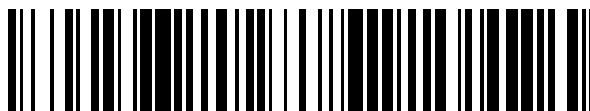


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 118**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06	(2006.01)	C07D 519/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/551	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61P 31/04	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 471/14	(2006.01)		
C07D 498/04	(2006.01)		
C07D 498/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2013 PCT/EP2013/066679**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14023814**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2013 E 13747399 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2882738**

54 Título: **Nuevos compuestos antibacterianos**

30 Prioridad:

10.08.2012 EP 12180100

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

25.10.2017

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;
WEIDNER, STEFFEN FRIEDRICH WALTER;
MC GOWAN, DAVID CRAIG y
KOUL, ANIL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 639 118 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

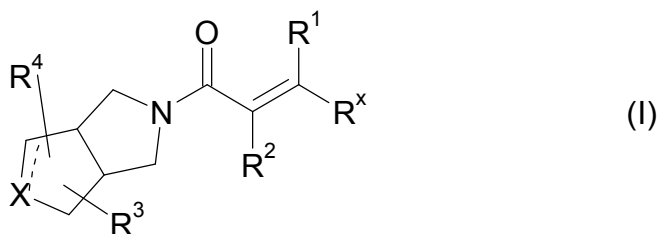
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) novedosos que inhiben la actividad de la enzima FabI, los cuales son por lo tanto útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. También se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a procesos químicos para preparar estos compuestos.

Los compuestos de la presente invención son compuestos antibacterianos que inhiben la proteína FabI, una enzima enoil-ACP (siglas en inglés referentes a la proteína portadora de acilos)-reductasa dependiente de NADH en la vía biosintética de los ácidos grasos. La ácido graso-sintasa (FAS, por sus siglas en inglés) participa en la vía biosintética general 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 consisten en que todas las actividades enzimáticas están codificadas en una o dos cadenas polipeptídicas, y que la proteína portadora de acilos (ACP) existe en forma de complejo. En cambio, en la FAS bacteriana, cada uno de los pasos sintéticos está catalizado por una enzima monofuncional diferente y la ACP es una proteína discreta. Por lo tanto, es posible inhibir la FAS bacteriana de forma selectiva mediante el bloqueo de uno de los pasos sintéticos utilizando un agente inhibidor. La enoil-ACP-reductasa dependiente de NADH (FabI) participa en el último paso de los cuatro pasos de reacción incluidos en cada ciclo de biosíntesis de ácidos grasos bacterianos. Así pues, la enzima FabI es la enzima biosintética en la vía sintética global de la biosíntesis de los ácidos grasos bacterianos.

Se ha demostrado que la enzima FabI constituye una diana esencial en patógenos importantes tales como *E. coli* (Heath *et al. J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 26538; Bergler *et al. Eur. J. Biochem.* **2000**, 275, 4654). Por lo tanto, los compuestos que inhiben FabI pueden ser útiles como agentes antibacterianos.

En WO-01/26652, WO-01/26654 y WO-01/27103 se han descrito compuestos con actividad inhibidora de la enzima FabI. En WO-03/088897, WO-2007/043835 y WO-2008/098374 se han descrito compuestos naftiridinónicos sustituidos con actividad inhibidora de FabI. La solicitud de patente internacional WO 2007/053131 describe diversos compuestos para su posible uso como inhibidores de FabI. La solicitud de patente internacional WO 2011/061214 también describe diversos compuestos para su posible uso como inhibidores de FabI. Sin embargo, ninguno de estos documentos describe un resto bicíclico fusionado que esté unido directamente a un resto carbonilo que se encuentre en posición α respecto a un alqueno.

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



30 donde

el enlace ----- (adyacente a X) representa un enlace sencillo o un doble enlace;

cuando ----- representa un doble enlace, entonces X representa C(R⁴);

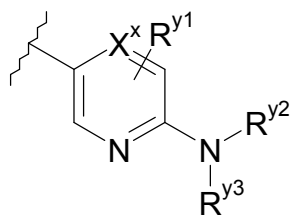
cuando ----- representa un enlace sencillo, entonces X representa N(R⁴) o C(R³)(R⁴);

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

35 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

R^x representa:

(i)



donde

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

5 R^{y1} representa de uno a tres sustituyentes opcionales seleccionados cada uno de ellos independientemente entre hidrógeno, halo, -CN, -O-(alquilo C₁₋₆) o alquilo C₁₋₆ (donde estos dos últimos restos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor);

cada R^{y2} y R^{y3} representa independientemente hidrógeno o -Q¹-R⁵;

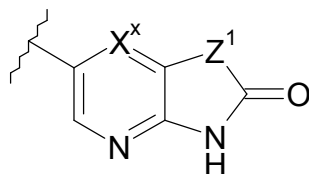
cada Q¹ representa independientemente un enlace directo o -C(O)-;

10 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo (donde estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos cada uno de ellos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre =O y Q²), arilo o heteroarilo (donde estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Q³);

15 Q² representa halo, -CN, -O-(alquilo C₁₋₆) (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), arilo o heteroarilo (donde estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -CN, alquilo C₁₋₃ u -O-(alquilo C₁₋₃), estando los dos últimos restos alquilo a su vez opcionalmente sustituidos con fluoro);

Q³ representa halo, -CN, -O-(alquilo C₁₋₆) o alquilo C₁₋₆ (donde estos dos últimos restos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes fluoro);

(ii)



20

donde

X^x representa C(H) o N;

Z¹ representa -X¹-O-X^{1a}-, -X²-N(R^{z3})-X^{2a}- o -X³-S-X^{3a}-;

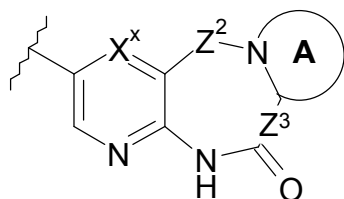
X¹, X² y X³ representan independientemente un enlace directo, -C(O)- o -C(R^{z4})(R^{z5})-;

25 X^{1a}, X^{2a} y X^{3a} representan independientemente un enlace directo o -V¹-C(R^{z1})(R^{z2})-;

V¹ representa un enlace directo o -C(O)-;

R^{z1}, R^{z2}, R^{z3}, R^{z4} y R^{z5} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y halo) o heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, halo y alquilo C₁₋₃);

30 (iii)



donde

X^x representa C(H) o N;

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

- 5 Z^3 representa un enlace directo (que forma de este modo un anillo de 7 miembros) o $-CH_2-$ (que forma de este modo un anillo de 8 miembros);

el anillo A representa un anillo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres dobles enlaces (siendo, por lo tanto, aromático o no aromático) y que contiene opcionalmente de uno a tres (p. ej., uno o dos) heteroátomos (p. ej., seleccionados entre N y O) adicionales (además del N requerido) y donde el anillo está
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente entre $=O$ y R^{z8} ;

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

- 15 cada R^3 representa independientemente hidrógeno, halo, $-OR^{10}$ o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos halogenados (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 $-S(O)_{n1}-$;

$n1$ representa 0, 1 o 2;

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

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

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

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

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

o una de sus sales (p. ej., sales de adición de ácido) farmacéuticamente aceptables.

En la presente se puede hacer referencia a los compuestos mencionados anteriormente de fórmula (I) (o sus sales) como "compuestos de la invención".

- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Dichas sales pueden formarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de una forma de ácido libre o base libre de un compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes de un ácido o una base adecuados, opcionalmente en un disolvente o en un medio donde la sal sea insoluble, con la posterior eliminación de dicho disolvente o dicho medio, utilizando técnicas estándar (p. ej., al vacío, mediante liofilización o mediante filtración).

- 40 Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de sal por otro contraión, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

Se pretende que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se han mencionado anteriormente en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que los

- compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares.
- 5 También se describen los solvatos, profármacos, *N*-óxidos y estereoisómeros de los compuestos de la invención.
- El término "profármaco" de un compuesto relevante de la invención incluye cualquier compuesto que, tras su administración oral o parenteral, sea metabolizado *in vivo* para formar dicho compuesto en una cantidad detectable experimentalmente y en un tiempo predeterminado (p. ej., en un intervalo de dosificación comprendido entre 6 y 24 horas (es decir, de una a cuatro veces al día)). Para que no haya lugar a dudas, la expresión administración "parenteral" incluye todas las formas de administración distintas de la administración oral.
- 10 Los profármacos de los compuestos de la invención se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de forma tal que las modificaciones sean escindidas, *in vivo*, cuando dicho profármaco se administre a un sujeto mamífero. Las modificaciones normalmente se consiguen sintetizando el compuesto original con un sustituyente de profármaco. Los profármacos incluyen compuestos de la invención donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo en un compuesto de la invención está unido a cualquier grupo que pueda ser escindido *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carboxilo libre, respectivamente.
- 15 Los ejemplos de profármacos incluyen, sin carácter limitante, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos éster de grupos funcionales carboxilo, derivados de *N*-acilo y bases de *N*-Mannich. Se puede consultar información general sobre profármacos, p. ej., en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" págs. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).
- 20 Los compuestos de la invención pueden contener dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) alrededor de cada doble enlace individual. Los compuestos de la invención también pueden englobar isómeros posicionales. Todos estos isómeros (p. ej., si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, las formas *cis* y *trans*, quedan englobadas) y sus mezclas quedan englobadas dentro del alcance de la invención (p. ej., los isómeros posicionales individuales y las mezclas de los isómeros posicionales se pueden incluir dentro del alcance de la invención).
- 25 Los compuestos de la invención también pueden exhibir tautomerismo. Todas las formas tautoméricas (o tautómeros) y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que se pueden interconvertir mediante una barrera energética baja. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como las isomerizaciones de tipo ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones enlazantes.
- 30 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 pueden separar utilizando técnicas convencionales, p. ej., cromatografía o cristalización fraccionada. Los distintos estereoisómeros se pueden aislar mediante la separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos utilizando técnicas convencionales, p. ej., cristalización fraccionada o HPLC. Como alternativa, los isómeros ópticos deseados se pueden preparar mediante la reacción de los materiales de partida ópticamente activos adecuados en condiciones que no produzcan racemización ni epimerización (es decir, un método de "fuente quiral"), mediante la reacción del material de partida adecuado con un "auxiliar quiral", el cual se puede eliminar posteriormente en una etapa adecuada, mediante derivatización (es decir, una resolución, incluida una resolución dinámica), por ejemplo, con un ácido homoquiral con posterior separación de los derivados diastereoméricos mediante medios convencionales tales como cromatografía, o mediante la reacción con un reactivo quiral o catalizador quiral adecuado en todas las condiciones conocidas por los expertos en la técnica.
- 35 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 pueden separar utilizando técnicas convencionales, p. ej., cromatografía o cristalización fraccionada. Los distintos estereoisómeros se pueden aislar mediante la separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos utilizando técnicas convencionales, p. ej., cristalización fraccionada o HPLC. Como alternativa, los isómeros ópticos deseados se pueden preparar mediante la reacción de los materiales de partida ópticamente activos adecuados en condiciones que no produzcan racemización ni epimerización (es decir, un método de "fuente quiral"), mediante la reacción del material de partida adecuado con un "auxiliar quiral", el cual se puede eliminar posteriormente en una etapa adecuada, mediante derivatización (es decir, una resolución, incluida una resolución dinámica), por ejemplo, con un ácido homoquiral con posterior separación de los derivados diastereoméricos mediante medios convencionales tales como cromatografía, o mediante la reacción con un reactivo quiral o catalizador quiral adecuado en todas las condiciones conocidas por los expertos en la técnica.
- 40 Todos los estereoisómeros (incluidos, sin carácter limitante, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros) y sus mezclas (p. ej., mezclas racémicas) se incluyen dentro del alcance de la invención.
- 45 En las estructuras que se muestran en la presente, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, entonces todos los estereoisómeros quedan contemplados e incluidos como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces dicho estereoisómero queda definido y especificado de ese modo.
- 50 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como también solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.
- 55

La presente invención también engloba los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que sean idénticos a aquellos mencionados en la presente, excepto 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 que se encuentra normalmente en la naturaleza (o el que se encuentra en la naturaleza de forma más abundante). Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular tal como se especifica en la presente quedan contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención. Los isótopos ilustrativos que se pueden incorporar en 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 marcados isotópicamente de la presente invención (p. ej., aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en el compuesto y para ensayos de distribución del sustrato en los tejidos. Los isótopos de tritio (^3H) y de carbono 14 (^{14}C) son útiles porque se pueden preparar y detectar fácilmente. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor semivida *in vivo* o menos requerimientos de dosificación) y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1 y/o en los Ejemplos que se exponen más adelante en la presente, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

A menos que se especifique de otro modo, 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 corresponda) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada y/o cíclicos (de modo que formen un grupo cicloalquilo- C_{3-q}). Dichos grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además pueden contener un puente. Asimismo, cuando haya un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser en parte cíclicos. Dichos grupos alquilo también pueden ser saturados o, cuando haya un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, insaturados (de modo que formen, por ejemplo, un grupo alqueno C_{2-q} o alquino C_{2-q}).

Los grupos cicloalquilo C_{3-q} (donde q es el límite superior del intervalo) que pueden mencionarse específicamente pueden ser grupos alquilo monocíclicos o bicíclicos, pudiendo contener además los grupos cicloalquilo un puente (de modo que formen, por ejemplo, sistemas anulares fusionados tales como tres grupos cicloalquilo fusionados). Dichos grupos cicloalquilo pueden ser saturados o insaturados y contener uno o más dobles enlaces (de modo que formen, por ejemplo, un grupo cicloalqueno). Los sustituyentes se pueden unir en cualquier punto del grupo cicloalquilo. Asimismo, cuando haya un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro), dichos grupos cicloalquilo también podrán ser en parte cíclicos.

