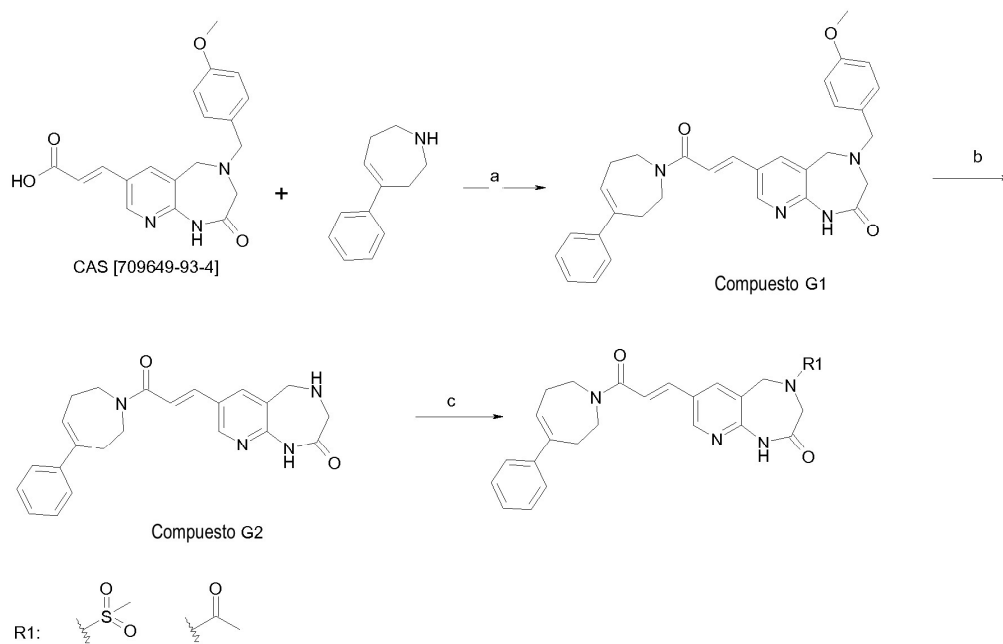
Preparación del Compuesto F1



El compuesto Compuesto F1 se preparó del mismo modo que el descrito anteriormente en la presente, partiendo del Producto intermedio E2 y el Producto intermedio D1. El Producto intermedio D1 (1,5 equiv.) y el Producto intermedio E2 (1 equiv.) en un disolvente apropiado (p. ej. acetonitrilo y DMF, o similares) se agitan y se desgasifican con N₂ durante 10 minutos. Se añaden acetato de paladio (cat.) y tri-O-tolilfosfina en un tubo cerrado herméticamente. La solución se calienta a 180°C usando un microondas monomodal (Biotage® Initiator EXP 60) con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 30 min. La mezcla de reacción se trata y el producto deseado se aísla (p. ej. mediante cromatografía). Rendimiento: Compuesto F1 0,170 g, (32%). p.f. 192°C.

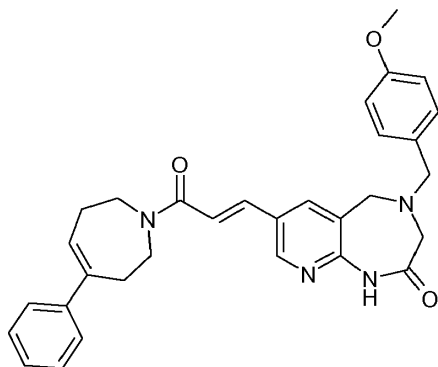
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,85 - 7,07 (m, 3H), 5,73 - 5,80 (m, 1H), 3,60 - 3,98 (m, 11H), 2,97 (s a, 1H), 2,59 (s a, 2H), 2,44 (s a, 2H).

Ejemplo G



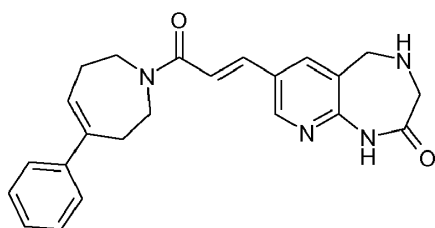
a) HOBt, EDCI, NEt₃, DCM, THF, TA, 1 8 h; b) cloroformiato de cloroetilo, DCE, MeOH, 50°C, 1 h; c) NaH, DMF, TA, 3 h.

Preparación del Compuesto G1



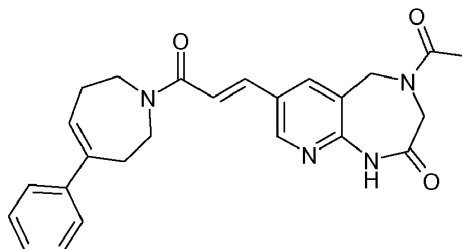
5 Una mezcla de CAS [709649-93-4] (3,37 g, 5,80 mmol), CAS [324784-95-4] (1,21 g, 6,96 mmol; el Producto intermedio A3), N'(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (1,33 g, 6,96 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,94 g, 6,96 mmol) y trietilamina (1,93 ml, 13,9 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) y THF (70 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y CH₂Cl₂, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo (3,13 g) se recogió en EtOH, se separó por filtración y se secó (vacío, 60°C) para proporcionar 2,56 g (87%) del Compuesto G1.

Preparación de Compuesto G2



10 Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,064 ml, 0,59 mmol) a una solución del Compuesto G1 (250 mg, 0,49 mmol) en MeOH (5 ml) y a continuación la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad. A continuación, se añadió dicloroetano (5 ml) al precipitado resultante y la mezcla se agitó hasta 50°C durante 1 hora. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad. A continuación, el precipitado restante se recogió con K₂CO₃ (10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,3 g) se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (15-40 μm 10 g, gradiente de la fase móvil desde 100% de CH₂Cl₂ has 96% de CH₂Cl₂, 4% de CH₃OH, 0,1% de NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (0,080 g) se cristalizó en EtOH, el precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar 0,050 g (26%) de 448162946-AAA (Compuesto G2).
20 p.f. 216°C.

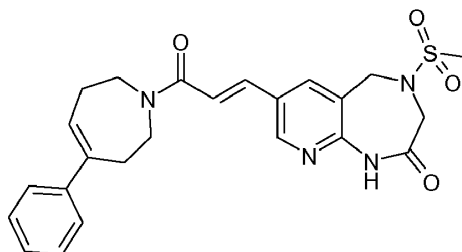
Preparación del Compuesto G3



25 Se añadió cloruro de acetilo (14,6 μl, 0,21 mmol) a una solución del Compuesto G2 (50 mg, 0,13 mmol) en trietilamina (21,5 μl, 0,15 mmol) y CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y CH₂Cl₂, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 0,053 g del Compuesto G3.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s a, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 6H), 5,99 - 6,05 (m, 1H), 4,71 (s a, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,76 - 3,92 (m, 4H), 2,77 - 2,84 (m, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Preparación del Compuesto G4



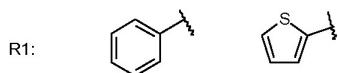
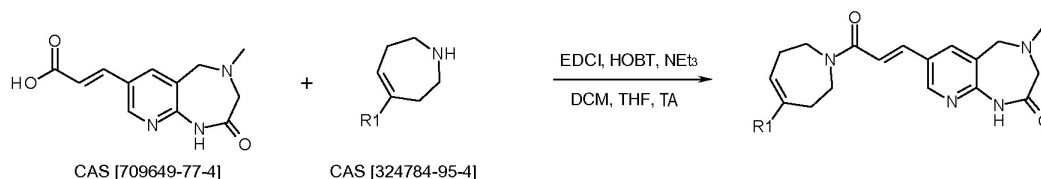
5

El compuesto Compuesto G4 se preparó del mismo modo que el compuesto Compuesto G3, partiendo del Compuesto G2 y cloruro de metanosulfonilo. Rendimiento: 0,030 g, (50%).

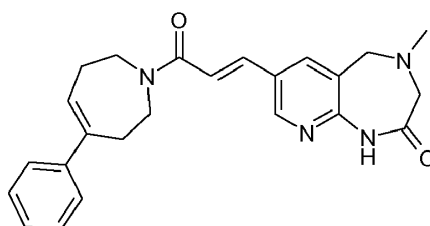
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 16$ Hz 1H), 7,19 - 7,37 (m, 6H), 6,02 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,72 - 3,96 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,54 (m, 2H).

10

Ejemplo H



Preparación del Compuesto H1

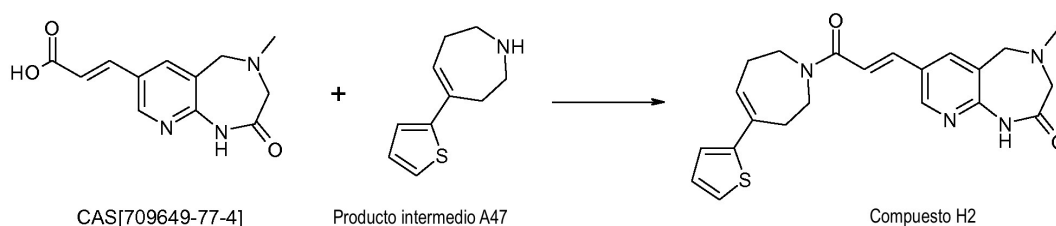


15 Una mezcla de CAS [709649-77-4] (2,2 g, 4,57 mmol), CAS [324784-95-4] (0,95 g, 5,48 mmol; el Producto intermedio A3), N'(etilcarbonimidiloil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (1,05 g, 5,48 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,74 g, 5,48 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,9 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) y THF (40 ml) se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y CH_2Cl_2 , la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad. El residuo (3,13 g) se recogió en EtOH, se separó por filtración y se secó (vacío, 60°C) para proporcionar 1,42 g (77%) del Compuesto H1. p.f. 201°C .

20

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 6H), 5,99 - 6,07 (m, 1H), 3,67 - 3,96 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 2,74 - 2,82 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

Preparación de Compuesto H2

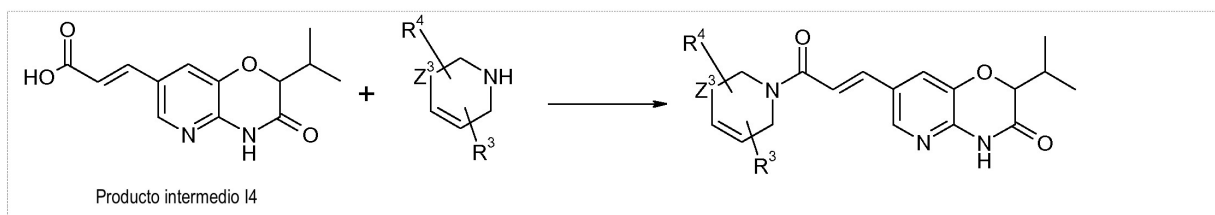


5 El compuesto Compuesto H2 se preparó del mismo modo que el compuesto Compuesto H1, partiendo de CAS [709649-77-4] y el Producto intermedio A47 (que se preparó según los procedimientos descritos en la presente; véase la Preparación del producto intermedio A). Rendimiento: Compuesto H2, 0,06 g (7,5%).