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

Los grupos heterocicloalquilo que pueden mencionarse incluyen grupos heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos no aromáticos donde al menos uno (p. ej., de uno a cuatro) de los átomos en el sistema anular es distinto de carbono (es decir, un heteroátomo) y donde el número total de átomos en el sistema anular está comprendido entre 3 y 20 (p. ej., entre tres y diez, p. ej., entre 3 y 8, tal como de 5 a 8). Tales grupos heterocicloalquilo también pueden contener un puente. Asimismo, tales grupos heterocicloalquilo pueden ser saturados o insaturados y contener uno o más dobles y/o triples enlaces, de modo que formen, por ejemplo, un grupo heterocicloalqueno C_{2-q} (donde q es el límite superior del intervalo). Los grupos heterocicloalquilo C_{2-q} que pueden mencionarse 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, aziridinilo, azetidínilo, dihidropiranilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo (que incluye 2,5-dihidropirrolilo), dioxolanilo (que incluye 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (que incluye 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo), ditianilo (que incluye 1,4-ditianilo), ditiolanilo (que incluye 1,3-ditiolanilo), imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxabicyclo[3.2.1]octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo no aromático, pirazolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiridilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tietanilo, tianilo, tianilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tritianilo (que incluye 1,3,5-tritianilo), tropanilo y similares. Los sustituyentes de los grupos heterocicloalquilo pueden, cuando corresponda, estar situados en cualquier átomo del sistema anular, incluido un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heterocicloalquilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema anular, incluido (cuando corresponda) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo de cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema anular. Los grupos heterocicloalquilo también pueden estar en forma *N*- o *S*-oxidada. Se puede establecer que el heterocicloalquilo mencionado en la presente sea específicamente monocíclico o bicíclico.

Los grupos arilo que pueden mencionarse incluyen grupos arilo C_{6-20} , tales como C_{6-12} (p. ej., C_{6-10}). Tales grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y tener entre 6 y 12 (p. ej., entre 6 y 10) átomos de carbono anulares, donde al menos un anillo es aromático. Los grupos arilo C_{6-10} incluyen fenilo, naftilo y similares, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El punto de unión de los grupos arilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema anular. Por ejemplo, cuando el grupo arilo es policíclico, el punto de unión puede ser mediante un átomo, incluido un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos arilo son policíclicos (p. ej., bicíclicos o tricíclicos), están

preferentemente unidos al resto de la molécula mediante un anillo aromático. Los grupos arilo más preferidos que pueden mencionarse en la presente son "fenilo".

A menos que se especifique de otro modo, el término "heteroarilo", cuando se utiliza en la presente, se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos (p. ej., de uno a cuatro heteroátomos) seleccionados preferentemente entre N, O y S. Los grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen entre 5 y 20 miembros (p. ej., entre 5 y 10) y pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, siempre que al menos uno de los anillos sea aromático (de modo que forme, por ejemplo, un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico). Cuando el grupo heteroarilo es policíclico, el punto de unión puede ser mediante cualquier átomo, incluido un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son policíclicos (p. ej., bicíclicos o tricíclicos), están preferentemente unidos al resto de la molécula mediante un anillo aromático. Los grupos heteroarilo que pueden mencionarse incluyen 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolinilo, 1,3-dihidroisindolilo, 1,3-dihidroisindolilo (p. ej., 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-ilo, 1,3-dihidroisindol-2-ilo, 1,3-dihidroisindol-2-ilo; es decir, grupos heteroarilo que están unidos mediante un anillo no aromático) o, preferentemente, acridinilo, bencimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (que incluye 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (que incluye 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzoselenadiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (que incluye 1,6-naftiridinilo o, preferentemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (que incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizino, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo (que incluye 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidroquinolinilo (que incluye 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (que incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenetilo, tienilo, triazolilo (que incluye 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo) y similares. Los sustituyentes de los grupos heteroarilo pueden, cuando corresponda, estar situados en cualquier átomo del sistema anular, incluido un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser mediante cualquier átomo del sistema anular, incluido (cuando corresponda) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo de cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema anular. Los grupos heteroarilo también pueden estar en forma *N*- o *S*-oxidada. Se puede establecer que los grupos heteroarilo mencionados en la presente sean específicamente monocíclicos o bicíclicos. Cuando los grupos heteroarilo son policíclicos y en los cuales hay un anillo no aromático presente, entonces dicho anillo no aromático puede estar sustituido con uno o más grupos =O. Los grupos heteroarilo más preferidos que pueden mencionarse en la presente son grupos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos (p. ej., seleccionados preferentemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre).

Se puede establecer específicamente que el grupo heteroarilo sea monocíclico o bicíclico. En caso de que se especifique que el heteroarilo es bicíclico, entonces puede estar constituido por un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros (p. ej., un anillo heteroarilo monocíclico) fusionado con otro anillo de cinco, seis o siete miembros (p. ej., un anillo arilo o heteroarilo monocíclico).

Los heteroátomos que pueden mencionarse incluyen fósforo, silicio, boro y, preferiblemente, oxígeno, nitrógeno y azufre.

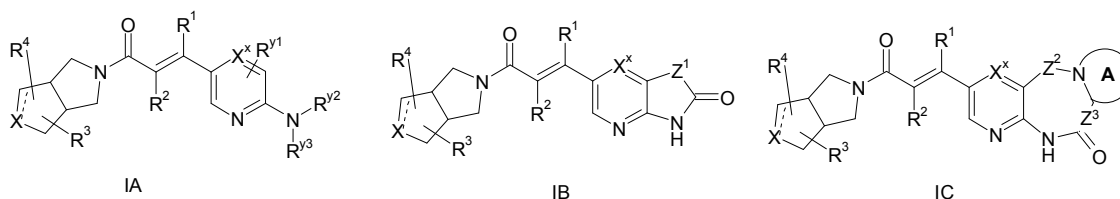
Para que no haya lugar a dudas, cuando se indica en la presente que un grupo (p. ej., un grupo alquilo C₁₋₆) puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (p. ej., seleccionados a partir de Y¹), entonces dichos sustituyentes (p. ej., definidos por Y¹) son independientes entre sí. Es decir, dichos grupos pueden estar sustituidos con el mismo sustituyente (p. ej., definido por Y¹) o sustituyentes diferentes (definidos por Y¹).

Todas las características individuales (p. ej., características preferidas) mencionadas en la presente se pueden considerar aisladas o combinadas con cualquier otra característica (incluida una característica preferida) mencionada en la presente (por lo tanto, las características preferidas se pueden considerar conjuntamente con otras características preferidas o independientemente de ellas).

El experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención que están sujetos a esta invención incluyen aquellos que son estables. Es decir, los compuestos de la invención incluyen aquellos que son lo suficientemente resistentes como para soportar su aislamiento, p. ej., a partir de la mezcla de reacción hasta obtener un grado útil de pureza.

El término "FabI" está aceptado en la técnica y se refiere a la enzima bacteriana que se cree que funciona como enoil-ACP (proteína portadora de acilos)-reductasa en el paso final de las cuatro reacciones incluidas en cada ciclo de biosíntesis de ácidos grasos bacterianos. Se cree que esta enzima está extensamente distribuida en las bacterias.

Para que no haya lugar a dudas, los siguientes compuestos de fórmula (I) (dadas las subdefiniciones (Ia), (Ib) y (Ic)) están dentro del alcance de la invención:



5 donde los componentes integrantes son como se han definido anteriormente en la presente. Para que no haya lugar a dudas, los sustituyentes R^3 y R^4 son opcionales (dado que se representan "de forma flotante" y que cada uno puede representar hidrógeno). Cuando los grupos R^3 y R^4 representan un sustituyente distinto de hidrógeno, entonces cada uno de ellos se puede situar en cualquier posición del anillo que contiene X, incluida la posición de X en sí.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

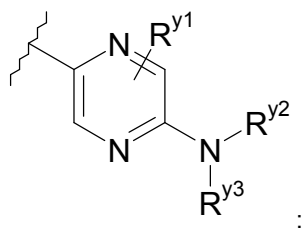
cuando R^1 o R^2 representan halo, entonces son preferentemente F o Cl;

más preferentemente, R^1 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

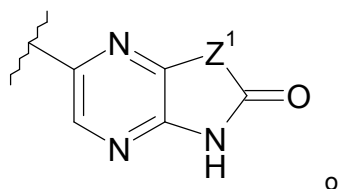
10 más preferentemente, R^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Los compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que, cuando R^x representa cualquiera de los anillos (i), (ii) o (iii), entonces estos anillos representan:

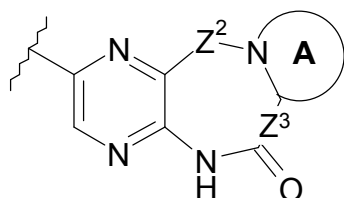
(i)



15 (ii)



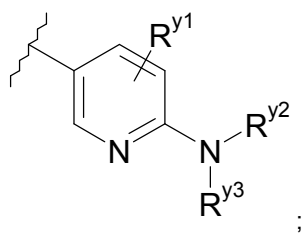
(iii)



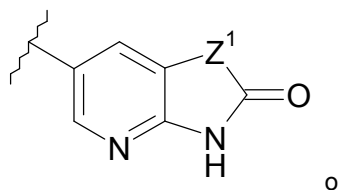
20 es decir, todos son anillos en los que el monociclo o el primer anillo (aromático) del biciclo o triciclo (que está unido al resto del compuesto de fórmula I) contiene dos átomos de nitrógeno (en una relación 1,4) y donde el resto de los componentes integrantes son como se han definido en la presente. Sin embargo, en una realización de la invención (por ejemplo, una realización preferida), los compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que:

cuando R^x representa cualquiera de los anillos (i), (ii) o (iii), entonces estos anillos representan

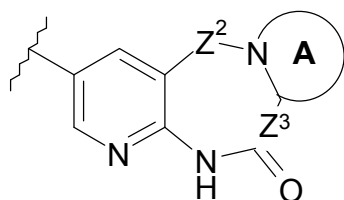
25 (i)



(ii)



(iii)




5

donde (en cada caso) los componentes integrantes son como se han definido en la presente. Por lo tanto, se prefiere que los anillos sean aquellos en los que X^x represente C.

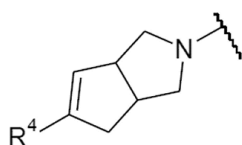
Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

R^3 representa hidrógeno (o no está presente);

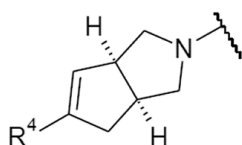
10 el enlace  representa un doble enlace y X representa $C(R^4)$;

el enlace  representa un enlace sencillo y X representa $N(R^4)$.

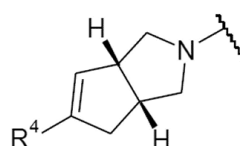
Por lo tanto, los anillos que contienen X preferidos son:



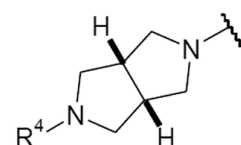
racémico (cis)



enantiómero (cis)

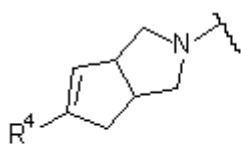


enantiómero (cis)

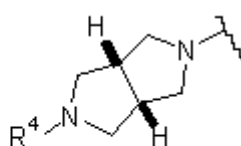


racémico (cis)

15 donde dos de los restos anteriores son racémicos y los otros dos son enantiómeros (pero en los cuales siempre existe una correlación *cis* en la unión de los anillos) y, en particular, se prefieren los siguientes:

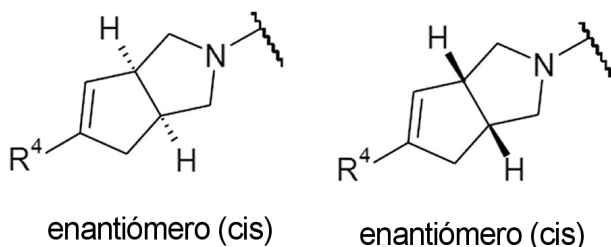


racémico (cis)



racémico (cis)

Además, en una realización diferente de la invención, se prefieren los siguientes enantiómeros del anillo que contiene X (*cis*) racémico relevante:



De este modo, los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

cuando X representa $C(R^3)(R^4)$, entonces R^3 representa hidrógeno;

más preferentemente, X representa $C(R^4)$ o $N(R^4)$ (y X representa especialmente $C(R^4)$);

- 5 el grupo R^3 "flotante" representa un sustituyente en cualquier posición del anillo que contiene X, p. ej., en cualquier posición adyacente a X;

R^3 representa hidrógeno, halo, -O-(alquilo C_{1-3}) o alquilo C_{1-3} , o más preferentemente R^3 representa hidrógeno (es decir, no está presente);

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

el grupo R^4 "flotante" representa un sustituyente en cualquier posición del anillo que contiene X, p. ej., en cualquier posición adyacente a X;

- 15 cuando R^4 representa un sustituyente en cualquier posición adyacente a X, entonces es preferentemente hidrógeno, halo, -O-(alquilo C_{1-3}) o alquilo C_{1-3} , sin embargo, en este contexto R^4 es preferentemente hidrógeno (es decir, no hay ningún sustituyente R^4 presente adyacente a X);

cuando X representa $C(R^3)(R^4)$, $C(R^4)$ o $N(R^4)$ (p. ej., cuando X representa $C(R^4)$ o $N(R^4)$, especialmente $C(R^4)$), entonces R^4 representa preferentemente un sustituyente distinto de hidrógeno (es decir, halo o $-T^1-R^{20}$), por ejemplo, en este contexto R^4 representa preferentemente $-T^1-R^4$;

- 20 se prefiere que haya al menos un sustituyente R^4 presente que represente $-T^1-R^4$ (p. ej., se prefiere que X represente $C(R^3)(R^4)$, $C(R^4)$ o $N(R^4)$ (especialmente $C(R^4)$ o $N(R^4)$) donde R^4 representa $-T^1-R^4$).

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que X representa $C(R^4)$ o $N(R^4)$ (especialmente $C(R^4)$) y, en este contexto, R^4 representa $-T^1-R^{20}$. En este contexto, se prefiere que:

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

- 25 cada Y^2 represente independientemente halo, -O-(alquilo C_{1-3}) o alquilo C_{1-3} (donde estos dos últimos grupos estén opcionalmente sustituidos con fluro);

cada R^{30} represente independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 (p. ej., C_{1-3});

- 30 cuando Y^1 represente arilo o heteroarilo, entonces estos grupos representen preferentemente aquellos definidos anteriormente en la presente (p. ej., fenilo o un grupo aromático de 5 o 6 miembros que contenga 1, 2 o 3 heteroátomos), donde estos grupos arilo o heteroarilo estén opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OCH₃ y CH₃ (pero que preferentemente no estén sustituidos);

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

R^{20} pueda representar (p. ej., cuando X represente $N(R^4)$ y R^4 sea $-T^1-R^{20}$ donde T^1 sea un enlace directo) alquilo C_{1-6} (p. ej., que contenga un doble enlace, preferentemente que forme, p. ej.,

$-CH_2-CH=CH_2$);

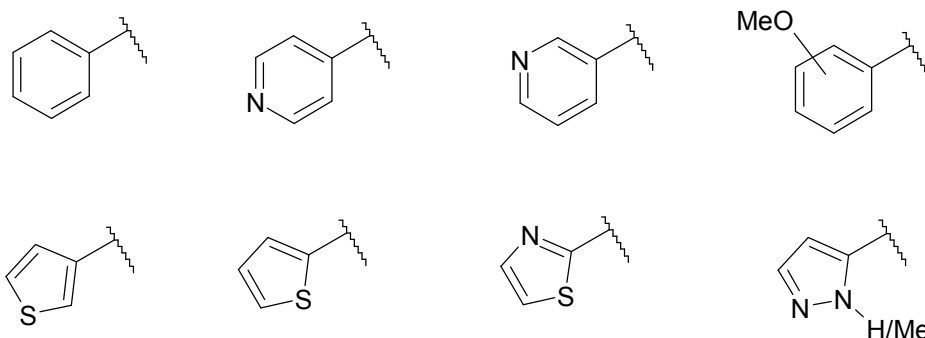
- 35 R^{20} represente de la forma más preferida arilo o heteroarilo, donde ambos estén opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de Y^2 ;

cuando R^{20} represente arilo, este represente preferentemente fenilo opcionalmente sustituido;

cuando R^{20} represente heteroarilo, este represente preferentemente un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contenga 1, 2 o 3 heteroátomos.

5 Los grupos R^{20} preferidos incluyen fenilo y grupos heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros que contengan de uno a cuatro heteroátomos (y que contengan preferentemente uno o dos heteroátomos) de modo que formen, por ejemplo, tienilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o similares. Los grupos R^{20} particularmente preferidos incluyen fenilo (p. ej., fenilo no sustituido o metoxifenilo tal como 2-metoxifenilo), tienilo (p. ej., 3-tienilo o 2-tienilo), tiazolilo (p. ej., 2-tiazolilo), piridilo (p. ej., 4-piridilo o 3-piridilo) y pirazolilo (p. ej., 5-pirazolilo tal como 1-metil-5-pirazolilo).

10 R^4 (cuando esté presente en $N(R^4)$) puede representar alquilo C_{1-6} (p. ej., $-CH_2-CH=CH_2$), sin embargo, los grupos R^4 mas preferidos (p. ej., presentes en X cuando X representa $C(R^4)$ o $N(R^4)$) están representados por los siguientes grupos:



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

15 no hay grupos R^{y1} presentes (es decir, 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);

uno de los grupos R^{y2} y R^{y3} representa hidrógeno y el otro representa $-Q^1-R^5$;

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

20 R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o dos (p. ej., un) sustituyente(s) seleccionado(s) entre $=O$ y Q^2) o arilo o heteroarilo (donde estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o dos (p. ej., un) sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de Q^3);

cuando R^5 representa alquilo C_{1-6} , preferentemente este no está sustituido (p. ej., $-CH_3$) o está sustituido con un sustituyente Q^2 (y un sustituyente $=O$ opcional, de modo que forma, p. ej.,

25 $-(CH_2)_2-C(O)-Q^2$);

cuando R^5 representa arilo opcionalmente sustituido, entonces este es preferentemente fenilo, más preferentemente fenilo no sustituido;

30 cuando R^5 representa heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces este es preferentemente un grupo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 (p. ej., un) heteroátomo(s) (preferentemente seleccionado(s) entre oxígeno, nitrógeno y azufre), de modo que forma, por ejemplo, piridilo (tal como 3-piridilo, 4-piridilo o 2-piridilo) o furanilo (p. ej., 3-furanilo);

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

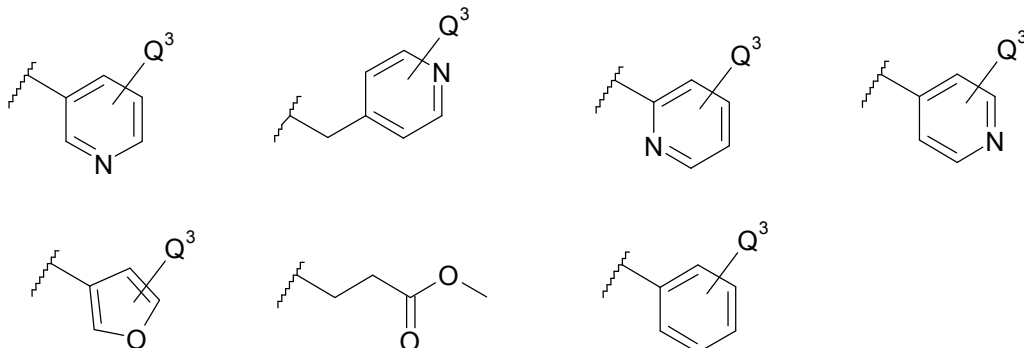
35 Q^3 representa halo (p. ej., cloro, fluoro, bromo o yodo), alquilo C_{1-6} (p. ej., C_{1-3}) (p. ej., metilo) u $-O$ (alquilo C_{1-6}) (p. ej., $-O$ (alquilo C_{1-3}) tal como $-OCH_3$).

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

40 (i) R^5 puede representar alquilo C_{1-6} según se ha definido 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 , donde Q^2 representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, según se ha definido en la presente;

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

El resto $-Q^1-R^5$ puede representar hidrógeno (y por lo tanto $-N(R^{y2})(R^{y3})$ puede representar $-NH_2$). Sin embargo, los restos $-Q^1$ preferidos incluyen $-C(O)-$ y los grupos R^5 preferidos incluyen $-CH_3$ y los siguientes grupos:



5 donde el sustituyente Q^3 "flotante" representa uno o más sustituyentes del anillo, según se define en la presente mediante Q^3 .

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

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

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

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 $-C(R^{z4})(R^{z5})-$;

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

15 Z^1 representa:

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

20 (iii) $-X^2-N(R^{z3})-X^{2a}-$, donde X^2 representa $-C(O)-$ y X^{2a} representa $-C(R^{z1})(R^{z2})-$; o

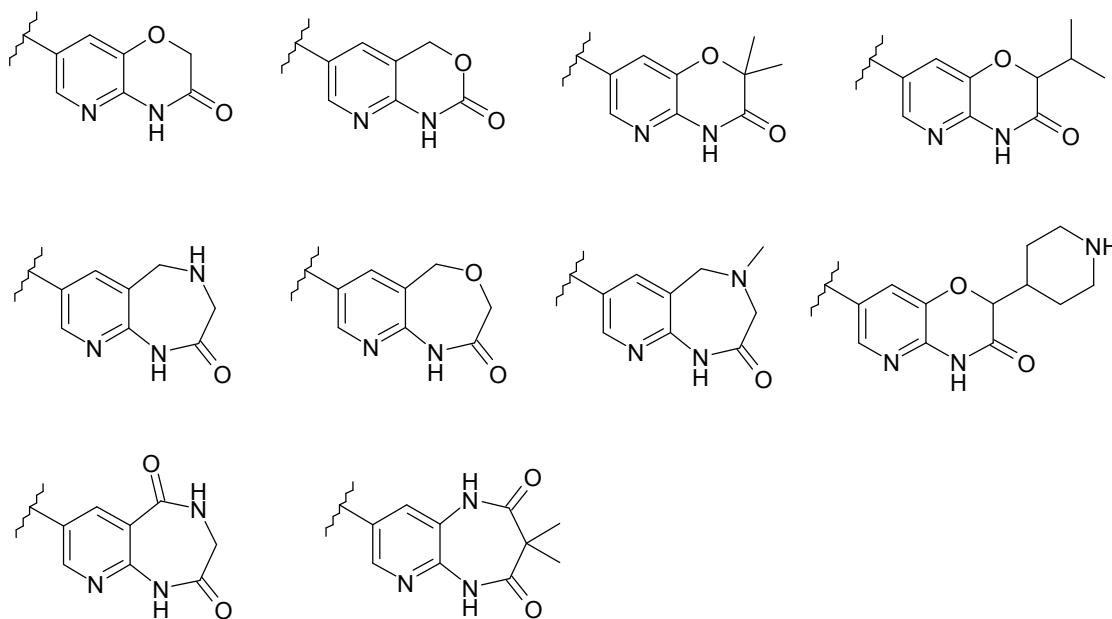
(iv) $-X^2-N(R^{z3})-X^{2a}-$, donde X^2 representa un enlace directo y X^{2a} representa $-C(O)-C(R^{z1})(R^{z2})-$;

R^{z3} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo);

25 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., uno) heteroátomos (preferentemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre) y que está preferentemente unido mediante un átomo de carbono, p. ej., 4-piperidinilo no sustituido);

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

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



5 donde los biciclos pueden estar opcionalmente sustituidos según se ha definido en la presente. En algunas estructuras, se representan sustituyentes opcionales (p. ej., metilo, isopropilo, piperidinilo) y, por lo tanto, los grupos R^x representados anteriormente tienen preferentemente esa estructura exacta (es decir, no están sustituidos si se representan como tales o están sustituidos con los sustituyentes específicos según se indica).

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

Z^2 representa $-C(R^{26})(R^{27})-$ o $-C(O)-$;

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

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

(i) Z^2 representa $-C(R^{26})(R^{27})-$ y Z^3 representa un enlace directo;

(ii) Z^2 representa $-C(R^{26})(R^{27})-$ y Z^3 representa $-CH_2-$;

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

R^{26} y R^{27} representan independientemente hidrógeno;

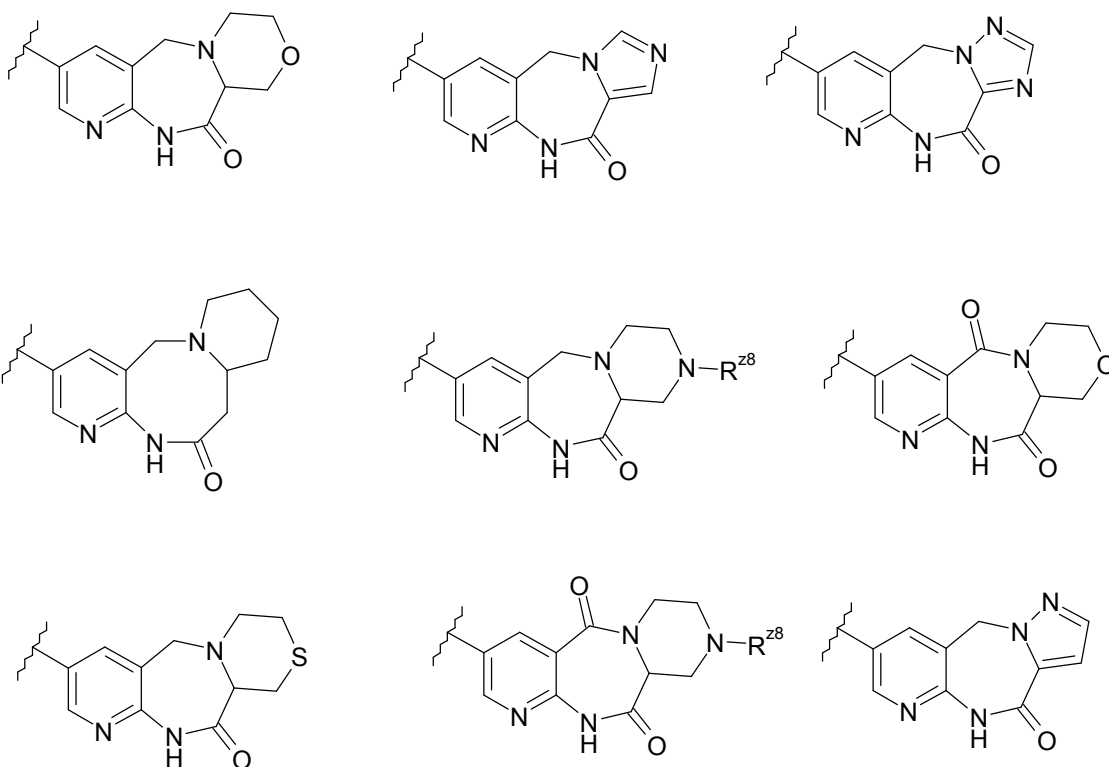
15 R^{28} representa hidrógeno (es decir, además el anillo A no está sustituido) o alquilo C_{1-6} (p. ej., C_{1-4}) (p. ej., etilo) opcionalmente sustituido con $=O$ y $-O-$ (alquilo C_{1-4}), de modo que forma, por ejemplo, un grupo $-C(O)-CH_3$, un grupo $-C(O)-OCH_2CH_3$ o un grupo $-C(O)O-$ *tert*-butilo;

el anillo "A" es uno que representa preferentemente:

20 (i) un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (p. ej., nitrógeno, oxígeno o azufre), de modo que forma, p. ej., morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo o piperazinilo;

(ii) un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales (p. ej., seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre), de modo que forma, por ejemplo, imidazolilo, triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazolilo) o pirazolilo.

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



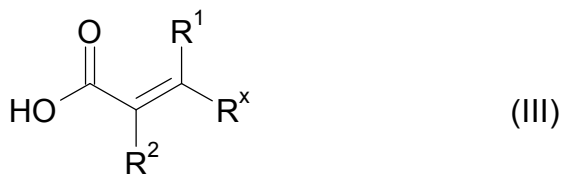
donde los triciclos pueden estar opcionalmente sustituidos según se ha definido en la presente. Sin embargo, preferentemente los grupos R^x son exactamente como los que se representan anteriormente, es decir, que además no están sustituidos o que contienen sustituyentes específicos según se representa (p. ej., con R^{z8}).