Ejemplo I

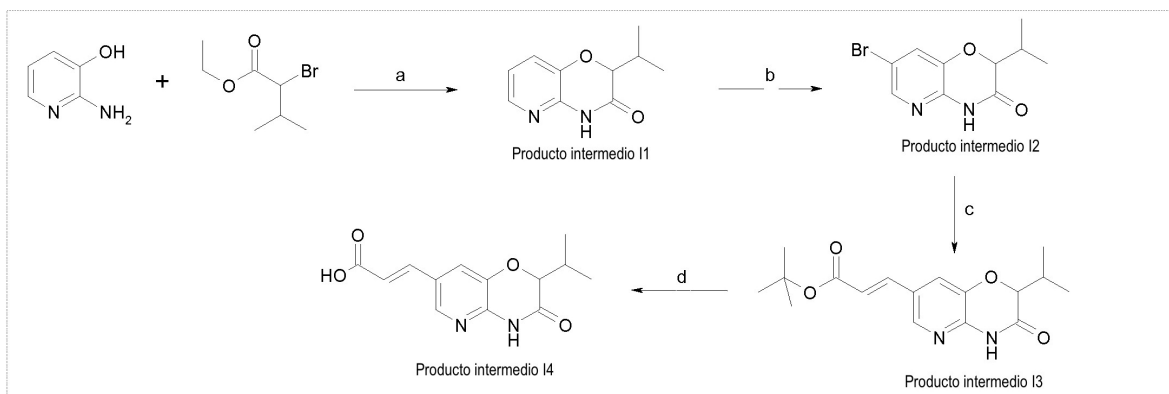
Producto intermedios I

Preparación de Compuestos finales a partir del Producto intermedio I (p. ej. I4)



10

Preparación del producto intermedio I4



a) NaH, DMF, 80°C ; b) Br₂, DMF, TA ; c) DIPEA, Pd(OAc)₂, tri-O-tolilfosfina, DMF, ACN, μW, 180°C; d) TFA, HCl en dioxano, DCM, TA

15 Preparación del producto intermedio I1

20 Se añadió gota a gota una solución de 2-amino-3-hidroxipiridina (3 g, 27,24 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente a lo largo de un período de 10 minutos a una suspensión de NaH (0,77 g, 19,23 mmol) en DMF (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió gota a gota a la mezcla 2-bromo-isovalerato de etilo CAS [609-12-1] (2,63 ml, 16,03 mmol) a lo largo de un período de 20 minutos, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió agua fría y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (80 g, gradiente de la fase móvil heptano/EtOAc desde 85/15 hasta 70/30). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se retiró. Rendimiento: Producto intermedio I1 como un polvo blanco, 1,14 g, (37%).

Preparación del producto intermedio I2

Se añadió gota a gota bromo (0,23 ml, 4,57 mmol) a una solución del producto intermedio I1 (1,14 g, 3,26 mmol) en DMF (24 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua bajo agitación vigorosa. Se añadió EtOAc, la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó. El residuo se cristalizó en EtOH y se secó. Rendimiento: Producto intermedio I2, 0,66 g, (75%).

Preparación del producto intermedio I3

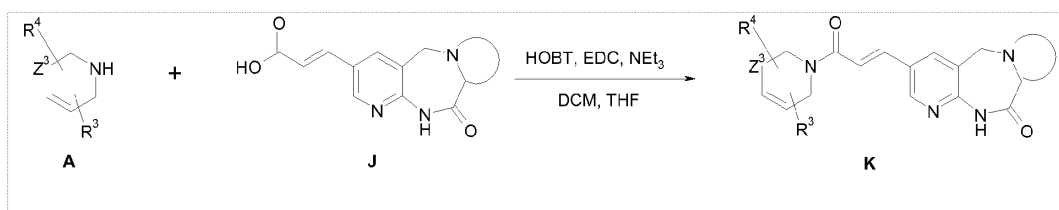
El compuesto Producto intermedio I3 se preparó según los procedimientos para preparar el Producto intermedio B1 (descrito anteriormente en la presente), partiendo del Producto intermedio I2 y acrilato de terc-butilo. Rendimiento: un polvo blanco 0,31 g (40%).

Preparación del producto intermedio I4

El compuesto Producto intermedio I4 se preparó según los procedimientos para preparar el Producto intermedio B3 (según se describe anteriormente en la presente), partiendo del Producto intermedio I3. Rendimiento: un polvo blanco 0,29 g (89%).

15 Síntesis de compuestos finales en los que R^x representa el anillo (iii):

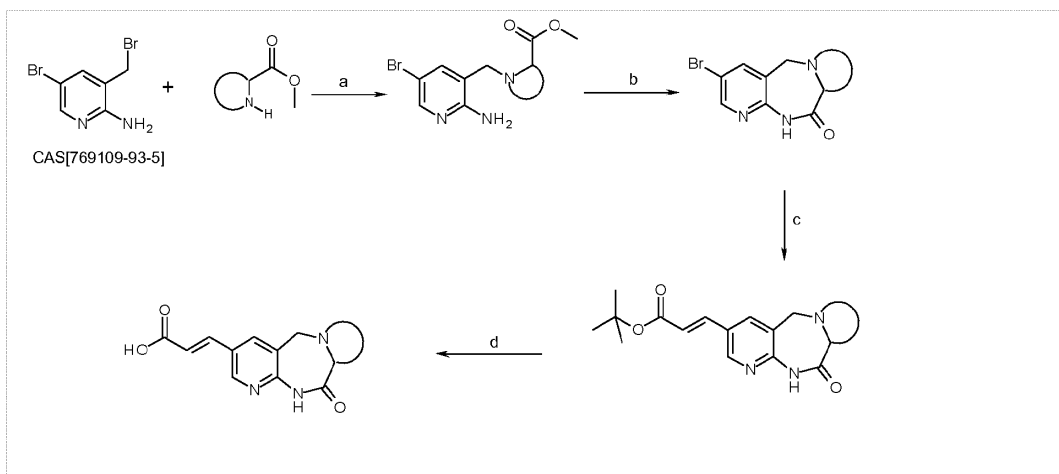
Ejemplos intermedios J y Ejemplos finales K



Preparación del producto intermedio A

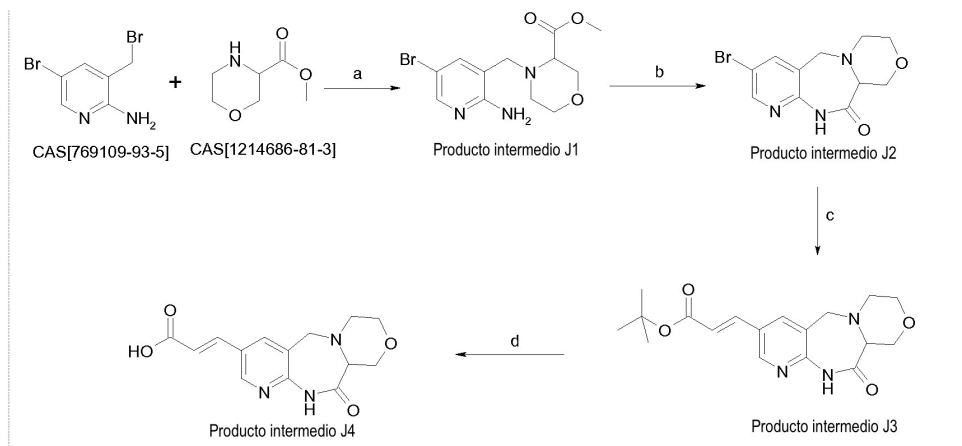
Estos se preparan/prepararon según se describe anteriormente en la presente.

20 Preparación del producto intermedio J



a) Et₃N, DMF, μ W; b) NaH, DMF, TA; c) DIPEA, Pd(OAc)₂, tri-O-tolilfosfina, DMF, ACN, μ W; d) TFA, HCl, DCM, TA

Preparación del producto intermedio J4



Preparación del producto intermedio J1

5 Una solución de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina (15,2 g, 30,3 mmol), éster metílico de ácido 3-morfolinocarboxílico (5,5 g, 30,3 mmol) y trietilamina (21 ml, 151 mmol) en DMF (150 ml) y la solución se calentó a 120°C usando un sistema de microondas de cavidades multimodal CEM® MARS con una salida de potencia que varía (50%) de 0 a 400 W durante 10 min en un recipiente cerrado. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, Rendimiento: Producto intermedio J1 11,2 g (cuantitativo).

10 Preparación del producto intermedio J2

15 Se añadió en porciones NaH a una solución del producto intermedio J1 (13,3 g, 40,3 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente y a continuación la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadieron agua y EtOAc, el precipitado se separó por filtración. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo y el precipitado se reunieron y se cristalizaron en EtOH. Rendimiento: Producto intermedio J2 5 g (42%).

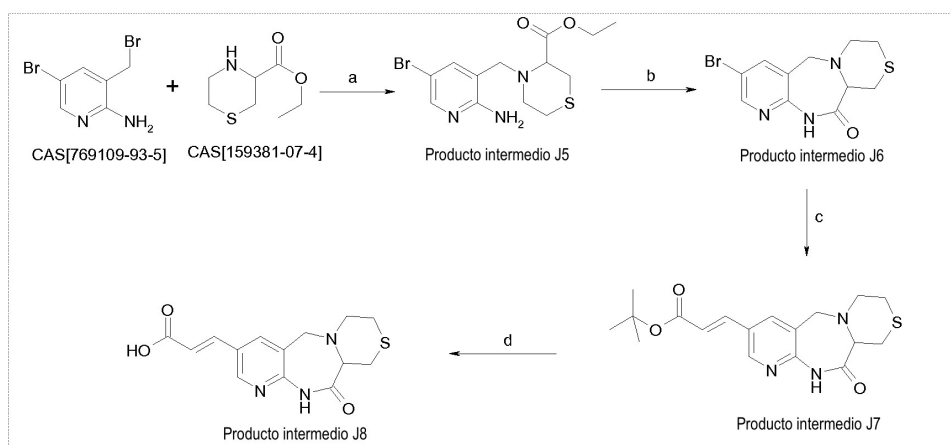
Preparación del producto intermedio J3

20 Una solución del producto intermedio J2 (4 g, 13,42 mmol), acrilato de terc-butilo (7,8 ml, 53,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,4 ml, 26,83 mmol) en DMF (30 ml) y ACN (80 ml) se agitó y se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadieron acetato de paladio (0,3 g, 1,34 mmol) y tri-*O*-tolilfosfina (0,82 g, 2,68 mmol) y la solución se calentó a 180°C usando un sistema de microondas de cavidades multimodal CEM® MARS con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco corto de celite® y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en EtOH, se filtró y se secó bajo vacío, Rendimiento: Producto intermedio J3 3,1 g (67%)

25 Preparación del producto intermedio J4

30 Se añadió ácido trifluoroacético (17,5 ml, 227,25 mmol) a una solución del producto intermedio J3 (3,1 g, 8,97 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró bajo presión reducida y a continuación se trituró con Et₂O, se separó por filtración y se secó bajo vacío. Rendimiento: Producto intermedio J4 3,6 g (99%).