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante:

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



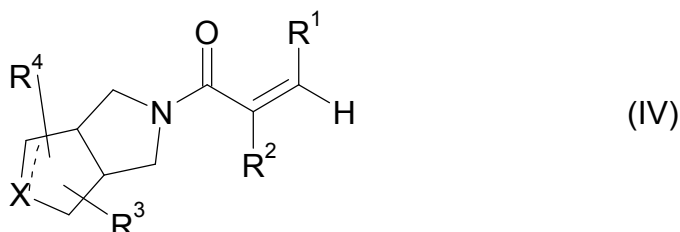
donde la línea de puntos, X, R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (III),



10 donde R^1 , R^2 y R^x son como se han definido anteriormente en la presente, por ejemplo, en condiciones de reacción de acoplamiento, por ejemplo, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (p. ej., 1,1'-carbonildiimidazol, N,N' -diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (o su clorhidrato), carbonato de N,N' -disuccinimido, 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-il)- N,N,N',N' -tetrametiluronio), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio, hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)fosfonio, 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 de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, hidróxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio y/o diisopropilamidu de litio (o

5 sus variantes)) y un disolvente adecuado (p. ej., tetrahidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina). Tales reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de un aditivo adicional tal como 1-hidroxibenzotriazol hidratado. Como alternativa, se puede convertir un grupo ácido carboxílico en condiciones estándar en el correspondiente cloruro de acilo (p. ej., en presencia de SOCl_2 o cloruro de oxalilo) y a continuación este cloruro de acilo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II), por ejemplo, en condiciones similares a las mencionadas anteriormente. Como alternativa adicional, cuando un grupo éster de un ácido carboxílico se convierte en una amida de un ácido carboxílico, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo adecuado tal como trimetilaluminio (y el compuesto relevante de fórmula (II));

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



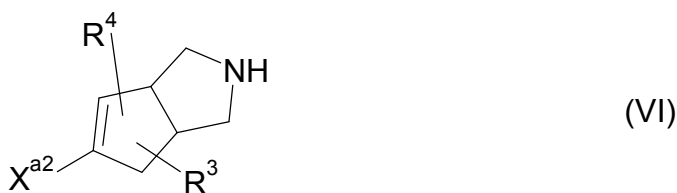
donde la línea de puntos, X, R^3 , R^4 , R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (V),



15 donde X^{a1} representa un grupo saliente adecuado tal como un grupo halo adecuado (p. ej., cloro, yodo y especialmente bromo), en condiciones de reacción adecuadas para la reacción, por ejemplo, en condiciones de reacción de acoplamiento con un catalizador metálico (p. ej., condiciones de reacción de acoplamiento con metales precia-
20 dos, donde el metal preciado es, p. ej., paladio), en particular en condiciones de reacción de Heck utilizando preferentemente un catalizador basado en paladio tal como acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) o similares (preferentemente, el catalizador es acetato de paladio), por ejemplo, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado (p. ej., acetonitrilo o similares), una base (p. ej., una base de tipo amina tal como *N,N*-diisopropilamina o similares) y un ligando (p. ej., trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina o similares). La reacción se puede llevar a cabo en un tubo sellado y/o en un microondas;

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

Los compuestos de fórmula (II) en los que el enlace adyacente a X es un doble enlace, X representa $\text{C}(\text{R}^4)$ y R^4 es un grupo aromático se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI),



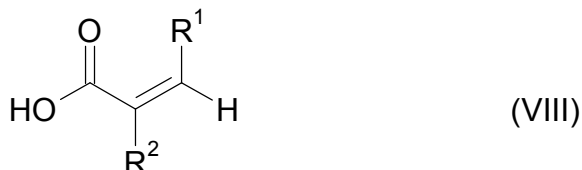
30 o un derivado protegido de este (p. ej., un derivado con el grupo amino protegido, p. ej., un derivado de tipo -N-Boc), donde X^{a2} representa un grupo saliente adecuado tal como yodo, bromo, cloro o un grupo sulfonato (p. ej., -OS(O)₂CF₃, un nonaflato o similares), y R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (VII),



35 donde Ar representa un grupo aromático (arilo o heteroarilo) que puede estar representado por R^4 , y X^{a3} representa un grupo adecuado tal como -B(OH)₂, -B(OR^{wx})₂ o -Sn(R^{wx})₃, donde cada R^{wx} representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ o, en el caso de -B(OR^{wx})₂, los grupos R^{wx} respectivos pueden estar conectados entre sí para formar un grupo cíclico de 4-6 miembros (tal como un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo), de modo que formen, por ejemplo, un grupo éster de tipo pinacolato boronato. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de
40 un sistema catalizador adecuado, p. ej., un metal (o una sal o un complejo de este) tal como Pd, CuI, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄ (es decir, tetrakis(trifenilfosfina) paladio), Pd₂(dba)₃ y/o NiCl₂ (los catalizadores preferidos incluyen paladio) y opcionalmente un ligando tal como PdCl₂(dppf).DCM, *t*-Bu₃P, (C₆H₁₁)₃P, Ph₃P, AsPh₃, P(*o*-Tol)₃, 1,2-bis(difenilfosfina)etano, 2,2'-bis(di-*tert*-butilfosfina)-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 1,1'-

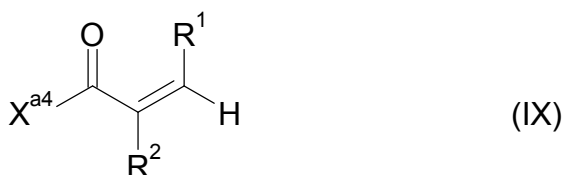
5 bis(difenilfosfinoferroceno), 1,3-bis(difenilfosfino)propano, xantphos o una mezcla de estos, junto con una base adecuada tal como Na₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, K₂CO₃, CsF, Et₃N, (*i*-Pr)₂NEt, *t*-BuONa o *t*-BuOK (o mezclas de estas; las bases preferidas incluyen Na₂CO₃ y K₂CO₃) en un disolvente adecuado tal como dioxano, tolueno, etanol, dimetilformamida, dimetoxietano, éter dimetilico del etilenglicol, agua, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano o mezclas de estos (los disolventes preferidos incluyen dimetilformamida y dimetoxietano). La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, a temperatura ambiente o una temperatura superior (p. ej., a una temperatura elevada tal como a aproximadamente la temperatura de reflujo del sistema de disolventes). La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada en un reactor cerrado o un microondas.

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



15 o un derivado de este (p. ej., un éster de este tal como -C(O)O-*tert*-butilo), donde R¹ y R² son como se han definido anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (V) según se ha definido anteriormente en la presente, por ejemplo, en condiciones de reacción tales como las descritas anteriormente en la presente (preparación de los compuestos de fórmula (I), paso del proceso (ii)), p. ej., DIPEA, Pd(OAc)₂, tri-*o*-tolilfosfina.

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



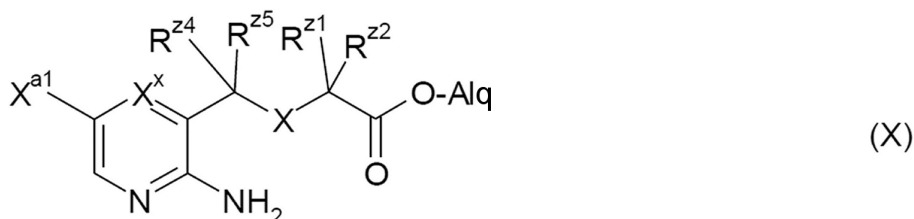
20 donde X^{a4} representa un grupo saliente adecuado, p. ej., un sulfonato, cloro, yodo o bromo (especialmente cloro), en condiciones de reacción estándar tales como en presencia de una base adecuada (p. ej., una base de tipo amina tal como trietilamina) y un disolvente adecuado (p. ej., diclorometano).

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



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

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



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

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



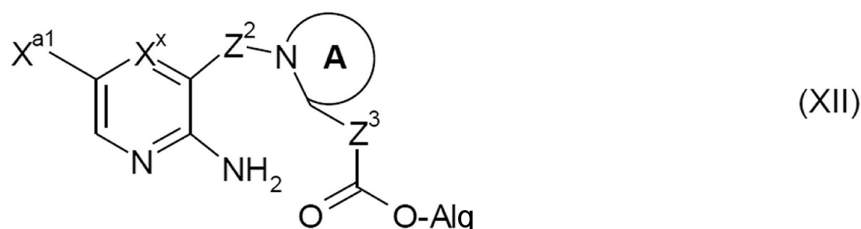
10 donde los componentes integrantes son como se han definido anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (XII),



15 donde X^{a5} representa un grupo saliente adecuado tal como cloro, yodo o bromo (especialmente bromo) y los demás componentes integrantes (R^{z1}, R^{z2} y Alq) son como se han definido anteriormente en la presente, por ejemplo, en unas condiciones de reacción, por ejemplo, en presencia de una base adecuada (p. ej., NaH) y un disolvente adecuado (p. ej., DMF). Los compuestos correspondientes de fórmula (V) donde no hay X^{a1} presente (es decir, representa hidrógeno) también se pueden preparar de forma respectiva (a partir de los compuestos de fórmula (XI) correspondientes donde no hay X^{a1} presente, es decir, representa hidrógeno).

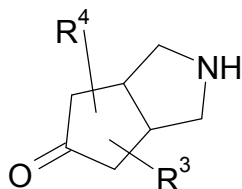
20 Los compuestos de fórmula (V) donde X^{a1} representa halo (p. ej., bromo) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto que corresponda a un compuesto de fórmula (V) pero donde X^{a1} represente hidrógeno, en unas condiciones de reacción adecuadas, p. ej., aquellas que contienen una fuente de iones haluro (p. ej., bromuro), por ejemplo, un electrófilo que proporciona una fuente de iones yoduro incluye yodo, diyodoetano, diyodotetracloroetano o, preferentemente, N-yodosuccinimida, una fuente de iones bromuro incluye N-bromosuccinimida y bromo, y una fuente de iones cloruro incluye N-clorosuccinimida, cloro y monocloruro de yodo, por ejemplo, en presencia de un disolvente adecuado.

25 Los compuestos de fórmula (V) donde R^x es la opción (iii), es decir, un triciclo (p. ej., donde Z³ es un enlace directo) se pueden preparar mediante la ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula (XII),



donde los componentes integrantes son como se han definido anteriormente en la presente, por ejemplo, en unas condiciones de reacción, por ejemplo, en presencia de una base adecuada (p. ej., NaH) y un disolvente adecuado (p. ej., DMF).

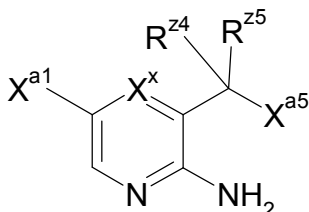
5 Los compuestos de fórmula (VI) donde X^{a2} representa $-O-S(O)_2CF_3$ se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIII),



(XIII)

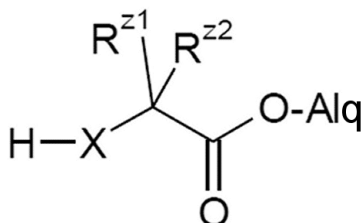
10 o un derivado protegido de este, por ejemplo, por reacción en presencia de una base adecuada (p. ej., una base de tipo amina tal como LDA o similares), la cual se puede preparar en primer lugar y el compuesto de fórmula (XIII) se puede añadir a esta, en, p. ej., presencia de un disolvente inerte (p. ej., un disolvente aprótico polar anhidro tal como THF anhidro) a una temperatura baja (p. ej., a aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), con posterior adición de *N*-feniltrifluorometanosulfonimida o similares.

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



(XIV)

15 donde X^{a5} representa un grupo saliente adecuado, tal como bromo, cloro o yodo (especialmente bromo), y los demás componentes integrantes son como se han definido anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (XV),



(XV)

20 donde los componentes integrantes son como se han definido anteriormente en la presente, en unas condiciones, por ejemplo, en presencia de una base adecuada (p. ej., una base de tipo amina tal como trietilamina) y un disolvente adecuado (p. ej., DMF), donde la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, p. ej., en un tubo sellado y/o en un microondas.

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

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

30 Ciertos compuestos intermedios se pueden adquirir de proveedores comerciales, pueden estar descritos en la bibliografía o se pueden obtener ya sea por analogía con los procesos descritos en la presente o mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas estándar, a partir de materiales de partida disponibles utilizando condiciones de reacción y reactivos adecuados.

35 Ciertos sustituyentes de los compuestos finales de la invención o de intermedios relevantes se pueden modificar una o más veces, durante o después de los procesos descritos anteriormente mediante métodos con los cuales estarán familiarizados los expertos en la técnica. Los ejemplos de tales métodos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones o nitraciones.

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

5 Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente y en lo sucesivo en la presente, es posible que sea necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios con grupos protectores.

10 La necesidad de una protección de este tipo variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación (y la necesidad puede ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica). Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz), 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc) y 2,4,4-trimetilpentan-2-ilo (los cuales se pueden desproteger por reacción en presencia de un ácido, p. ej., HCl en agua/alcohol (p. ej., MeOH)) o similares. El experto en la técnica determinará fácilmente la necesidad de una protección de este tipo. Por ejemplo, un resto éster de tipo -C(O)O-*tert*-butilo puede servir como grupo protector para un resto -C(O)OH y de este modo el primero se puede convertir en el último, por ejemplo, por reacción en presencia de un ácido suave (p. ej., TFA o similares).

15 La protección y desprotección de los grupos funcionales se puede llevar a cabo antes o después de una reacción en los esquemas mencionados anteriormente.

Los grupos protectores se pueden eliminar de acuerdo con técnicas con las cuales estarán familiarizados los expertos en la técnica y según se describe posteriormente en la presente. Por ejemplo, los compuestos/intermedios protegidos descritos en la presente se pueden convertir químicamente en compuestos no protegidos utilizando técnicas de desprotección estándar.

20 El tipo de química implicada determinará la necesidad y el tipo de grupos protectores, así como también la secuencia para llevar a cabo la síntesis.

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

25 Los compuestos de fórmula (I) como los preparados en los procesos descritos anteriormente en la presente se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros, los cuales se pueden separar unos de otros mediante procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Aquellos compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o selectiva y los enantiómeros se liberan a partir de ellas con álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. En estos métodos, se emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

30

35

Los compuestos descritos en la presente son inhibidores de la enzima FabI, tal como se demuestra en los ejemplos de la presente. Teniendo en cuenta estas propiedades inhibitorias de la enzima FabI, los compuestos descritos en la presente pueden ser útiles, por consiguiente, para tratar infecciones bacterianas. Por ejemplo, estos compuestos son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas tales como, por ejemplo, infecciones de las vías respiratorias superiores (p. ej., otitis media, traqueítis bacteriana, epiglotitis aguda, tiroiditis), de las vías respiratorias inferiores (p. ej., empiema, absceso pulmonar), cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa), gastrointestinales (p. ej., diarrea secretora, absceso esplénico, absceso retroperitoneal), del SNC (p. ej., absceso cerebral), oculares (p. ej., blefaritis, conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis, celulitis orbital y preseptal, dacriocistitis), renales y de las vías urinarias (p. ej., epididimitis, absceso intrarrenal y perinéfrico, síndrome del choque tóxico), cutáneas (p. ej., impétigo, foliculitis, abscesos cutáneos, celulitis, infección de heridas, miositis bacteriana), y óseas y articulares (p. ej., artritis séptica, osteomielitis). Además, los compuestos pueden ser útiles combinados con antibióticos conocidos.

40

45

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a compuestos de la invención para su uso como una medicina especialmente para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, en particular infecciones bacterianas provocadas por una bacteria que expresa una enzima FabI. Subsecuentemente, los compuestos de la presente se pueden utilizar con el fin de elaborar una medicina para tratar infecciones bacterianas, en particular infecciones bacterianas provocadas por una bacteria que expresa una enzima FabI.

50

Además, en la presente se describe 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 padece una infección bacteriana o ha estado expuesto a una bacteria infecciosa y sus síntomas se pueden aliviar administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, un sujeto que necesite tratamiento puede padecer una infección para la cual se pueden administrar los compuestos de la invención como tratamiento. En otro ejemplo, un sujeto que necesite

55

tratamiento puede tener una herida abierta o una lesión por quemadura para la cual se pueden administrar los compuestos de la invención como tratamiento profiláctico. Normalmente, un sujeto se tratará para combatir una infección bacteriana existente.

5 Un sujeto puede padecer 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*. Preferentemente, el sujeto se trata (profiláctica o terapéuticamente) para combatir una infección bacteriana provocada por una bacteria que expresa una enzima FabI.

10 Los términos "tratar" y "tratamiento", tal como se utilizan en la presente, se refieren al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, que incluye revertir, aliviar, prevenir o inhibir el avance de la enfermedad, trastorno o afección a la cual se aplican dichos términos, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección.

15 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención es aquella cantidad que, cuando se administra a un sujeto que necesita tratamiento, mejora el pronóstico del sujeto, p. ej., retrasa la aparición de uno o más de los síntomas asociados con una infección bacteriana en el sujeto y/o reduce su intensidad. La cantidad del compuesto descrito que se ha de administrar a un sujeto dependerá de la enfermedad particular, el modo de administración y las características del sujeto, tales como su estado de salud general, edad, sexo, genotipo, peso corporal, tolerancia a los fármacos y otras enfermedades. Un experto será capaz de determinar las dosis adecuadas dependiendo de estos y otros factores.

20 Los compuestos se pueden evaluar en uno de los diversos ensayos biológicos para determinar la concentración de compuesto necesaria para ejercer un efecto farmacológico determinado.

Además, 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.

25 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de sal de adición de ácido o base, como principio activo en mezcla íntima con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y dicho portador puede adoptar una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado deseada para la administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas se presenten en una forma farmacéutica unitaria adecuada, preferentemente, para la administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

30 Por ejemplo, a la hora de preparar las composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los portadores farmacéuticos líquidos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos 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, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a que su administración resulta sencilla, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones de inyección parenteral, el portador farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes para mejorar la solubilidad del principio activo. Las soluciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, utilizando un portador farmacéutico que comprenda una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. También se pueden preparar suspensiones inyectables utilizando portadores líquidos, agentes de suspensión y aditivos similares que sean adecuados. En las 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 combinados con proporciones minoritarias de aditivos adecuados que no provoquen ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos se pueden seleccionar de modo que faciliten la administración del principio activo sobre la piel y/o sean útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, una unción dorsal puntual o una pomada. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su mayor solubilidad en agua en comparación con la forma básica correspondiente, son obviamente más adecuadas para la preparación de composiciones acuosas.

50 Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas de la invención en una forma farmacéutica unitaria debido a la uniformidad de la dosis y a que su administración resulta sencilla. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de estos.

55

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto deglutibles como masticables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparadas de forma convencional con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), rellenos (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y similares), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes desintegrantes (p. ej., almidón de papa, glicolato sódico de almidón y similares), agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio) y similares. Tales comprimidos también se pueden recubrir mediante métodos muy conocidos en la técnica.

Los preparados líquidos para la administración oral pueden presentarse en forma de, p. ej., soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden formular como un producto seco que se ha de mezclar con agua y/u otro portador líquido adecuado antes de usarlo. Tales preparados líquidos se pueden preparar utilizando métodos 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, saborizantes, agentes enmascarantes y conservantes (p. ej., *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico).

Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferentemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato de sodio, alitamo, un edulcorante dihidrocalcónico, monelina, esteviosida, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o preferentemente sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente al menos un edulcorante espesante tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomaltitol, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se utilizan convenientemente en concentraciones bajas. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, dicha concentración puede estar comprendida entre aproximadamente un 0.04% y un 0.1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante espesante se puede utilizar de forma eficaz en concentraciones más altas comprendidas entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 35%, preferentemente entre aproximadamente un 10% y un 15% (peso/volumen).

Los saborizantes farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes con sabor amargo en las formulaciones de dosis baja son preferentemente saborizantes con sabor a fruta tal como sabor a cereza, framuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos saborizantes puede proporcionar muy buenos resultados. En las formulaciones de dosis alta puede que se necesiten saborizantes farmacéuticamente aceptables más potentes tales como caramelo de chocolate, menta fresca, fantasía y similares. Cada saborizante puede estar presente en la composición final con una concentración comprendida entre aproximadamente un 0.05% y un 1% (peso/volumen). Las combinaciones de tales saborizantes potentes se emplean de forma beneficiosa. Preferentemente, se utiliza un saborizante que no sufra ninguna pérdida o cambio de sabor y/o color en las condiciones de la formulación.

Los compuestos de la invención se pueden formular para la administración parenteral por inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias, p. ej., en ampollas o recipientes multidosis, que incluyan un conservante añadido. Se pueden presentar en formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes isotonzantes, de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar presente en forma de polvo que ha de ser mezclado con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de usarlo.

Los compuestos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contengan bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades antibacterianas asociado con la inhibición de la enzima FabI podrán determinar fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a partir de los resultados de las pruebas que se presentan más adelante en la presente. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz estará comprendida entre aproximadamente 0.001 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente que se desee tratar. Podría resultar adecuado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en forma de dos o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan cada una de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg, más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg del principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de la invención utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el paciente pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, dicha "cantidad terapéuticamente eficaz" se puede reducir o

incrementar dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, los intervalos de la cantidad diaria eficaz que se han mencionado anteriormente son solamente orientativos.

- 5 Los compuestos de la invención/fórmula (I) pueden presentar la ventaja de que pueden ser más eficaces, menos tóxicos, tener una acción más prolongada, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, ser más fácilmente absorbidos y/o presentar un perfil farmacocinético mejor (p. ej., mayor biodisponibilidad oral y/o menor eliminación) y/o presentar otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles en comparación con compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para su uso en las indicaciones mencionadas anteriormente o en otras.
- 10 Por ejemplo, los compuestos de la invención/fórmula (I) pueden presentar la ventaja de que posean una solubilidad termodinámica buena o mejorada (p. ej., en comparación con compuestos conocidos en la técnica anterior; y, por ejemplo, según se determina mediante un método conocido y/o un método descrito la presente). Los compuestos de la invención/fórmula (I) también pueden presentar la ventaja de que posean un espectro amplio de actividad frente a agentes antibacterianos (p. ej., un espectro más amplio de actividad antibacteriana en comparación con compuestos conocidos en la técnica anterior; y, por ejemplo, según se determina mediante pruebas conocidas y/o pruebas descritas en la presente). Los compuestos de la invención/fórmula (I) también pueden presentar la ventaja de que posean una biodisponibilidad oral y unas propiedades farmacocinéticas *in vivo* buenas o mejoradas. También pueden presentar la ventaja de que presenten una eficacia *in vivo* buena o mejorada. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden adaptar para la administración/formulación intravenosa y, por lo tanto, pueden presentar una eficacia *in vivo* mejorada cuando se administran por vía intravenosa.
- 15
- 20

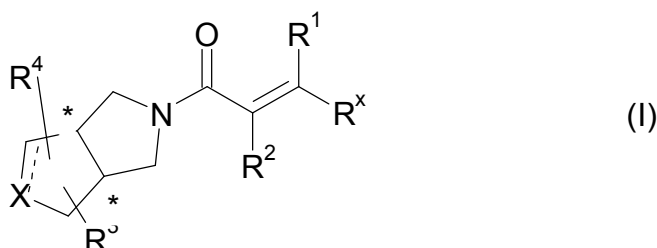
Parte experimental

Abreviaturas

- 25 “DMF” se define como *N,N*-dimetilformamida, “DCM” o “CH₂Cl₂” se define como diclorometano, “MeOH” se define como metanol, “EtOH” se define como etanol, “MgSO₄” se define como sulfato de magnesio y “THF” se define como tetrahidrofurano, “AcOEt” o “EtOAc” se define como acetato de etilo, “DIPEA” se define como diisopropiletilamina, “EDCI” se define como monoclóhidrato de *N*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, “HOBT” se define como 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, “DIPA” se define como diisopropilamina, “K₂CO₃” se define como carbonato de potasio, “TFA” se define como ácido trifluoroacético, “NH₄OH” se define como hidróxido de amonio, “NaHCO₃” se define como la sal monosódica del ácido carbónico, “Et₂O” se define como éter dietílico, “Na₂SO₄” se define como la sal disódica del ácido sulfúrico, “CH₃CN” se define como acetonitrilo, “NaOH” se define como hidróxido de sodio, “*n*-BuLi” se define como *n*-butillitio, “*i*-PrOH” se define como isopropanol, “Pd(OAc)₂” se define como acetato de paladio, “DMA” se define como dimetilacetamida, “Et₃N” se define como trietilamina, SFC se define como cromatografía de fluidos supercríticos.
- 30

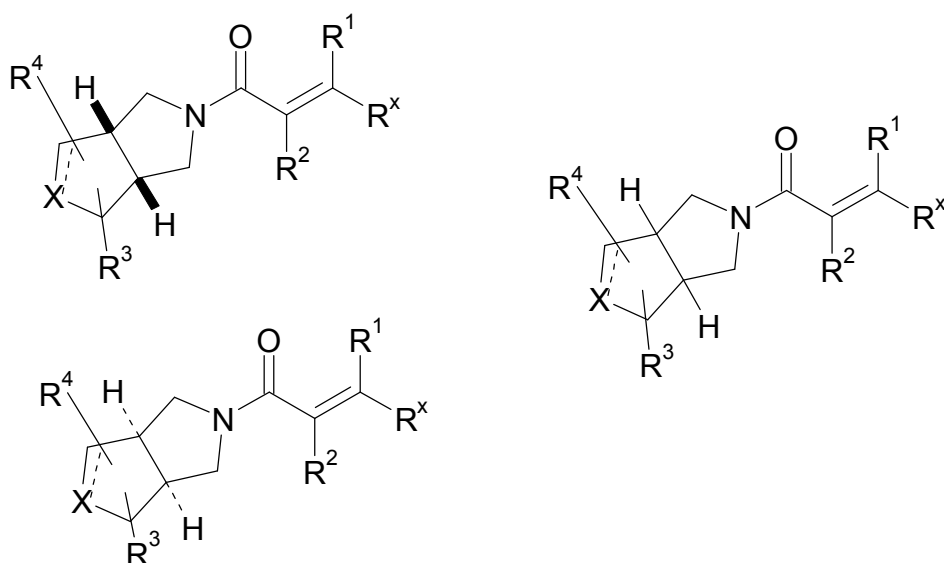
Representación estereoquímica

- 35 Los compuestos de fórmula (I) contienen al menos dos átomos de carbono asimétricos, según se ilustra a continuación, donde los átomos de carbono asimétricos se identifican con un * :



Debido a la tensión anular en el sistema de dos anillos de cinco miembros fusionados, solamente se pueden preparar las formas "*cis*" y no las formas "*trans*".

- 40 Compuestos de fórmula (I) donde el sistema de dos anillos de cinco miembros fusionados presenta la configuración "*cis*".



Cada uno de los compuestos anteriores que se representa como "cis" está constituido por una mezcla racémica de dos enantiómeros y se han utilizado enlaces en negrita o enlaces con una línea discontinua para indicar esta configuración estereoquímica relativa.

- 5 En cada caso, se separó un compuesto "cis" de este tipo en sus dos enantiómeros individuales y la configuración estereoquímica del enantiómero individual se designó a continuación como R^* o S^* , lo cual indica una estereoquímica relativa. Por consiguiente, un enantiómero individual designado como (R^*, S^*) puede tener la configuración absoluta (R, S) o la configuración (S, R). Si se conocía la estereoquímica absoluta de un átomo de carbono quiral específico en un enantiómero individual, los enlaces en negrita y con líneas de puntos se reemplazaron por enlaces con cuña para indicar que el compuesto es un enantiómero individual con una estereoquímica absoluta conocida.
- 10

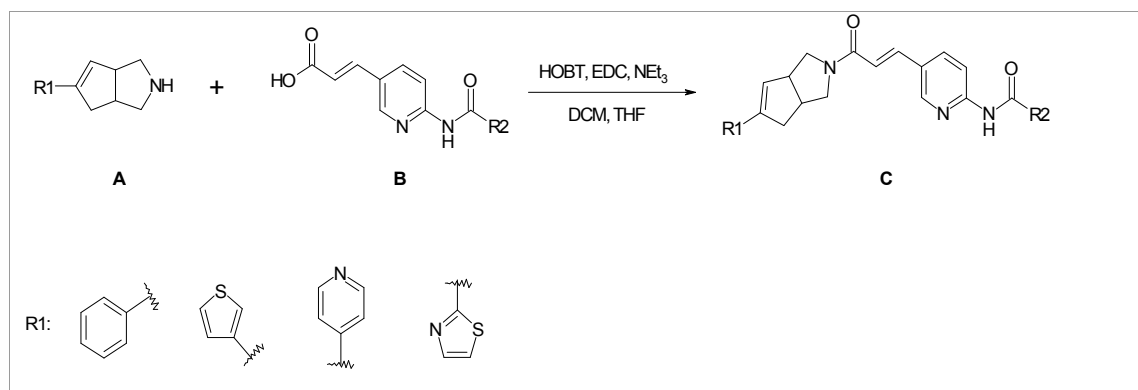
Se aplican los mismos principios a los anillos fusionados que pueda representar R^x .

Síntesis de los ejemplos

Síntesis de los compuestos finales donde R^x representa un anillo (i):

15 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS FINALES C

Ejemplo A - Preparación del Intermedio A



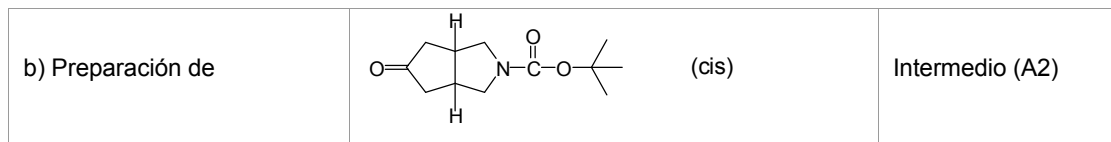
Ejemplo A(i)

Preparación del Intermedio (A1)

a) Preparación de		Intermedio (A1)
-------------------	--	-----------------

Una solución del éster *tert*-butílico del ácido alilprop-2-inilcarbámico (CAS 147528-20-9, 45 g, 0.23 mol), carbonilo de cobalto (17.5 g, 46.1 mmol) y 1,1,3,3-tetrametil-2-tiourea (36.6 g, 0.277 mol) en tolueno (1.8 L) se agitó y se calentó a 70 °C durante 5 horas en un autoclave bajo presión de CO (2-3 bar). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho corto de celite y se evaporó a sequedad. Se añadió DCM al residuo y se filtró a través de un lecho corto de celite con el fin de obtener una solución transparente. Se evaporó a sequedad para obtener 85.7 g de residuo crudo. Se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (en gel de sílice, 20-45 µm, 1000 g, fase móvil (gradiente de DCM/AcOEt desde 95/5 hasta 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 36.5 g del Intermedio (A1).