Preparación del producto intermedio J8



Preparación del producto intermedio J5

- 5 El Producto intermedio J5 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J1, partiendo de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina CAS [769109-93-5] e hidrocloreto de tiomorfolino-3-carboxilato de etilo [159381-07-4]. Rendimiento: 2 g, cuantitativo.

Preparación del producto intermedio J6

El Compuesto Producto intermedio J6 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J2, partiendo del Producto intermedio J5. Rendimiento: 0,65 g, 46%.

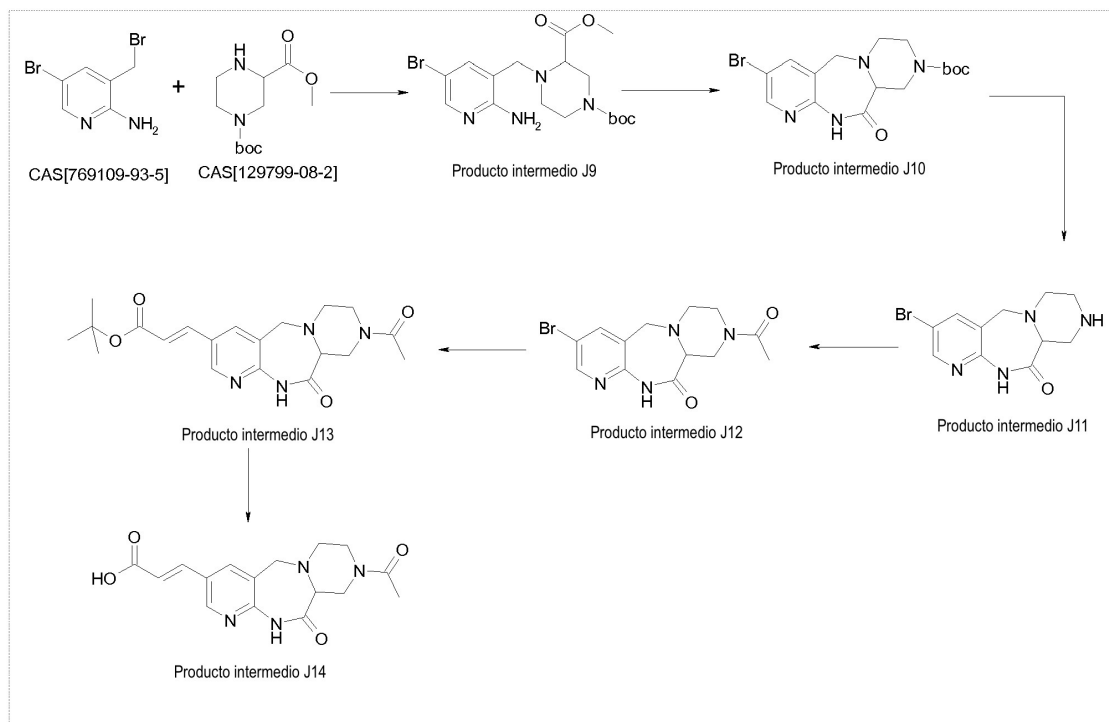
10 Preparación del producto intermedio J7

El Compuesto Producto intermedio J7 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J3, partiendo del Producto intermedio J6. Rendimiento: 0,57 g, 76%.

Preparación del producto intermedio J8

- 15 El Compuesto Producto intermedio J8 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J4, partiendo del Producto intermedio J7. Rendimiento: 0,66 g, 99%.

Preparación del producto intermedio J14



Preparación del producto intermedio J9

- 5 El Producto intermedio J9 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J1, partiendo de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina CAS [769109-93-5] y éster 1-(1,1-dimetiletil)-3-metílico de ácido 1,3-piperacinoicarboxílico [129799-08-2]. Rendimiento: como goma parda 36 g, cuantitativo.

Preparación del producto intermedio J10

El Producto intermedio J10 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J2, partiendo del Producto intermedio J9. Rendimiento: Producto intermedio J10 como polvo blanco 13,8 g, 60%.

10 Preparación del producto intermedio J11

- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (15,5 ml, 201 mmol) a una suspensión del Producto intermedio J10 (8,00 g, 20,1 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Rendimiento: Producto intermedio J11 como un sólido amarillo 6 g, 100%.

Preparación del producto intermedio J12

- 20 Se añadió cloruro de acetilo (1,86 ml, 26,0 mmol) a una solución del producto intermedio J11 (5,95 g, 20,0 mmol) y trietilamina (3,91 ml, 28,0 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml) y se lavó con agua (250 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró en etanol (30 ml) y se secó a vacío. Rendimiento: Producto intermedio J12 como un sólido blanco 1,41 g, 21%.

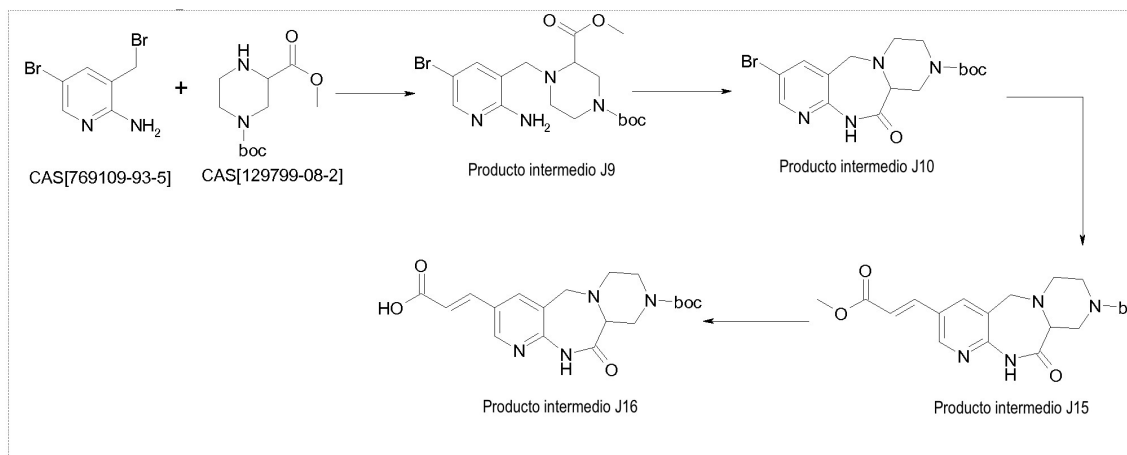
Preparación del producto intermedio J13

- 25 El Producto intermedio J13 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J3, partiendo del Producto intermedio J12. Rendimiento: Producto intermedio J13 como una espuma naranja 1,38 g, 86%.

Preparación del producto intermedio J14

El Producto intermedio J14 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J4, partiendo del Producto intermedio J13. Rendimiento: Producto intermedio J14 como un producto blanco 1 g, 94%.

Preparación del producto intermedio J16



5

Preparación del producto intermedio J15

El Producto intermedio J10 (4,30 g, 10,8 mmol) se suspendió en una mezcla de DMF (20 ml) y acetonitrilo (60 ml). Se añadieron acrilato de metilo (2,92 ml, 32,5 mmol), diisopropilamina (3,96 ml, 22,7 mmol), y tri-*o*-tolilfosfina (0,659 g, 2,16 mmol). La mezcla resultante se purgó con argón y se añadió acetato de paladio (0,243 g, 1,08 mmol). La mezcla se purgó con argón de nuevo y se agitó bajo reflujo (baño de aceite 110°C) durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (300 ml) y a continuación con salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo (6,15 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de la fase móvil acetato de etilo/metanol 100/0 a 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró en etanol (30 ml) y se secó a vacío (40°C, 1 h). Rendimiento: Producto intermedio J15 como un sólido blanco 3,37 g, (77%).

10

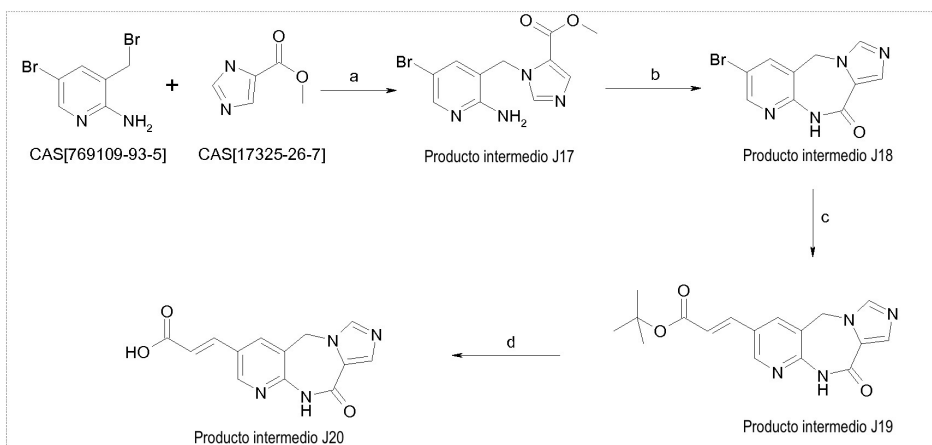
15

Preparación del producto intermedio J16

Se añadieron hidróxido sódico (0,670 g, 16,7 mmol) y agua (8 ml) a una solución del producto intermedio J15 (3,37 g, 8,38 mmol) en THF (32 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (30 ml) y se añadió HCl conc. (~1,4 ml) hasta pH~5-6. El precipitado se separó por filtración sobre una frita de vidrio, se lavó con agua (15 ml) y se secó a vacío. Rendimiento: como un sólido blanco 2,45 g, (75%).

20

Preparación del producto intermedio J20



Producto intermedio J17

5 El Producto intermedio J17 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J1, partiendo de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina CAS [769109-93-5] y éster metílico de ácido 1H-imidazol-5-carboxílico [17325-26-7]. Rendimiento: 1,42 g, 11%.

Producto intermedio J18

El Producto intermedio J18 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J2, partiendo del Producto intermedio J17. Rendimiento: 0,54 g, 49%.

10 Producto intermedio J19

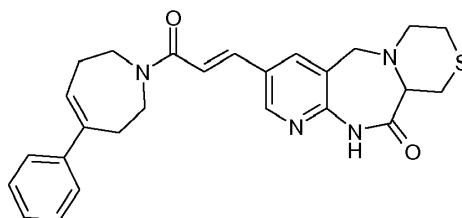
El Producto intermedio J19 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J3, partiendo del Producto intermedio J18. Rendimiento: 0,17 g, 29%.

Producto intermedio J20

15 El Producto intermedio J20 se preparó del mismo modo que el Producto intermedio J4, partiendo del Producto intermedio J19. Rendimiento: 0,23 g, 66%.