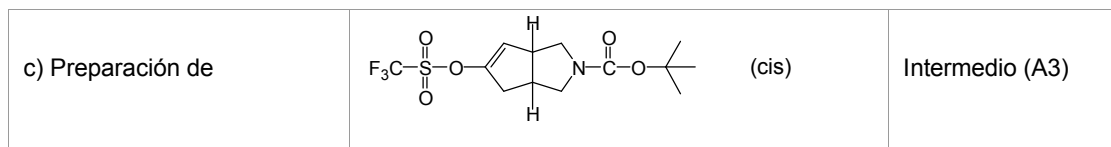
10 Preparación del Intermedio (A2)



Una mezcla del Intermedio (A1) (37.6 g, 0.168 mol) y paladio al 10% sobre carbón (7.5 g) en acetato de etilo (750 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 30 minutos con 3 bar en un recipiente reactor cerrado. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho corto de celite y se evaporó a sequedad para obtener 38.2 g del Intermedio (A2).

15

Preparación del Intermedio (A3)

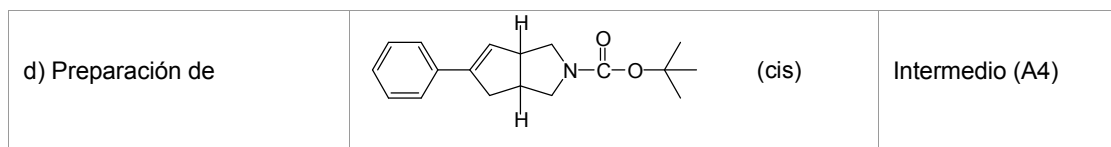


Se añadió *n*-BuLi 1.6 M en hexano (64 mL, 0.102 mol) gota a gota a -20 °C, en atmósfera de N₂, a una solución de diisopropilamina (14.3 mL, 0.102 mol) en THF anhidro (140 mL) y a continuación la mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió una solución del Intermedio (A2) (19.1 g, 84.8 mmol) en THF anhidro (190 mL) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. Se añadió una solución de *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (36.4 g, 0.102 mmol) en THF anhidro (110 mL) a -78 °C, a continuación se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se evaporó a sequedad. Se añadió DCM al residuo, se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad para obtener 27.7 g del Intermedio (A3).

20

25

Preparación del Intermedio (A4)

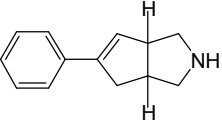


Una solución del Intermedio (A3) (9.3 g, 26.0 mmol) y ácido fenilborónico (3.81 g, 31.2 mmol) en una solución de carbonato de potasio 2 M (26 mL) y éter dimetílico del etilenglicol (93 mL) se purgó con N₂ durante 10 minutos, a continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfin)paladio (3.0 g, 2.6 mmol). El reactor cerrado se calentó a 80 °C utilizando un sistema CEM Mars de microondas de cavidad multimodal con una potencia disponible comprendida entre 0 y 400 W durante 30 min. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. La purificación del residuo se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice (330 g, 15-40 µm, heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para obtener 4.3 g del Intermedio (A4).

30

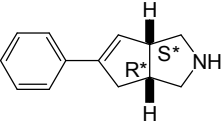
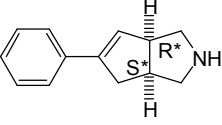
35

Preparación del Intermedio (A5)

e) Preparación de		(cis)	Intermedio (A5)
-------------------	---	-------	-----------------

- Se añadió ácido trifluoroacético (44 mL) gota a gota a una solución del Intermedio (A4) (14.5 g, 50.8 mmol) en CH₂Cl₂ (44 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación la mezcla se enfrió hasta 5 °C. Se añadió NaOH 3 N lentamente hasta que la mezcla fue básica y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 3 N y a continuación con agua, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para obtener 8.8 g de un compuesto racémico correspondiente al Intermedio (A5).

Preparación del Intermedio (A6) y (A7)

f) Preparación de		Intermedio (A6)
y		Intermedio (A7)

- El Intermedio (A5) se purificó y se resolvió mediante SFC quiral (en CHIRALPAK AD-H, 5 µm, 250x20 mm). Fase móvil (0.3% de isopropilamina, 73% de CO₂, 27% de iPrOH). Se recogieron las fracciones puras y se eliminó el disolvente para obtener 3.9 g del Intermedio (A7) (*R**, *S**) ($[\alpha]_D^{20} = -53.19^\circ$ (589 nm, c 0.3365 en % p/v, DMF, 20 °C)) y 4 g del Intermedio (A6) (*S**, *R**) ($[\alpha]_D^{20} = +38.6^\circ$ (589 nm, c 0.285 en % p/v, DMF, 20 °C)).

Intermedio (A6)

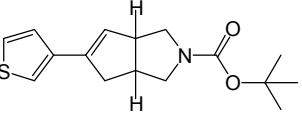
- ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 6.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.30 - 3.39 (m, 1 H), 2.77 - 2.94 (m, 4 H), 2.66 (dd, *J* = 3.0, 11.1 Hz, 1 H), 2.58 (dd, *J* = 3.0, 11.1 Hz, 1 H), 2.46 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H).

Intermedio (A7)

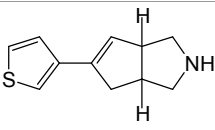
- ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 6.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.30 - 3.39 (m, 1 H), 2.77 - 2.94 (m, 4 H), 2.66 (dd, *J* = 3.0, 11.1 Hz, 1 H), 2.58 (dd, *J* = 3.0, 11.1 Hz, 1 H), 2.46 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H).

Ejemplo A(ii)

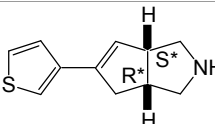
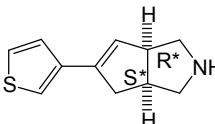
Preparación del Intermedio (A8)

a) Preparación de		(cis)	Intermedio (A8)
-------------------	---	-------	-----------------

- Una solución del Intermedio (A3) (44.4 g, 111.82 mmol) y ácido 3-tiofenoborónico (17.17 g, 134.19 mmol) en carbonato de potasio 2 M (112 mL) y éter dimetílico del etilenglicol (444 mL), en un recipiente abierto, se purgó con N₂ durante 10 minutos, a continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfin)paladio (12.92 g, 223.65 mmol). La solución se calentó a 78 °C utilizando un sistema CEM MARS de microondas de cavidad multimodal con una potencia disponible comprendida entre 0 y 400 W durante 1 hora. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron agua y EtOAc. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación con salmuera, se secó con MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (en gel de sílice, 20-45 µm, 1000 g, fase móvil (80% de heptano, 20% de AcOEt)). Se recogieron las fracciones puras y se concentraron para obtener 16 g del Intermedio (A8).

b) Preparación de	 (cis)	Intermedio (A9)
-------------------	---	-----------------

5 Se añadió ácido trifluoroacético (14.37 mL, 186.47 mmol) a una solución del Intermedio (A8) (5.72 g, 18.65 mmol) en CH₂Cl₂ (57 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió K₂CO₃ (solución acuosa al 10%, 50 mL) y a continuación K₂CO₃ sólido a 0 °C para basificar la solución. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (en gel de sílice, 20-45 µm, 1000 g, fase móvil (1% de NH₄OH, 93% de DCM, 7% de MeOH)). Se recogieron las fracciones puras y se concentraron para obtener 12 g del Intermedio (A9).

c) Preparación de		Intermedio (A10)
y		Intermedio (A11)

10 El Intermedio (A9) se purificó y se resolvió mediante SFC quiral (en CHIRALPAK AD-H, 5 µm, 250x20 mm). Fase móvil (0.3% de isopropilamina, 80% de CO₂, 20% de metanol). Se recogieron las fracciones puras y se eliminó el disolvente para obtener 5.8 g del Intermedio (A11) (*R**,*S**) ($[\alpha]_D^{20} = -12.4^\circ$ (589 nm, c 0.5 en % p/v, DCM, 20 °C)) y 5.6 g del Intermedio (A10) (*S**,*R**) ($[\alpha]_D^{20} = +9.43^\circ$ (589 nm, c 0.35 en % p/v, DCM, 20 °C)).

Intermedio (A10)

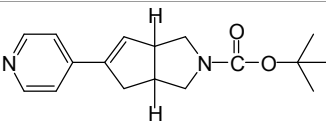
15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.49 (dd, *J* = 2.5, 5.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 5.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 3.28 - 3.33 (s a, 1 H), 2.75 - 2.87 (m, 4 H), 2.61 (dd, *J* = 2.8, 10.7 Hz, 1 H), 2.54 (dd, *J* = 3.3, 10.9 Hz, 1 H), 2.40-2.15(m, 2 H).

Intermedio (A11)

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.49 (dd, *J* = 2.5, 5.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 5.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 3.28 - 3.33 (s a, 1 H), 2.75 - 2.87 (m, 4 H), 2.61 (dd, *J* = 2.8, 10.7 Hz, 1 H), 2.54 (dd, *J* = 3.3, 10.9 Hz, 1 H), 2.40-2.15(m, 2 H).

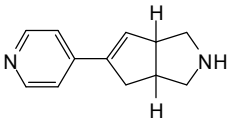
Ejemplo A(iii)

Preparación del Intermedio (A12)

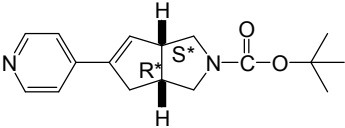
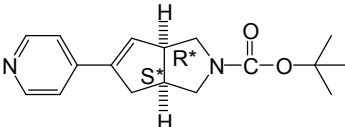
a) Preparación de	 (cis)	Intermedio (A12)
-------------------	---	------------------

25 Una solución del Intermedio (A3) (108 g, 0.302 mol) y ácido piridin-4-borónico (49.5 g, 0.363 mol) en carbonato de potasio acuoso 2 M (302 mL, 0.604 mol) y éter dimetílico del etilenglicol (1.1 L) se purgó con N₂ durante 5 minutos, a continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfinapaladio) (34.9 g, 0.030 mol), la mezcla se calentó a 78 °C utilizando un microondas multimodal (CEM Mars 5) con una potencia disponible comprendida entre 0 y 800 W durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación con salmuera, se secó con MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (en gel de sílice, 15-40 µm, 300 g, fase móvil (0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de iPrOH)). Se recogieron las fracciones puras y se eliminó el disolvente para obtener 47.6 g del Intermedio (A12).

30

b) Preparación de		(cis)	Intermedio (A13)
-------------------	---	-------	------------------

El Intermedio (A12) se desprotegió de acuerdo con las técnicas descritas en la presente, con el fin de obtener el Intermedio (A13).

c) Preparación de		Intermedio (A14)
y		Intermedio (A15)

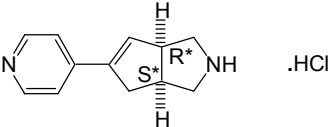
- 5 El Intermedio (A13) se purificó y se resolvió mediante cromatografía en Chiralpak AD (20 μm , 2000 g, 110 mm) con una tasa de flujo de 750 mL/min. La fase móvil fue metanol al 100%. Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para obtener 18.7 g del Intermedio (A15) (R^*, S^*) ($[\alpha]_D^{20} = +55.75^\circ$ (589 nm, c 0.339 en % p/v, DMF, 20 $^\circ\text{C}$)) y 20.7 g del Intermedio (A14) (S^*, R^*) ($[\alpha]_D^{20} = -68.38^\circ$ (589 nm, c 0.253 en % p/v, DMF, 20 $^\circ\text{C}$)).

Intermedio (A14)

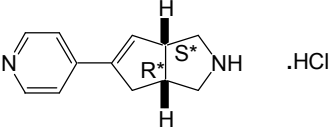
- 10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 3.36 - 3.61 (m, 4 H), 2.81 - 3.02 (m, 3 H), 2.61-2.53 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H)

Intermedio (A15)

- ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 3.36 - 3.61 (m, 4 H), 2.81 - 3.02 (m, 3 H), 2.61-2.53 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H)

(c) Preparación de		Intermedio (A16)
--------------------	---	------------------

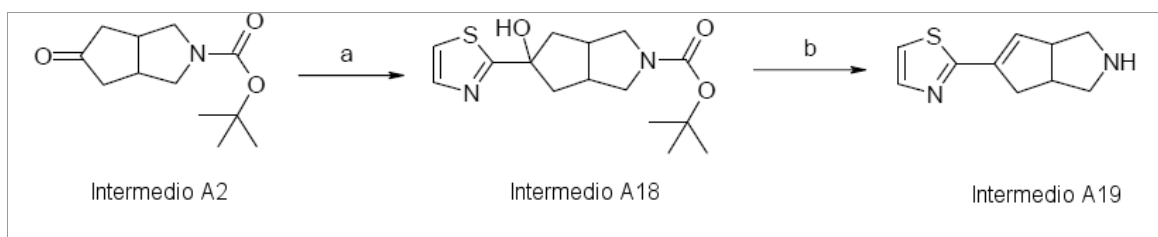
- 15 Se añadió el Intermedio (A15) (24.8 g, 86.6 mmol) a HCl en dioxano (4 M, 108 mL) a 5 $^\circ\text{C}$ y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El precipitado se separó por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío a 70 $^\circ\text{C}$ para obtener 21.1 g del Intermedio (A16).

(d) Preparación de		Intermedio (A17)
--------------------	---	------------------

- 20 El Intermedio (A17) se preparó de forma análoga partiendo del Intermedio (A14).

Ejemplo A(iv)

Preparación del Intermedio A19



n-BuLi, Et₂O, tiazol, desde -78 °C hasta TA, 18 h; b) HCl, 140 °C, 1 h, microondas

Preparación del Compuesto 1 (Intermedio A18)

5 Bajo un flujo de N₂, se añadió *n*-BuLi (1.6 M en hexanos) (40 mL, 63.92 mmol) gota a gota a -78 °C a una solución de tiazol (4.16 mL, 58.59 mmol) en Et₂O (50 mL) y a continuación la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución del Intermedio (A2) (12 g, 56.27 mmol, descrito en la otra patente) en Et₂O (50 mL), a continuación la mezcla se agitó y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo (17 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 g, 15-40 μm, fase móvil constituida por un gradiente de heptano/EtOAc desde 80/20 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para obtener 10 g (61%) del Intermedio A18.