Síntesis de Compuestos finales K

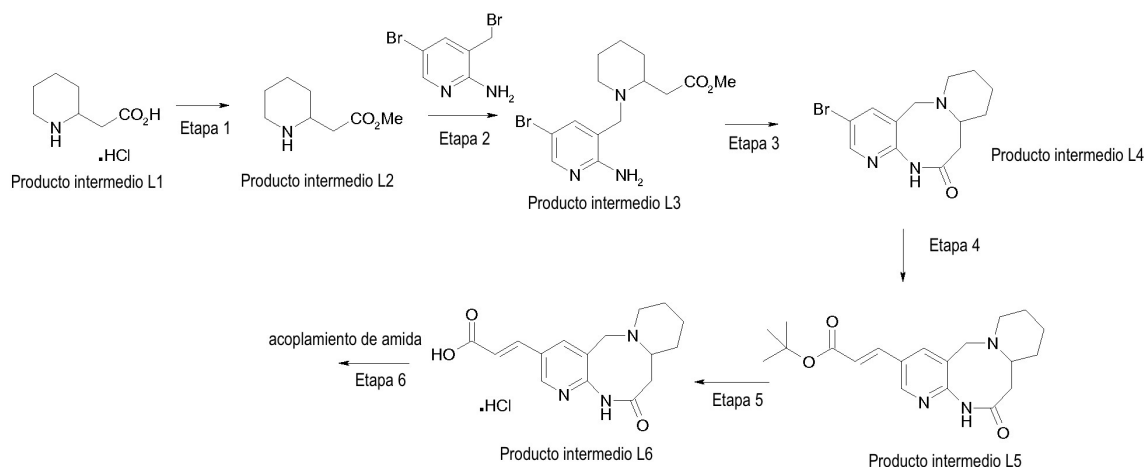
Preparación del Compuesto K1



20 El compuesto Compuesto K1 se preparó partiendo de 2,3,6,7-tetrahidro-4-fenil-1H-acepina CAS [324784-75-95-4] (Producto intermedio A3) y el Producto intermedio J8. Rendimiento: Compuesto K1, 0,160 g, (66%). p.f. 224°C.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s a, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H), 8,12 - 8,19 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 5H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 5,99 - 6,06 (m, 1H), 3,58 - 4,00 (m, 6H), 2,51 - 3,18 (m, 11H).

Ejemplo L - Preparación de compuestos en los que $R^X = \text{(iii)}$ y el anillo que contiene Z^2 tiene 8 miembros



General: Todos los experimentos para la síntesis en el esquema anterior se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón usando disolventes anhidros.

5 Etapa 1: La preparación del producto intermedio L2 se realizó mediante una reacción en presencia del Producto intermedio L1, SOCl_2 (p. ej. 4 equiv.) y MeOH (p. ej. a reflujo).

Etapa 2: Preparación del producto intermedio L3

10 Una mezcla del Producto intermedio L2 (1,47 g, 9,35 mmol), la sal de HBr de 3-bromo-5-bromometil-6-amino-piridina (3,24 g, 9,35 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (6,50 ml, 37,3 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agitó a reflujo durante 3 h y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en bicarbonato sódico acuoso saturado (70 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y a continuación se concentraron bajo presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo) y se secó a vacío para dar el Producto intermedio L3 (2,67 g, 83 %) como un aceite amarillento.

Etapa 3: Preparación del producto intermedio L4

20 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,437 g, 10,9 mmol) a una solución del producto intermedio L3 (2,67 g, 7,80 mmol) en DMF (85 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación se desactivó mediante la adición de agua (10 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en agua (80 ml) y se extrajo con diclorometano/metanol (9/1, 5 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se recogió en in diclorometano (100 ml), se lavó con salmuera saturada (5 x 80 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se trituró con éter dietílico (10 ml), se recogió mediante filtración sobre una frita de vidrio, se enjuagó con éter dietílico (10 ml) y se secó a vacío para dar el Producto intermedio L4 (1,25 g, 52 %) como un sólido amarillento.

Punto de fusión: 216,1-225,6°C bajo descomposición (Buchi M-560, 1°C/min).

Etapa 4: Preparación del Producto intermedio L5:

30 El Producto intermedio L4 (0,270 g, 0,870 mmol) se suspendió en una mezcla de DMF (3 ml) y acetonitrilo (10 ml). Se añadieron acrilato de *tert*-butilo (0,510 ml, 3,48 mmol), *N*-etil-diisopropilamina (0,320 ml, 1,84 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (0,0530 g, 0,174 mmol). La mezcla resultante se purgó con argón y se añadió acetato de paladio (0,0195 g, 0,0870 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con argón, se agitó bajo reflujo durante la noche y a temperatura ambiente durante 2 días y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98/2). El producto obtenido se recogió en diclorometano (10 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el Producto intermedio L5 (0,253 g, 81 %) como una goma amarillenta.

Etapa 5: Preparación del producto intermedio L6:

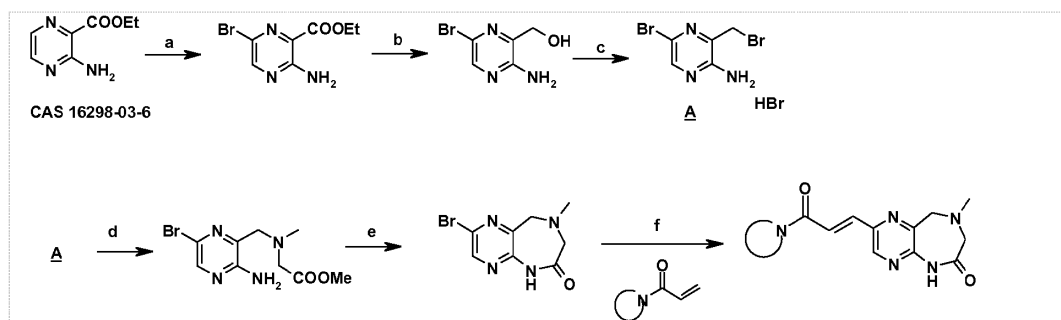
Una mezcla del Producto intermedio L5 (0,253 g, 0,708 mmol) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (7,00 ml, 28,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 40°C durante 25 h. El precipitado se filtró sobre una fritada de vidrio, se lavó con dioxano (2 x 2 ml) y éter dietílico (3 x 2 ml) y se secó bajo vacío para dar el Producto intermedio L6 (0,174 g, 67 %) como una sal de hidrocloreto sólida amarillenta (1,8 eq. de HCl según la valoración de cloruro).

Etapa 6: Preparación del Compuesto final:

Una reacción de acoplamiento de amida se puede realizar con la amina apropiada y el producto intermedio L6, usando un reactivo de acoplamiento tal como hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y otros reactivos/reaccionantes/disolventes tales como monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol, *N*-etil-diisopropilamina y DMF/DMSO.

Ejemplo M

Síntesis de Productos intermedios en los que X^x representa N



15 Condiciones:

a) NBS, ACN, reflujo, 3 h, 70% ; b) LiAlH₄ 1 M in THF, THF, 5°C a TA, durante la noche, 20%; c) PBr₃, DCM, TA, durante la noche, 90%; d) éster etílico de sarcosina, Et₃N, DMF, μ w, 120°C, 20 min, 53% ; e) NaH, DMF, TA, 3 h, 25% ; f) DIEA, Pd(OAc)₂, tri-O-tolilfosfina, ACN, DMF, μ w, 180°C, 25 min.

20 De ahí que se puedan preparar compuestos intermedios (y por lo tanto compuestos finales) en los que el anillo R^x representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que X^x representa N según el procedimiento descrito en este Ejemplo M.

Los compuestos restantes se prepararon según los métodos divulgados en la presente.

X. Identificación de compuestos

25 X1. LCMS

Para la caracterización por LCMS de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

Procedimiento general A

30 La medida de LC se realizó usando un sistema Acquity (Waters) de UPLC (cromatografía de líquidos de ultraalta resolución) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como la especificada en los métodos respectivos posteriormente, la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. El flujo procedente de la columna se llevó hasta un detector de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización de electropulverización. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

La medida de HPLC se realizó usando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como la especificada en los métodos respectivos posteriormente, la columna se mantiene a una temperatura de 30°C. El flujo procedente de la columna se derivó hasta un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización de electropulverización. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C en el LCT (espectrómetro de masas Time of Flight Zspray™ de Waters. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo UPLC en fase inversa en una columna Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice puenteados) C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para poner en marcha una condición de gradiente de 90% de A y 10% de B (mantenida durante 0,5 minutos) hasta 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, mantenida durante 2 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenidas durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

Método 2

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo UPLC en fase inversa en una columna Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice puenteados) C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,343 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para poner en marcha una condición de gradiente de 84,2% de A y 15,8% de B (mantenida durante 0,49 minutos) hasta 10,5% de A y 89,5% de B en 2,18 minutos, mantenida durante 1,94 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,73 min, mantenidas durante 0,73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

Método 3

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Waters X-bridge C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato amónico 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para poner en marcha una condición de gradiente de 80% de A y 20% de B (mantenida durante 0,5 minutos) hasta 90% de B en 4,5 minutos, 90% de B durante 4 minutos y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 5 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,4 segundos usando un retardo entre barridos de 0,3 segundos.

Método 4

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Waters Atlantis C18 (5 µm, 3,9 x 100 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato amónico 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; fase móvil C: 0,2% de ácido fórmico + 99,8% de agua ultrapura) para poner en marcha una condición de gradiente de 50% de A y 50% de C (mantenida durante 1,5 minutos) hasta 10% de A, 80% de B y 10% de C en 4,5 minutos, se mantuvo durante 4 minutos y se reequilibró con las condiciones durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 5 µl. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,4 segundos usando un retardo entre barridos de 0,3 segundos.

Método 5

La medida de HPLC se realizó usando un sistema de HPLC 1100/1200 (Agilent) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como la especificada en los métodos respectivos posteriormente, la columna se mantiene a temperatura ambiente. El detector de MS detector (MS-Agilent cuadrupolo simple) se configuró con una fuente de ionización de electropulverización-APCI. Se usó nitrógeno con el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Chemstation.

Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Nucleosil C18 (3 µm, 3 x 150 mm) con un caudal de 0,42 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua/TFA (0,1%); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para poner en marcha una condición de gradiente de 98% de A durante 3 minutos, hasta 100% de B en 12 minutos,

100% de B durante 5 minutos, a continuación de nuevo hasta 98% de A en 2 minutos, y se reequilibró con 98% de A durante 6 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje capilar era 2 kV, la descarga en corona se mantuvo a 1 µA y la temperatura de la fuente se mantuvo a 250°C.

- 5 Se usó un voltaje variable para el fragmentador. Los espectros de masas se adquirieron en ionización por electropulverización y APCI en el modo positivo, al barrer desde 100 hasta 1.100 amu.

Método 6

- 10 Este método emplea los siguientes parámetros:

Agilent 1200 LC 6100 MS

Columna: HALO C18 (4,6*50 mm 2,7 µm)

15

Flujo: 1,8 ml/min

A: H₂O (0,05% de FA) B: CH₃CN (0,05% de FA)

Tiempo (min) Conc: (B%)

0	5
1	95
2	95
2,01	5
2,5	5

- 20 X2. Puntos de fusión

Para un número de compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con una placa caliente de Kofler, que consistía en una plancha calentada con gradiente de temperatura lineal, un puntero deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

- 25 Para un número de compuestos, los puntos de fusión se determinaron usando calorimetría de barrido diferencial (DSC). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto partiendo de 25°C. La temperatura máxima era 350°C.

- 30 Para un número de compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con un aparato para determinar el punto de fusión de Büchi B-560. El medio de calentamiento era un bloque metálico. La fusión de la muestra se observó visualmente mediante una lente de aumento y un gran contraste de luz. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura bien de 3 o bien de 10°C/minuto. La temperatura máxima era 300°C.

Los restantes puntos de fusión se determinaron usando tubos capilares abiertos.

35

Tabla X – Datos de LC/MS y puntos de fusión

Para Compuestos en los que R^x es el anillo (i)

Comp. N°	Rt	MH ⁺	Método de LCMS	Punto de Fusión (método)
1	2,74	425	2	186°C (Kofler)
2	2,96	414	2	156°C (Kofler)
3	2,84	473	2	122 °C (Kofler)
4	2,89	428	2	
5	2,95	487	2	120 °C (Kofler)
6	2,68	362	2	152 °C (Kofler)
7	2,62	348	2	
8	3,2	428	2	192 °C (Kofler)
9	3,21	424	2	158,31°C / -70,01 Jg-1 (DSC)

ES 2 634 999 T3

Comp. N°	Rt	MH ⁺	Método de LCMS	Punto de Fusión (método)
10	2,87	428	2	138 °C (Kofler)
11	2,61	414	2	120 °C (Kofler)
12	3,31	362	1	188 °C (Kofler)
13	2,8	425	2	98 °C (Kofler)
14	3,24	396	2	150 °C (Kofler)
15	3,07	402	2	
16	3,1	429	2	169.37 °C / -114,76 Jg-1 (DSC)
17	2,73	428	2	134 °C (Kofler)
18	3,18	416	2	141 °C (Kofler)
19	2,97	390	2	158 °C (Kofler)
20	2,73	418	2	152 °C (Kofler)
21	3,19	320	1	184 °C (Kofler)
22	3,04	416	2	159 °C (Kofler)
23	2,53	320	2	

Tabla de compuestos en los que R^x es (ii), es decir un biciclo

Comp. N°	Rt	MH ⁺	Método de LCMS	Punto de Fusión (método)
31	2,49	437	2	192°C (Kofler)
32	2,74	438	2	234°C (Kofler)
33	1,26	409	6	125-126°C (X-4B)
34	2,43	389	2	203,18°C / -3,49 Jg-1 (DSC)
35	2,66	424	2	218,22°C / -48,79 Jg-1 (DSC)
36	2,43	389	2	203,18°C / -3,49 Jg-1 (DSC)
37	2,6	467	2	
38	2,52	403	2	198,79°C/ -61,26J/g (DSC)
39	2,46	431	2	
40	2,52	403	2	198,79 °C/ -61,26J/g (DSC)
41	2,61	376	2	244,33 °C / -80,8 J/g (DSC)
42	2,99	465	2	
43	1,25	409	6	212-213°C (X-4B)
44	3,02	509	2	198 °C (Kofler)

5 Tabla de compuestos en los que R^x es (iii), es decir un triciclo

Comp. N°	Rt	MH ⁺	Método de LCMS	Punto de Fusión (método)
46	2,53	445	2	227,76°C/-46,4J/g (DSC)
47	2,4	486	2	208 °C (Kofler)
48	13,62	534	5	
49	2,76	461	2	224,06°C / -60,35 J/g (DSC)
50	2,52	445	2	220 °C (Kofler)
51	2,73	461	2	224 °C (Kofler)

Comp. N°	Rt	MH ⁺	Método de LCMS	Punto de Fusión (método)
52	2,24	444	2	206 °C (Kofler)

Y. Ejemplos farmacológicos

Y.1 Inhibición de la enzima FabI: ensayo de inhibición de la enzima FabI de *Staphylococcus aureus*.

- 5 Los ensayos de inhibición de la enzima FabI se llevaron a cabo en placas de microvaloración de 384 pocillos de media área. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 40 µl que contienen 100 mM de NaADA, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), 250 µM de crotonoil-CoA, 625 µM de NADH y 50 µg/ml de FabI de *S. aureus* ATCC 29213. Los inhibidores se variaban típicamente a lo largo de un intervalo de 50 a 0,39 µM. Las mezclas de reacción se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y la reacción se detuvo al añadir 200 mM de tampón de Tris (pH 9,0) para crear un cambio de pH. El consumo de NADH se controló al medir el cambio en la absorbancia a 340. Al comparar las lecturas de las muestras con las de controles negativos (ausencia de compuesto) y positivos (ausencia de enzima), se determinó el porcentaje de inhibición de la actividad enzimática de los compuestos. Una curva de ajuste óptimo se ajusta mediante un método minimocuadrático. A partir de esto, se obtuvo un valor de IC₅₀ (expresado en µg/ml), que da como resultado 50% de inhibición de la actividad enzimática.
- 10
- 15 Los resultados se representan en la tabla o las tablas posteriores (actividad de FabI).

Y.2 Método in vitro para probar la actividad antibacteriana de los compuestos contra diversas cepas bacterianas

Preparación de suspensiones bacterianas para una prueba de sensibilidad

- 20 Se usaron las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA) ATCC 700788 y *Escherichia coli* ATCC 35218. Las bacterias usadas en este estudio se desarrollaron durante la noche en matraces que contenía 100 ml de caldo de Mueller-Hinton (cat. Difco n° 0757-17) en agua desionizada estéril, con agitación, a 37°C. Las soluciones madre se almacenaron a -70°C hasta el uso.

- 25 Las bacterias se incubaron sobre una placa de agar de soja tríptico que contiene 5% de sangre de oveja (cat. Becton Dickinson n° 254053) durante 18-24 horas a 35°C en condiciones aeróbicas (primer pase). Para el segundo pase, se inocula caldo de Mueller-Hinton reciente con 5-10 colonias y se desarrolla durante la noche a 35°C hasta que se alcanza turbidez (alcanzando la fase logarítmica) en condiciones aeróbicas. A continuación, la suspensión bacteriana se ajusta hasta 0,5 de densidad de McFarland y se diluye adicionalmente 1:100 en medio de caldo de Mueller Hinton. Esto se usa como inóculo.

- 30 El resultado o los resultados se representan en la tabla posterior (para STA ATCC 29213).

Prueba de sensibilidad antibacteriana: determinación de IC₉₀

- 35 Se realizaron ensayos de MIC mediante el método de microdilución del caldo en un formato de 96 pocillos (placas de microvaloración de fondo plano) con un volumen final de 0,1 ml de caldo de Mueller Hinton que contenía diluciones dobles en serie de compuestos e inoculado con 5x10⁵ CFU/ml de bacterias (tamaño del inóculo estándar según las directrices de CLSI). Típicamente, los inhibidores se varían a lo largo del intervalo de 63 a 0,49 µM. La concentración final de DMSO en el ensayo era 1,25% (concentración máxima tolerable de DMSO = 6%). En los ensayos en los que se probaba el efecto del suero humano sobre la actividad de los compuestos contra *S. aureus*, se añadió suero humano en una concentración final de 10%. Las placas se incubaron a 35°C durante 16-20 horas. Al final de la incubación, el crecimiento bacteriano se cuantificó fluorométricamente. Para esto, se añadió resazurina a todos los pocillos y las placas se reincubaron. El tiempo de incubación depende del tipo de bacterias. Un cambio en el color de azul a rosa indicaba el desarrollo de bacterias. La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado informáticamente (Fluoroskan Ascent FL, Labsystems) con una longitud de onda de excitación de 540 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. El % de inhibición del desarrollo alcanzado por los compuestos se calculó según métodos estándar. La IC₉₀ (expresada en µg/ml) se definió como la concentración inhibitoria al 90% para el desarrollo bacteriano. Un grupo de compuestos de referencia se probó simultáneamente para la aprobación del control de calidad.

- 50 Los resultados se representan en la tabla o las tablas posteriores (STA + 10% de HS).

Ensayos de citotoxicidad

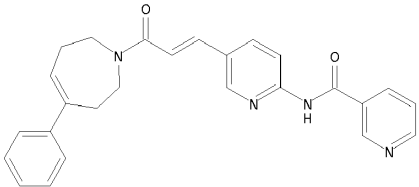
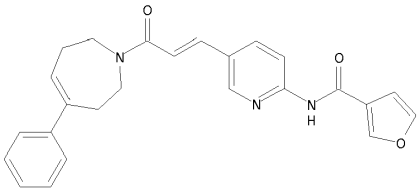
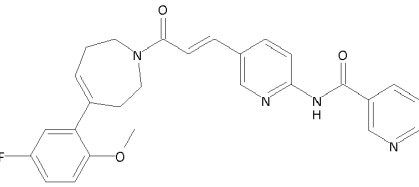
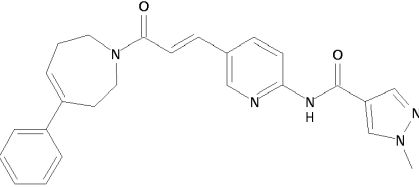
5 La citotoxicidad de los compuestos se evaluó usando el ensayo de MTT. Células HeLaM humanas desarrolladas en placas de 96 pocillos se expusieron a diluciones en serie de los compuestos probados (volumen final de 0,2 ml) y se incubaron durante 72 horas a 37°C y 5% de CO₂. Típicamente, los inhibidores se variaron a lo largo del intervalo de 25 a 0,8 µM. La concentración final de DMSO en el ensayo es 0,5%. Se añadió MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, un tetrazol) y se redujo hasta formazano púrpura solamente en células vivas. La solubilización de los cristales de formazano se alcanzó al añadir 100 µl de 2-propanol. La viabilidad celular se determinó al medir la absorbancia del formazano reducido, proporcionando un color púrpura, a 540 nm y 690 nm. La absorbancia medida a 690 nm se sustrajo automáticamente de la absorbancia a 540 nm, para eliminar los efectos de la absorción no específica. El porcentaje de citotoxicidad alcanzado por los compuestos se calculó según métodos estándar. La citotoxicidad se presenta como CC₅₀, la concentración que provoca una reducción del 50% en la viabilidad celular.

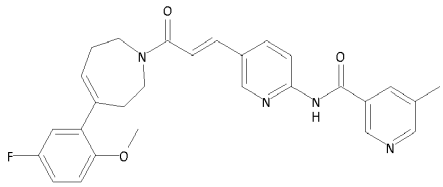
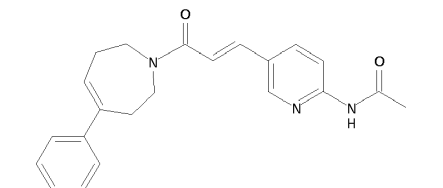
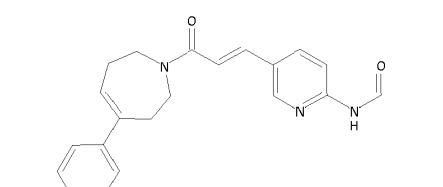
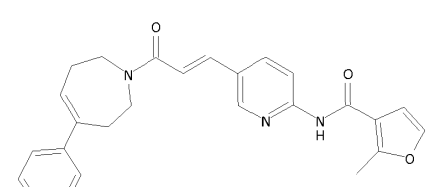
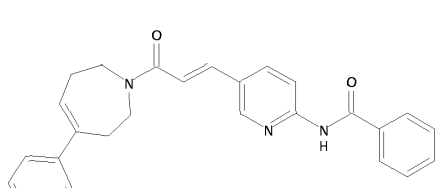
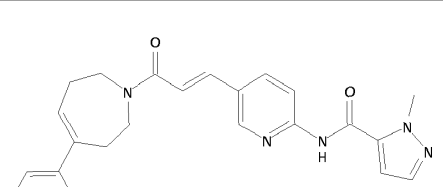
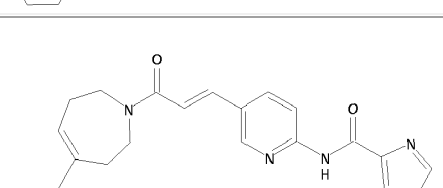
Los resultados se representan en la tabla o las tablas posteriores (HELAM).