Preparación del Intermedio A19

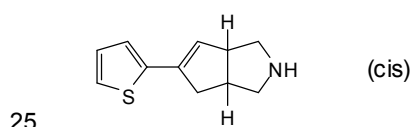
15 Una mezcla del Intermedio A18 (1.05 g, 3.38 mmol) en una solución acuosa de HCl al 37% en agua (7 mL) en un tubo sellado se calentó a 140 °C utilizando un microondas de modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia disponible comprendida entre 0 y 400 W durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre K₂CO₃ ac. al 10%, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron: 0.23 g, (35%).

La fase acuosa se evaporó a sequedad, el sólido se suspendió en CH₂Cl₂ y se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. Se obtuvieron: 0.29 g, (45%).

20 Se agruparon los dos lotes para la purificación, la cual se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm, 30 g, fase móvil constituida por un gradiente desde 100% de CH₂Cl₂ hasta 90% de CH₂Cl₂, 10% de CH₃OH y 1% de NH₄OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para obtener 0.42 g (65%) del Intermedio A19.

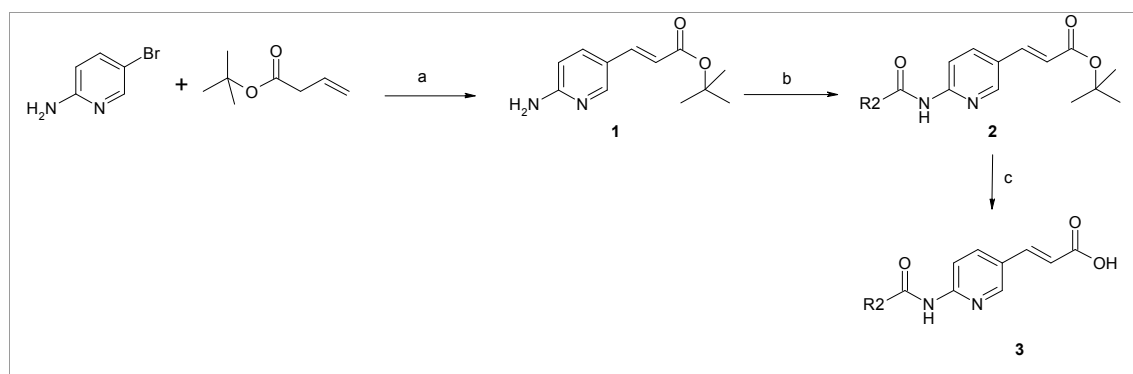
Preparación del Intermedio A20

El siguiente Intermedio A20:



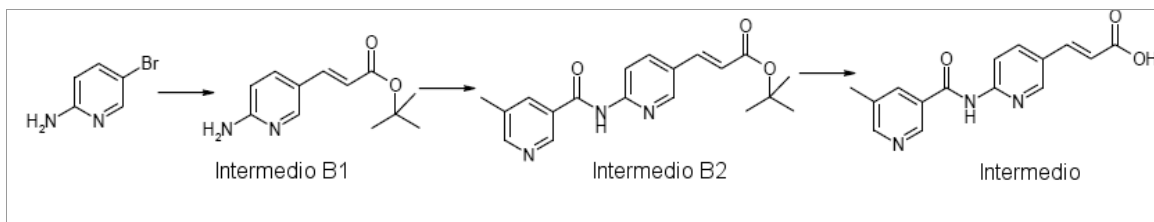
se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos para preparar el Intermedio A9.

Ejemplo B - Preparación del Intermedio B



a) DIPEA, Pd(OAc)₂, tri-*o*-tolilfosfina, DMF, ACN, microondas; b) HATU, DIPEA, DMF, 70 °C; c) TFA, HCl en dioxano, DCM, TA

Preparación del Intermedio (B3)



5 Preparación del Intermedio B1

Una solución de 2-amino-5-bromopiridina (4 g, 23.12 mmol), acrilato de *tert*-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 N₂ 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 utilizando un sistema CEM MARS de microondas de cavidad multimodal con una potencia disponible (50%) comprendida entre 0 y 800 W durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiOH 20-45 µm, 450 g, eluyente: 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM y 3% de MeOH). Se obtuvo: el Intermedio B1 como un polvo amarillo pálido, 3.55 g (70%).

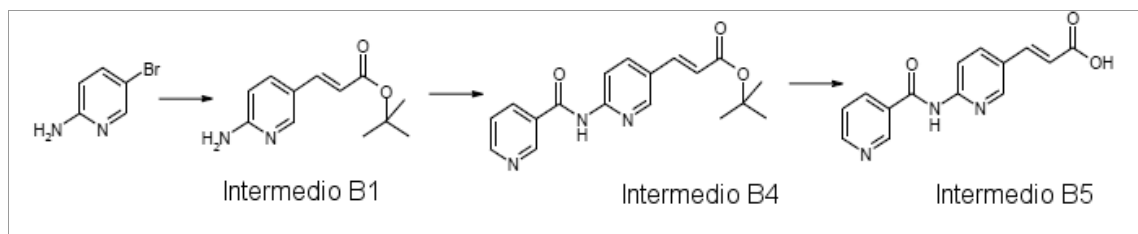
15 Preparación del Intermedio B2

Una solución del Intermedio B1 (0.8 g, 3.63 mmol), ácido 5-metilnicotínico (0.9 g, 6.54 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-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 anhidro (16 mL) se agitó durante toda la noche a 70 °C. La mezcla se vertió sobre agua. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó en EtOH para proporcionar un polvo beis pálido. Se obtuvo: el Intermedio B2, 0.86 g (70%).

Preparación del Intermedio B3

Se añadió ácido trifluoroacético (4.9 mL, 63.35 mmol) a una solución del Intermedio B2 (0.86 g, 2.53 mmol) en CH₂Cl₂ (9 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró a presión reducida y a continuación se lavó disgregándola con Et₂O, se separó por filtración y se secó al vacío. Posteriormente, el residuo se lavó disgregándolo durante toda la noche con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (8.2 mL, 32.94 mmol), el sólido se separó por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío (70 °C). Se obtuvo: el Intermedio B3 - polvo blanco, 0.878 g (99%).

Preparación del Intermedio B5

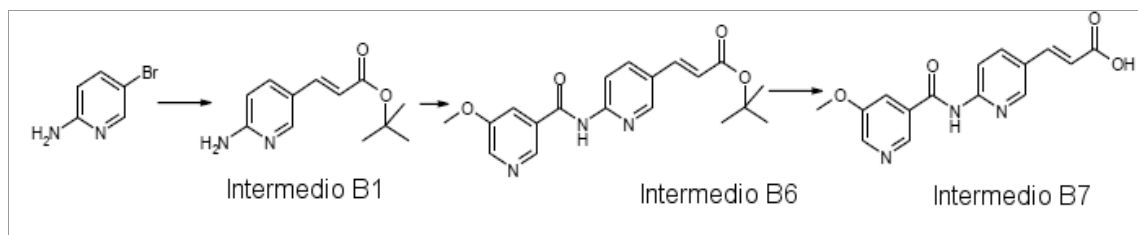


El Intermedio B4 se preparó del mismo modo que el Intermedio B2, partiendo del Intermedio B1 y ácido nicotínico CAS [59-67-6]. Se obtuvieron: 0.35 g, 29%.

Preparación del Intermedio B5

El Intermedio B5 se preparó del mismo modo que el Intermedio B3, partiendo del Intermedio B4. Se obtuvieron: 0.99 g, 99%.

Preparación del Intermedio B7



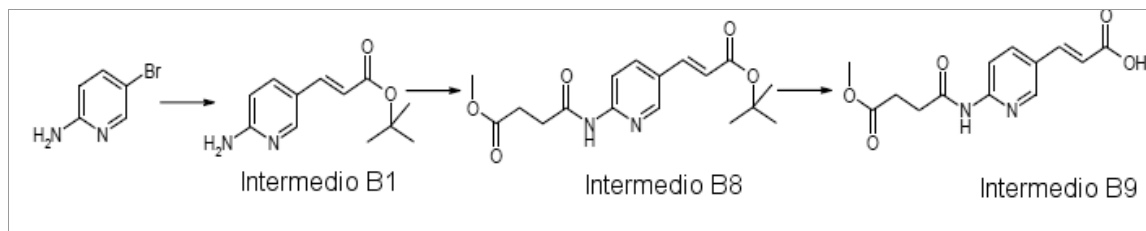
Preparación del Intermedio B6

El Intermedio B6 se preparó del mismo modo que el Intermedio B2, partiendo del Intermedio B1 y ácido 5-metoxinicotínico CAS [1044919-31-4]. Se obtuvieron: 0.74 g, 92%.

5 **Preparación del Intermedio B7**

El Intermedio B7 se preparó de acuerdo con los procedimientos para preparar el Intermedio B3, partiendo del Intermedio B6. Se obtuvieron: 0.75 g, 97%.

Preparación del Intermedio B9



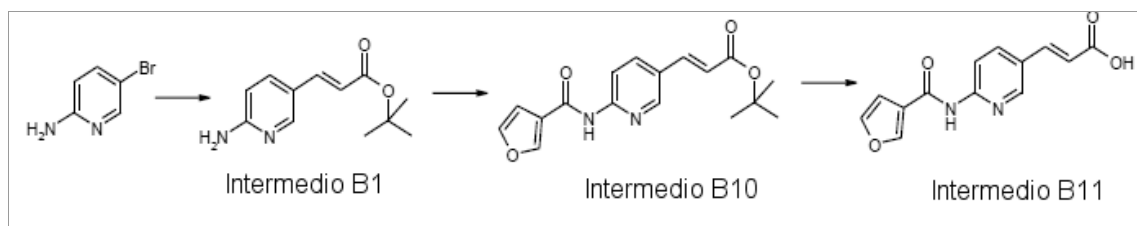
10 **Preparación del Intermedio B8**

El Intermedio B8 se preparó del mismo modo que el Intermedio B2, partiendo del Intermedio B1 y succinato de monometilo CAS [3878-55-5]. Se obtuvieron: 0.76 g, 65%.

Preparación del Intermedio B9

15 El Intermedio B9 se preparó del mismo modo que el Intermedio B3, partiendo del Intermedio B8. Se obtuvieron: 0.40 g, 99%.

Preparación del Intermedio B11



Preparación del Intermedio B10

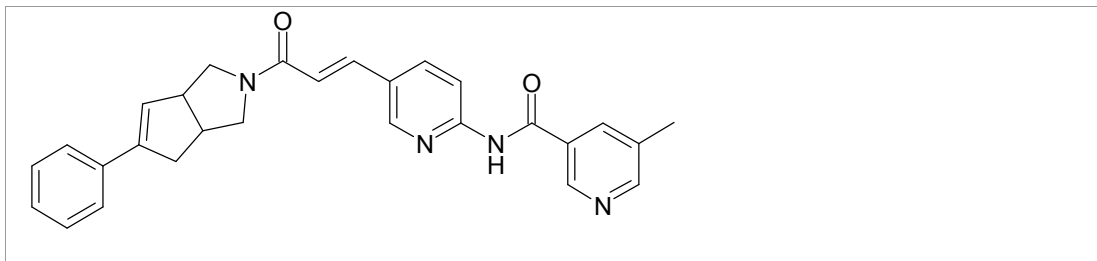
20 El Intermedio B10 se preparó del mismo modo que el Intermedio B2, partiendo del Intermedio B1 y ácido 3-furónico CAS [488-93-7]. Se obtuvieron: 0.35 g, 49%.

Preparación del Intermedio B11

El Intermedio B11 se preparó del mismo modo que el Intermedio B3, partiendo del Intermedio B10. Se obtuvieron: 0.38 g, 91%.

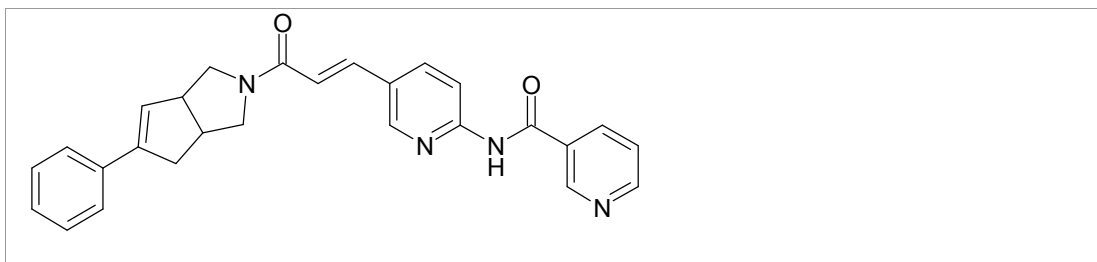
Ejemplo C (compuestos finales)

25 **Síntesis de los compuestos finales (Compuesto C)**

Preparación del Compuesto C1

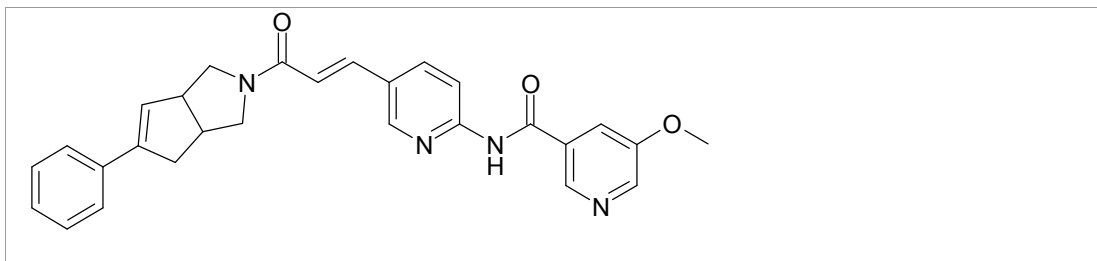
5 Una solución del Intermedio A5 (0.09 g, 0.49 mmol), Intermedio B3 (0.17 g, 0.49 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.079 g, 0.58 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.11 g, 0.58 mmol) y trietilamina (0.24 mL, 1.7 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) y THF (4 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre agua. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó en EtOH, se separó por filtración y se secó al vacío a 60 °C. Se obtuvo: el Compuesto C1 como un polvo beis, 0.102 g (47%). P.f. 214 °C.

10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.19 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 3.15 Hz, 1H), 8.71-8.68 (m, 1H), 8.60 (s a, 1H), 8.17 - 8.29 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.57 Hz, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.05 - 7.14 (m, 1H), 6.21 (s a, 1H), 3.35 - 4.07 (m, 5H), 2.89 - 3.28 (m, 2H), 2.61 - 2.67 (m, 1H), 2.36 - 2.40 (m, 3H).