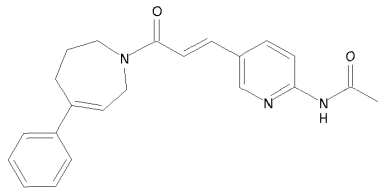
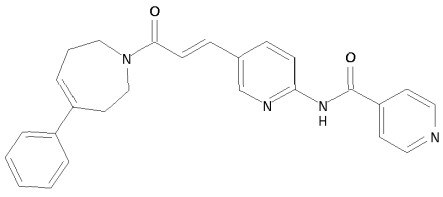
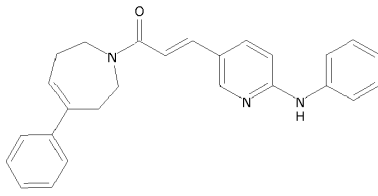
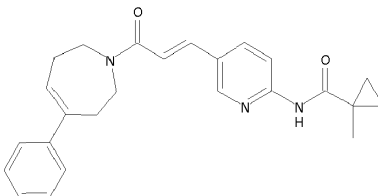
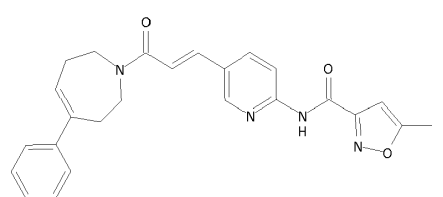
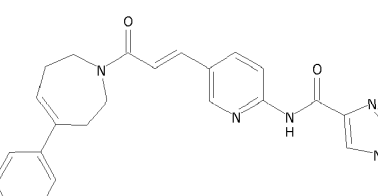
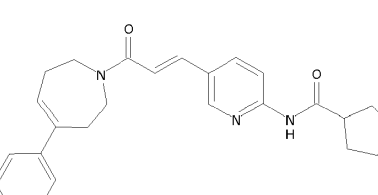
Prueba biológica

15 Los Compuestos de la invención/los ejemplos se probaron en ensayos descritos anteriormente y se encontró que exhibían una cierta inhibición según se representa en las tablas posteriores.

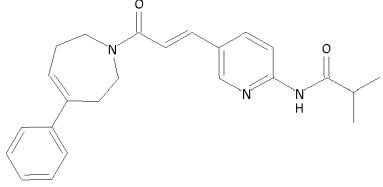
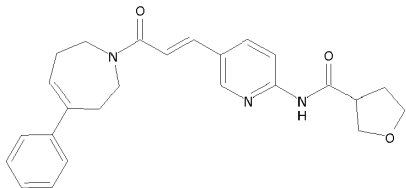
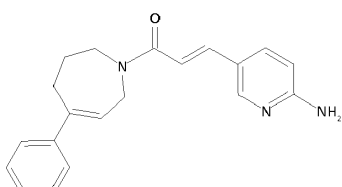
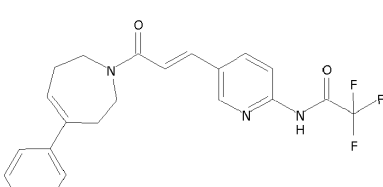
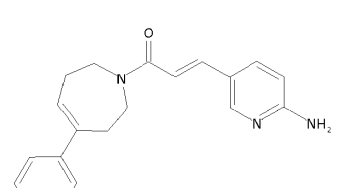
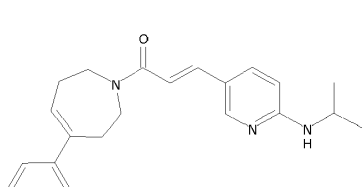
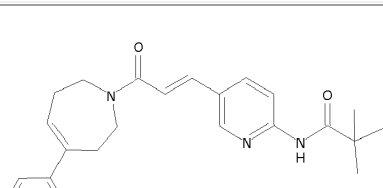
Tabla de compuestos en los que R^x es (i), es decir un monociclo

Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
	1	0,40	0,84	0,43	0,31
	2	0,44	1,43	> 10,39	0,49
	3	0,45	1,68	1,13	0,77
	4	0,63	1,66	3,94	0,60
	5	0,66	2,83	7,80	0,87

Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
					
	6	0,69	1,90	> 9,08	□0,29
	7	0,78	1,25	7,18	0,23
	8	0,84	6,70	5,64	0,91
	9	0,85	6,26	4,24	0,77
	10	0,92	2,07	5,44	0,82
	11	1,26	3,17	> 10,39	0,67
	12	1,30	1,90	> 9,08	0,22

Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
					
	13	1,41	3,08	4,29	0,53
	14	1,45	24,11	6,27	0,89
	15	2,84	11,85	6,59	□0,43
	16	3,29	6,71	7,89	0,66
	17	4,29	8,56	13,88	1,03
	18	6,29	> 26,22	2,62	0,85
	19	6,32	20,92	8,52	0,50

ES 2 634 999 T3

Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
					
	20	6,69	11,77	10,02	0,39
	21	6,75	12,86	4,78	1,24
	22	11,57	12,12	8,01	0,45
	23	13,32	> 20,15	5,30	0,96
	24	21,04	>22,8085	>9,08022	1,90
	25	>25,461	>25,461	6,32	0,82
	26	>25,461	>25,461	3,77	0,56

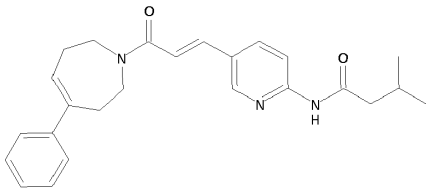
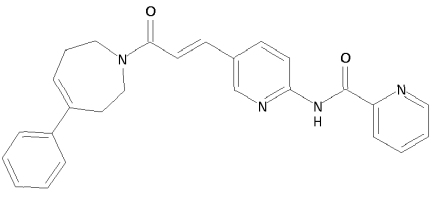
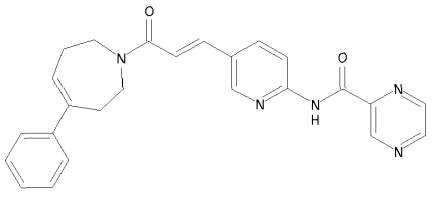
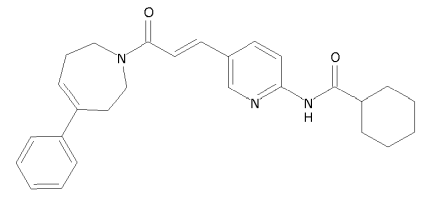
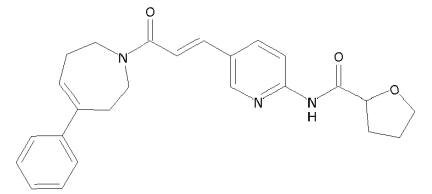
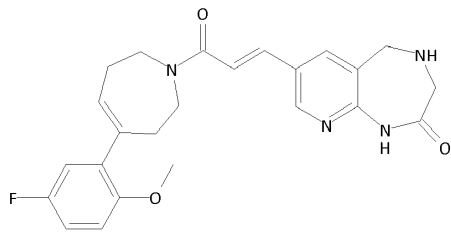
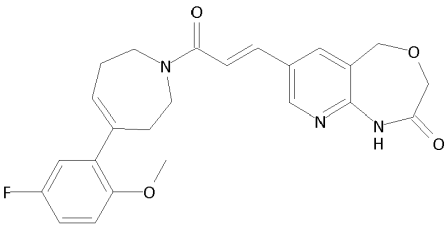
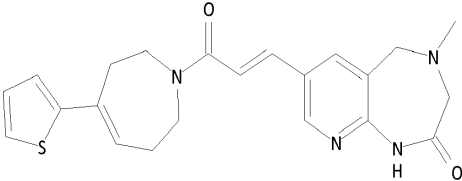
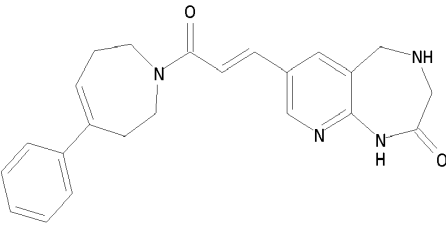
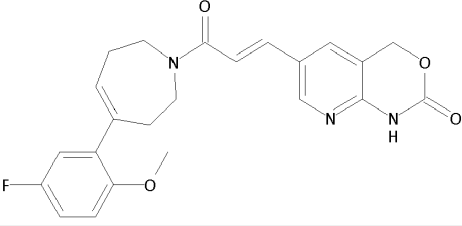
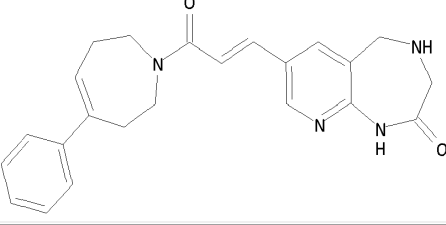
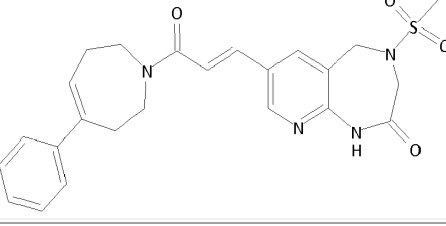
Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
					
	27	>26,7848	>26,7848	3,83	0,89
	28	>26,8466	26,24	>10,6878	0,51
	29	>27,104	>27,104	3,15	1,33
	30	27,68	33,28	11,02	-0,73654 5

Tabla de compuestos en los que R^x es (ii), es decir un biciclo

Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
	31	< 0,21	0,26	> 10,96	□0,407356
	32	0,22	0,41	10,14	0,55

Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
					
	33	0,32	0,26	> 10,26	0,51
	34	0,37	0,38	> 9,76	0,35
	35	0,38	0,54	6,56	□0,43
	36	0,46	0,45	> 19,47	0,29
	37	0,48	0,66	2,04	0,32
	38	0,50	0,46	> 10,11	0,33

Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
	39	0,51	0,75	> 10,81	0,32
	40	0,53	0,60	24,25	0,29
	41	0,60	0,67	> 9,43	0,37
	42	0,77	3,33	11,67	□0,70
	43	1,13	1,32	> 10,26	1,07
	44	4,80	3,64	> 12,78	□1,43

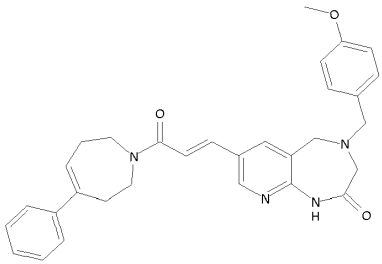
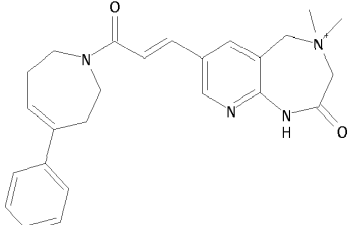
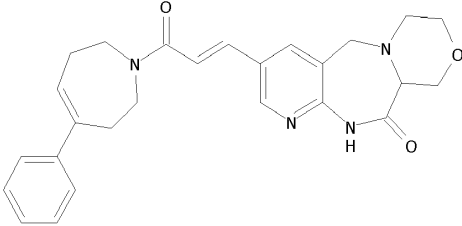
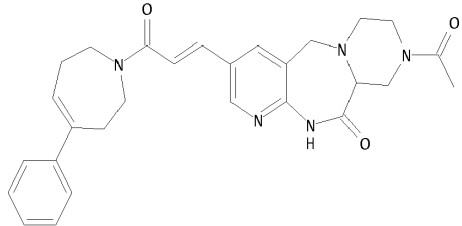
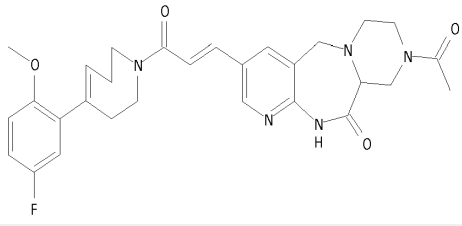
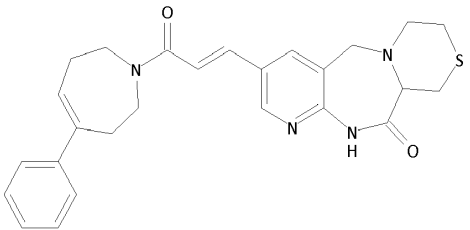
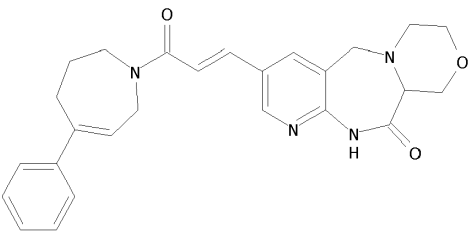
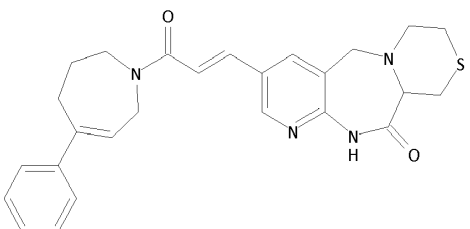
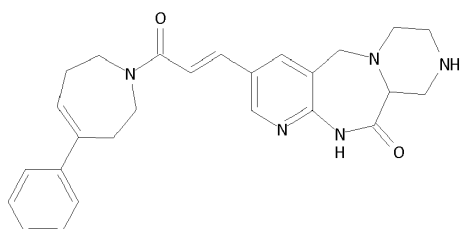
Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
					
	45	> 34,41	> 34,41	> 13,70	0,57

Tabla de compuestos en los que R^x es (iii), es decir un triciclo

Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
	46	< 0,22	0,53	> 11,17	0,25
	47	0,25	0,44	17,63	0,38
	48	< 0,26	0,46	> 13,40	0,59
	49	0,39	1,23	4,88	0,51

Ejemplo	Comp. N°	STA (361,159) IC90 µg/ml	STA + 10% HS (361,169) IC90 µg/ml	HELAM (222,125) CC50 µg/ml	Fabl (300,235) IC50 µg/ml
					
	50	0,64	1,58	22,02	0,31
	51	0,67	1,60	5,35	0,51
	52	6,56	4,75	> 11,14	9,48

Ejemplo Z

Z.1 Solubilidad termodinámica

5 El trazado de la curva de pH-solubilidad se lleva a cabo a temperatura ambiente durante un período de 4 días. Se lleva a cabo un estudio de saturación a fin de determinar la solubilidad máxima en una solución tamponadora particular. El compuesto se añade a la solución tamponadora respectiva hasta que se alcanza el punto de saturación. Esto es seguido por la agitación del matraz durante 4 días a temperatura ambiente. Después de 4 días, las soluciones se filtran y se inyectan en UPLC y la concentración se determina usando un método genérico de HPLC.

10 Resultados

15 Se encuentra que los compuestos de la invención/los ejemplos presentan buena solubilidad termodinámica, a modo de ejemplo los compuestos pueden presentar buenas concentraciones cuando se emplean las siguientes soluciones tamponadoras en la prueba anterior: Tampón pH 2, 10% de tampón de HP-β-CD pH 2, 20% de tampón de HP-β-CD pH 2, Tampón pH 4, 10% de tampón de HP-β-CD pH 4, 20% de tampón de HP-β-CD pH 4, Tampón pH 7,4, 10% de tampón de HP-β-CD pH 7,4 y 20% de tampón de HP-β-CD pH 7,4.

Z.2 Espectro de actividad antimicrobiana

5 Las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) se determinan según la metodología del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) contra bacterias aerobias (CLSI M07-A8) (véase Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Documento del CLSI M07-A8, Vol. 29, N° 2.) mediante el método de microdilución del caldo con medio de caldo de Mueller-Hinton ajustado con precaución (CA-MHB) para la mayoría de los organismos, excepto para *Haemophilus influenza*, donde se usa caldo de medio de prueba para Haemophilis (HTM). Las descripciones de los organismos individuales se pueden encontrar en la tabla. Cuando sea posible, se prueban cepas estándar del ATCC.

10 La densidad del inóculo para la prueba de sensibilidad se estandariza para proporcionar un inóculo final de aproximadamente 5×10^5 CFU/ml. La MIC del caldo se determina como la concentración más baja de fármaco que evitaba un desarrollo visible después de 16-24 horas (dependiente de la especie) de incubación a 35°C-37°C.

Tabla: Descripción de los organismos individuales probados

15

Organismo	Características	Medio de prueba para MIC
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213; cepa de referencia MSSA	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 43300; cepa de referencia MRSA	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	NRS119; LZD-R; SCCmec IV; origen: EE. UU.	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	NRS120; LZD-R; SCCmec IV; origen: EE. UU.	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	NRS121; LZD-R; SCCmec IV; origen: EE. UU.	MHB
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922; cepa de referencia	MHB
<i>Escherichia coli</i>	mutante Tol C	MHB
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247; cepa de referencia	caldo de HTM
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 8176; negativa a b-lactamasa	MHB

Se preparan soluciones madres de los compuestos en DMSO a concentraciones de 1 mg/ml. Se prepara linezolid en DMSO en una a concentración de 2 mg/ml. Las soluciones madre de todos los compuestos se diluyen en CA-MHB para proporcionar una gama de diluciones dobles, dependiendo de la sensibilidad del organismo que se pruebe.

20 Resultados

Se encuentra que los compuestos de la invención/los ejemplos exhiben un espectro de actividad antibacteriana más amplio, a modo de ejemplo se puede encontrar que los compuestos son activos contra un número de cepas bacterianas, p. ej. *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* NRS119, *S. aureus* NRS120, *S. aureus* NRS121, *E. coli* mutante tolC, *E. coli* ATCC 25922, *H. influenza* ATCC 49247, *M. catarrhalis* ATCC 8176.

25 E.3 Farmacocinética y biodisponibilidad oral in vivo

La farmacocinética y la biodisponibilidad oral in vivo de los compuesto de los ejemplos se investigaron/investigan en ratones suizos macho (alimentados) después de una sola administración por embolada intravenosa (i.v.) y oral (p.o.). Para las formulaciones de la solución i.v. y p.o., el compuesto se disuelve/disolvió en una solución de HP-β-CD al 20%. El pH de las formulaciones era/es alrededor de pH 4. Todas las formulaciones i.v. eran isotónicas.

30 Resultados

Se encuentra que los compuestos de la invención/los ejemplos exhiben buenas propiedades farmacocinéticas y/o de biodisponibilidad oral in vivo, a modo de ejemplo se puede encontrar que los compuestos exhiben buenas propiedades según se mide por parámetros farmacocinéticos tales como, para las formas i.v., CI de depuración en plasma, VD_z , AUC y semivida, y, para las formas p.o., $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, AUC, semivida y biodisponibilidad oral %.

35 E.4 Eficacia in vivo

El concepto de estudiar el efecto in vivo de un compuesto antibacteriano al tratar ratones infectados intraperitonealmente se introdujo en 1911 para la optoquina contra neumococos (Morgenroth y Levy, 1911). La

popularidad del modelo viene de la facilidad de su uso con experimentos de corta duración, infecciones reproducibles y criterios de valoración simples.

Método

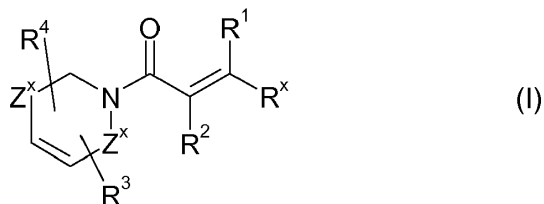
- 5 Se usa la cepa de *S. aureus* sensible a meticilina ATCC 29213 para infectar ratones albinos suizos hembra. Un cultivo bacteriano de caldo de infusión de cerebro y corazón (BHI) se inocula el día antes de la infección, incubado a 37°C durante la noche y diluido en caldo de BHI reciente hasta la concentración deseada. Se realiza una inyección intraperitoneal (i. p.) de $\sim 5 \times 10^9$ unidades formadoras de colonias (CFU) en cualquiera de los cuadrantes laterales inferiores del abdomen. Después de la inoculación, los ratones se mantienen en sus jaulas bajo observación diaria con respecto al desarrollo de signos de infección o muerte. Para el tratamiento de los ratones, se pueden usar las
- 10 vías tanto p.o. como i.v. y cada ratón se trata individualmente mediante sonda o mediante inyección i. v. Se prueban en este modelo tanto soluciones como suspensiones. El parámetro usado para controlar el transcurso de la infección y el efecto del tratamiento es la muerte o la supervivencia de los animales a lo largo de 3 días después de la infección. Como la muerte se podía deber a efectos secundarios tóxicos, se incluye un grupo de control no infectado de 3 ratones, tratados con la dosis más alta del compuesto probado.

15 Resultados

Los compuestos de la invención/los ejemplos presentan buenas propiedades de eficacia in vivo, a modo de ejemplo los compuestos pueden exhibir tales propiedades según se mide por el % de supervivencia (siguiendo la prueba anterior).

REIVINDICACIONES

1. U un compuesto de fórmula (I)



5

en el que

cada Z^x representa independientemente $-[C(R^{z8})(R^{z9})]_n-$, en el que n es 1 o 2;

10 R^{z8} y R^{z9} representan independientemente hidrógeno o un sustituyente seleccionado de R^3 o R^4 ;

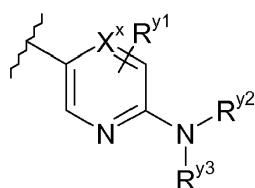
R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

15 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

15

R^x representa:

(i)



20 en donde

X^x representa C(H), $C(R^{y1})$ o N;

25 R^{y1} representa de uno a tres sustituyentes opcionales cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, -CN, -O-alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} (últimos dos restos alquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o dos átomos de fluro);

cada uno de R^{y2} y R^{y3} representan independientemente hidrógeno o $-Q^1-R^5$;

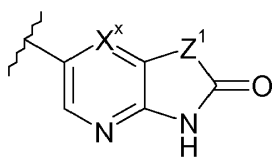
30 cada Q^1 representa independientemente un enlace directo o $-C(O)-$;

R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo (últimos dos grupos que están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de =O y Q^2), arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Q^3);

35 Q^2 representa halo, -CN, -O-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro), arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, alquilo C_{1-3} o -O-alquilo C_{1-3} , últimos dos restos alquilo que están ellos mismos opcionalmente sustituidos con fluro);

40 Q^3 representa halo, -CN, -O-alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} (últimos dos restos alquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes fluro);

(ii)



en donde

X^x representa C(H) o N;

5 Z^1 representa $-X^1-O-X^{1a}$ -, $-X^2-N(R^{z3})-X^{2a}$ - o $-X^3-S-X^{3a}$ -;

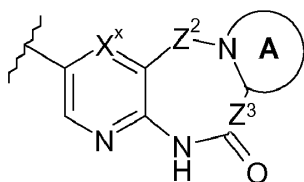
X^1 , X^2 y X^3 representan independientemente un enlace directo, $-C(O)-$ o $-C(R^{z4})(R^{z5})-$;

10 X^{1a} , X^{2a} y X^{3a} representan independientemente un enlace directo o $-V^1-C(R^{z1})(R^{z2})-$;

V^1 representa un enlace directo o $-C(O)-$;

15 R^{z1} , R^{z2} , R^{z3} , R^{z4} y R^{z5} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y halo) o heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, halo y alquilo C_{1-3});

(iii)



en donde

X^x representa C(H) o N;

20 Z^2 representa $-C(R^{z6})(R^{z7})-$ o $-C(O)-$;

Z^3 representa un enlace directo (formando de ese modo un anillo de 7 miembros) o $-CH_2-$ (formando de ese modo un anillo de 8 miembros);

25 el anillo A representa un anillo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres dobles enlaces (y siendo por lo tanto aromático o no aromático) y que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales (además del N requerido) (p. ej. seleccionados de N y O), y anillo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independiente de =O y R^{z6} ;

30 cada R^{z6} , R^{z7} y R^{z8} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, $-O-$ alquilo C_{1-4} y halo;

35 cada R^3 representa independientemente hidrógeno, halo, $-OR^{10}$ o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo (p. ej. fluoro);

cada R^4 representa independientemente hidrógeno, halo o $-T^1-R^{20}$;

cada T^1 representa independientemente un enlace directo, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{21})-$ o $-S(O)_{n1}-$;

40 $n1$ representa 0, 1 o 2;

45 cada R^{10} y cada R^{20} representa independientemente alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de =O y Y^1), arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Y^2);

R^{21} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

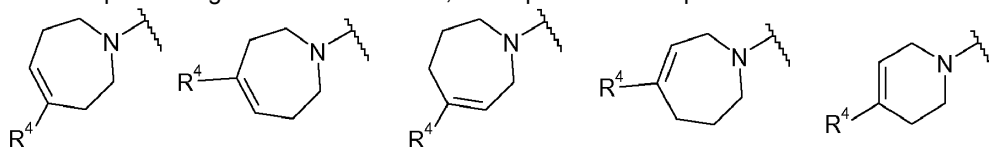
cada Y^1 representa independientemente halo, $-O-R^{30}$, $-CN$, arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-O$ -alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3});

5 cada Y^2 representa independientemente halo, $-O$ -alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} (últimos dos restos alquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de fluro);

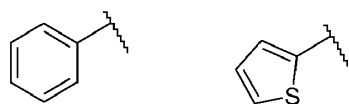
10 cada R^{30} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluro), arilo o heteroarilo (últimos dos grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-O$ -alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3}),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que los anillos que contienen Z^x son:

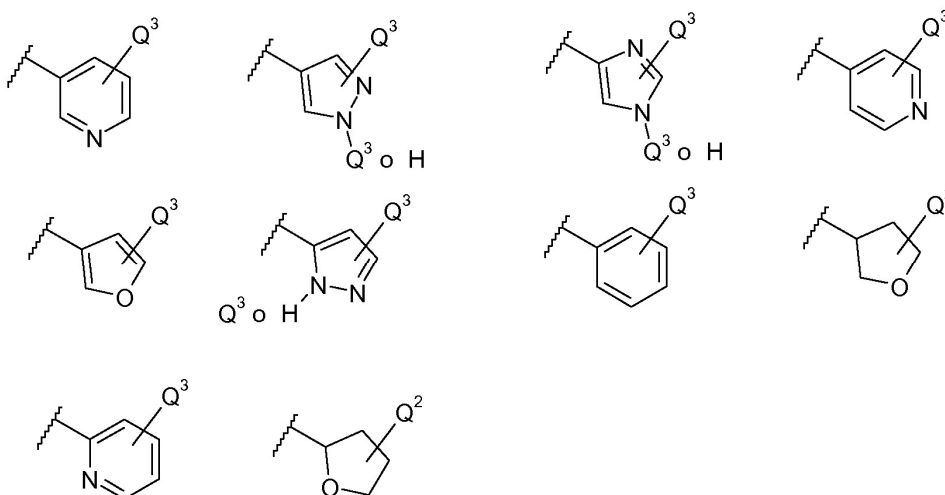


3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^4 representa uno de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos:



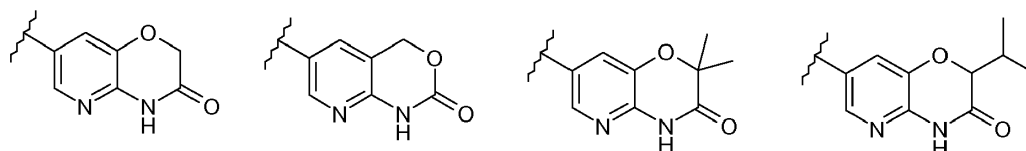
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que uno de R^{y1} y R^{y2} representa hidrógeno y el otro representa $-Q^1-R^5$.

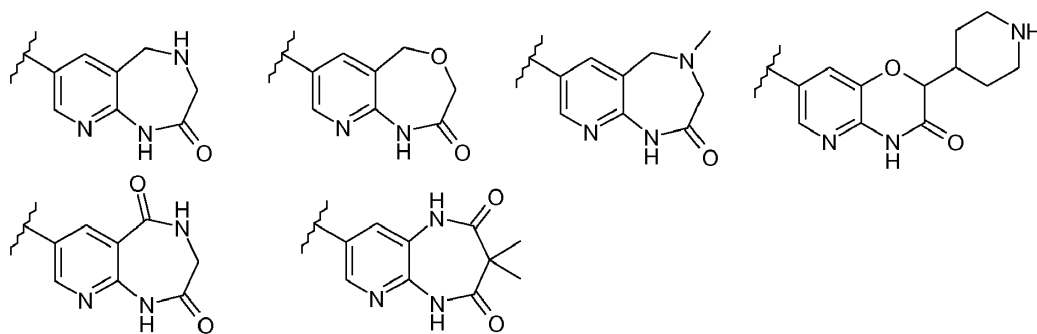
25 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q^1 representa $-C(O)-$ y R^5 representa hidrógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, $-isopropilo$, $terc-butilo$, $isobutilo$ ($-CH_2-C(H)(CH_3)_2$), $ciclopentilo$, $-(ciclopropil)(metilo)$, $ciclohexilo$ o uno de los siguientes grupos:



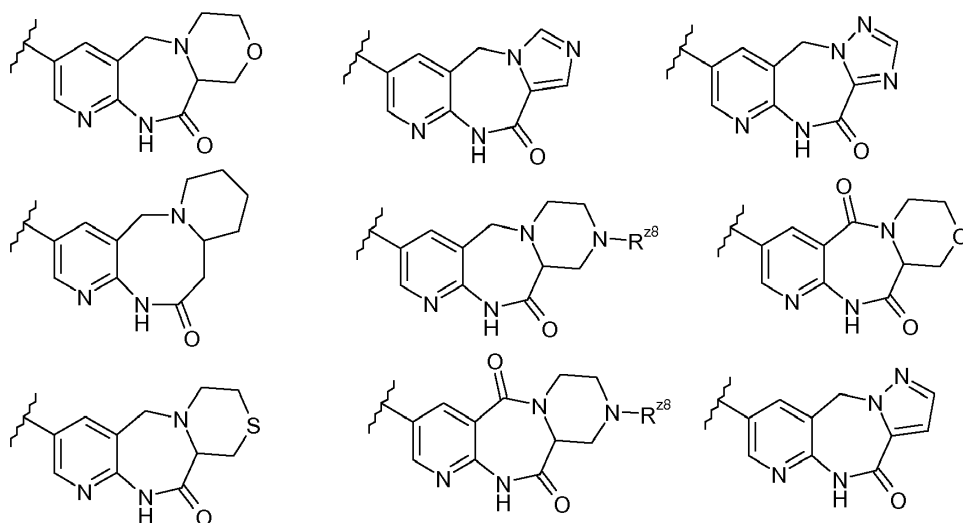
en los que el sustituyente Q^2 o Q^3 "flotante" representa uno o más sustituyentes den anillo, según se definen en la presente por Q^2 o Q^3 (según sea apropiado).

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cuando R^x representa la opción (ii), R^x representa:





5 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cuando R^x representa la opción (iii), R^x representa:



10 8. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

15 9. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 8, en el que una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 se mezcla íntimamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso como un medicamento.

20 11. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

25 12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que la infección bacteriana está provocada por una bacteria que expresa una enzima FabI.

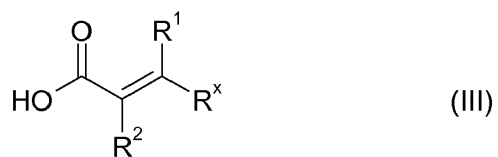
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso como un inhibidor de una enzima FabI, para tratar infecciones bacterianas.

14. Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I), procedimiento que comprende:

30 (i) la reacción de un compuesto de fórmula (II),

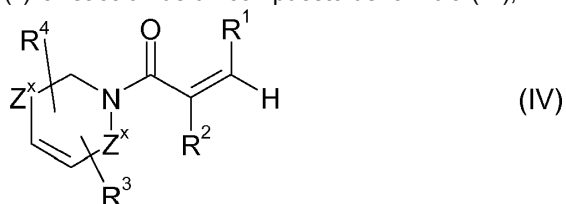


en la que Z^x , R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III),



en la que R^1 , R^2 y R^x son como se definen en la reivindicación 1;

5 (ii) la reacción de un compuesto de fórmula (IV),



en la que Z^x , R^3 , R^4 , R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V),

10 $X^{a1}-R^x$ (V)

en la que X^{a1} representa un grupo de salida adecuado;

15 (iii) la modificación de compuestos de fórmula (I) existentes, por ejemplo mediante conversiones de/en grupos funcionales estándar.