Preparación del Compuesto C2

15 El Compuesto C2 se preparó del mismo modo que el Compuesto C1, partiendo del Intermedio A5 y el Intermedio B5. Se obtuvo: el Compuesto C2 como un polvo blanco, 0.060 g (35%). P.f. 238 °C.

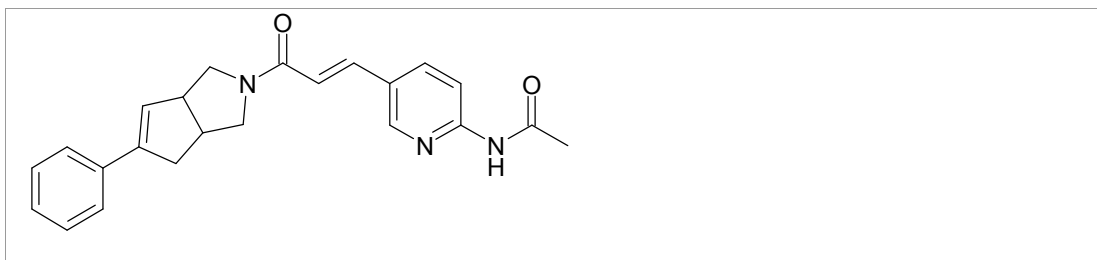
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.27 (s a, 1H), 9.13 (d, *J* = 3.15 Hz, 1H), 8.72-8.68 (m, 1H), 8.68 (d, *J* = 9.77 Hz, 1H), 8.32 - 8.38 (m, 1H), 8.19 - 8.30 (m, 2H), 7.55 (dt, *J* = 4.18, 8.04 Hz, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.57 Hz, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.05 - 7.15 (m, 1H), 6.21 (s a, 1H), 3.41 - 4.08 (m, 5H), 2.88 - 3.23 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H).

Preparación del Compuesto C3

El Compuesto C3 se preparó del mismo modo que el Compuesto C1, partiendo del Intermedio A5 y el Intermedio B7. Se obtuvo: el Compuesto C3 como un polvo blanco, 0.083 g (49%). P.f. 205 °C.

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.26 (s, 1H), 8.72-8.76 (m, 1H), 8.66 - 8.71 (m, 1H), 8.70-8.66 (m, 1H), 8.20 - 8.30 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.57 Hz, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.06 - 7.14 (m, 1H), 6.20 (s a, 1H), 3.89 - 4.07 (m, 4H), 3.41 - 3.86 (m, 3H), 2.88 - 3.22 (m, 3H), 2.61 - 2.67 (m, 1H).

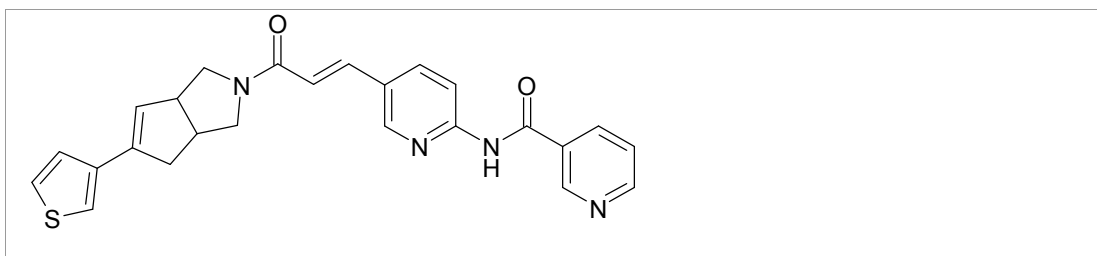
Preparación del Compuesto C4



El Compuesto C4 se preparó del mismo modo que el Compuesto C1, partiendo del Intermedio A5 y el ácido (2*E*)-3-[6-(acetilamino)-3-piridinil]-2-propenoico CAS [160648-18-0]. Se obtuvo: el Compuesto C4 como un polvo blanco, 0.076 g (38%). P.f. 251 °C.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.68-10.58 (m, 1H), 8.61-8.56 (m, 1H), 8.04 - 8.20 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.57 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.57 Hz, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 6.20 (s a, 1H), 3.38 - 4.07 (m, 5H), 2.87 - 3.25 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 3H).

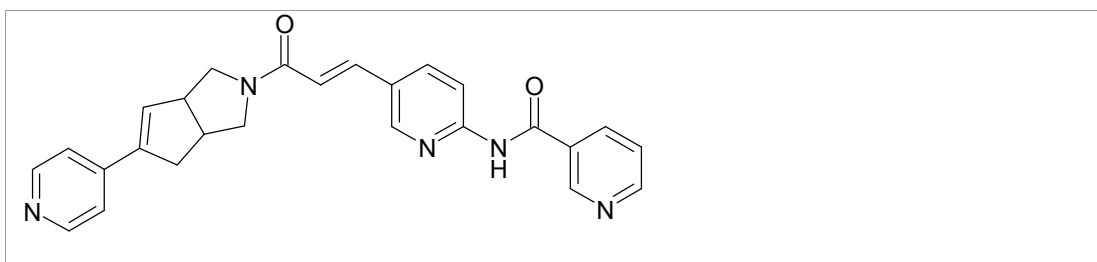
Preparación del Compuesto C5



- 10 El Compuesto C5 se preparó del mismo modo que el Compuesto C1, partiendo del Intermedio A9 y el Intermedio B5. Se obtuvo: el Compuesto C5 como un polvo blanco, 0.107 g (54%). P.f. 236 °C.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.27 (s a, 1H), 9.12 - 9.15 (m, 1H), 8.76 (dt, J = 2.13, 4.57 Hz, 1H), 8.66 - 8.70 (m, 1H), 8.33 - 8.37 (m, 1H), 8.20 - 8.29 (m, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 7.34 - 7.37 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.02 (s a, 1H), 3.40 - 4.05 (m, 5H), 2.85 - 3.21 (m, 3H).

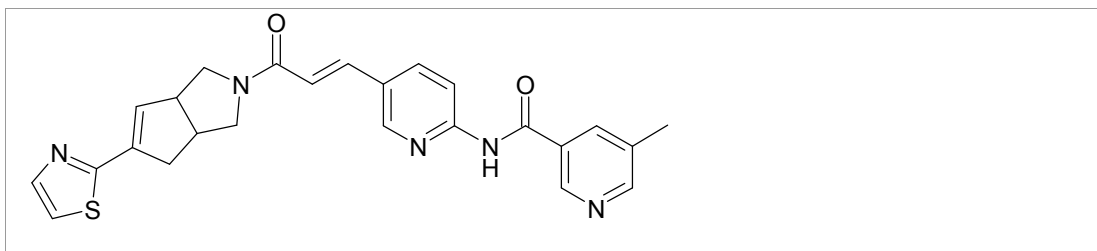
- 15 Preparación del Compuesto C6



El Compuesto C6 se preparó del mismo modo que el Compuesto C1, partiendo del Intermedio A13 y el Intermedio B5. Se obtuvo: el Compuesto C6 como un polvo blanco, 0.048 g (19%). P.f. 196 °C.

- 20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.30-11.26 (m, 1H), 9.13 (s a, 1H), 8.76 (s a, 1H), 8.68 (d, J = 9.46 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.04 Hz, 2H), 8.35 (s a, 1H), 8.20 - 8.30 (m, 2H), 7.52 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.54 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 3.40 - 4.09 (m, 4H), 2.87 - 3.24 (m, 3H), 2.69-2.62 (m, 1H).

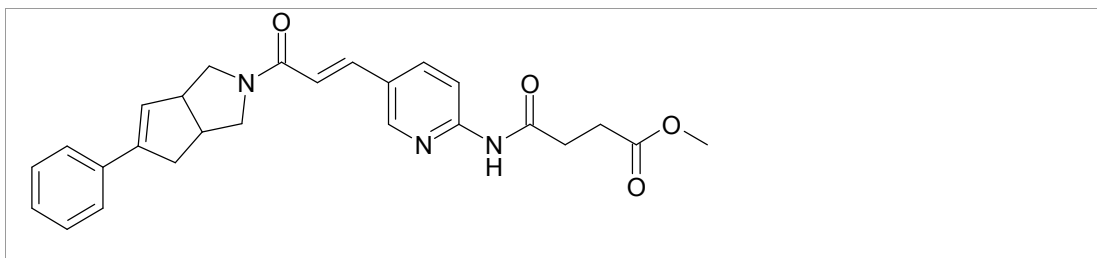
Preparación del Compuesto C7



El Compuesto C7 se preparó del mismo modo que el Compuesto C1, partiendo del Intermedio A19 y el Intermedio B5. Se obtuvo: el Compuesto C7 como un polvo blanco, 0.107 g (54%). P.f. 231 °C.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.21-11.18 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 6.31$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 - 8.28 (m, 3H), 7.79 - 7.84 (m, 1H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.44 - 4.08 (m, 5H), 2.60 - 3.27 (m, 3H), 2.34 - 2.41 (m, 3H).

Preparación del Compuesto C8



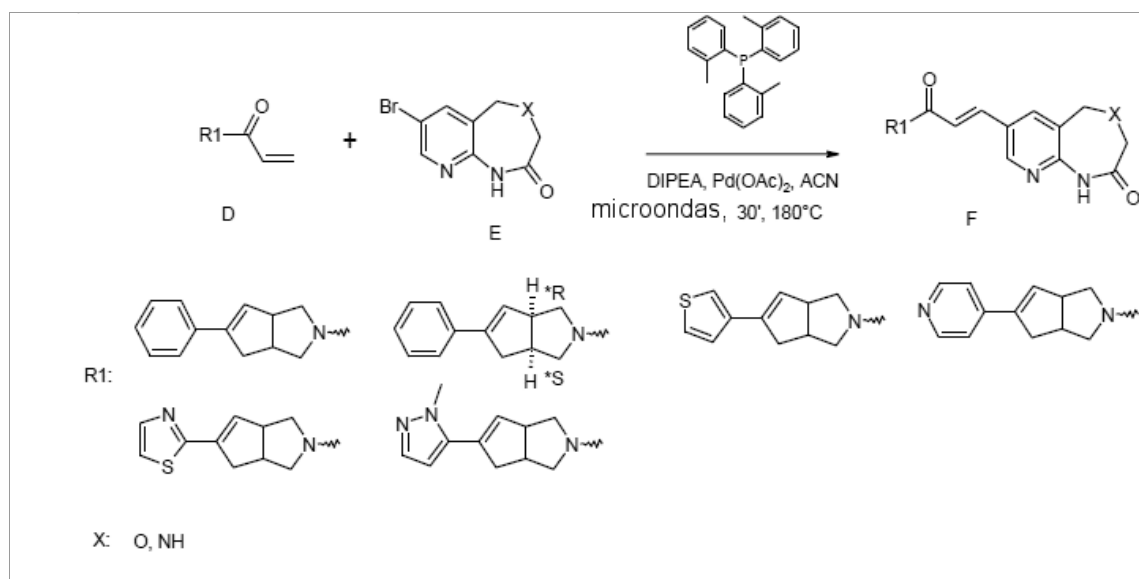
- 10 El Compuesto C8 se preparó del mismo modo que el Compuesto C1, partiendo del Intermedio A5 y el Intermedio B9. Se obtuvo: el Compuesto C8 como un polvo amarillo pálido, 0.151 g (51%). P.f. 216 °C.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.71 - 10.76 (m, 1H), 8.54-8.60 (m, 1H), 8.10 - 8.19 (m, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 7.57$ Hz, 2H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 7.57$ Hz, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 6.99 - 7.08 (m, 1H), 6.18 - 6.22 (m, 1H), 3.39 - 4.05 (m, 8H), 2.87 - 3.21 (m, 3H), 2.55 - 2.74 (m, 4H).

- 15 El resto de los compuestos de la tabla, donde hay compuestos en los que el anillo es (i), se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente, utilizando materiales de partida que se pueden adquirir de proveedores comerciales cuando corresponda.

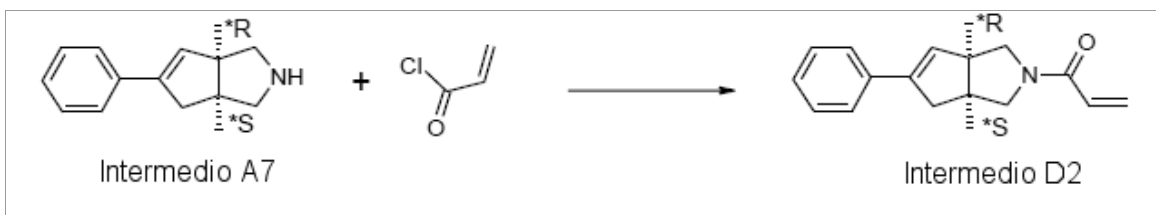
Preparación de los compuestos finales donde el anillo R^x es un anillo (ii):

Síntesis de los compuestos finales F



Preparación del Intermedio D**Preparación del Intermedio D1**

- 5 Una solución de cloruro de acrilóilo (0.88 mL, 10.82 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió gota a gota a 5 °C a una solución del Intermedio A5 (2.0 g, 9.02 mmol) y trietilamina (1.5 mL, 10.82 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL), a continuación la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y CH_2Cl_2 , la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm , 40 g, gradiente de la fase móvil: desde 100% de CH_2Cl_2 hasta 98% de CH_2Cl_2 y 2% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para obtener 1.12 g (52%) del Intermedio D1 como un sólido blanco.

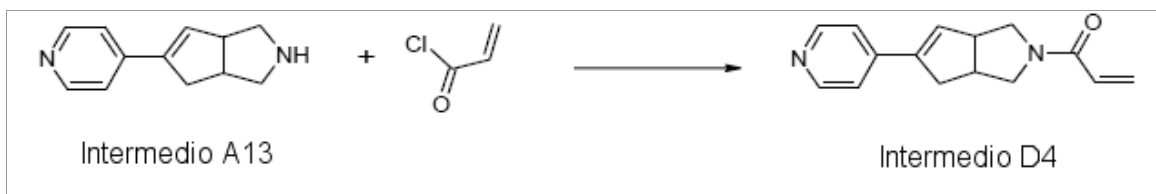
Preparación del Intermedio D2

- 15 El Intermedio D2 se preparó del mismo modo que el Intermedio D1, partiendo del Intermedio A7. Se obtuvieron: 1.4 g, cuantitativo.

Preparación del Intermedio D3

El Intermedio D3 se preparó del mismo modo que el Intermedio D1, partiendo del Intermedio A9. Se obtuvieron: 0.72 g, 98%.

- 20 **Preparación del Intermedio D4**



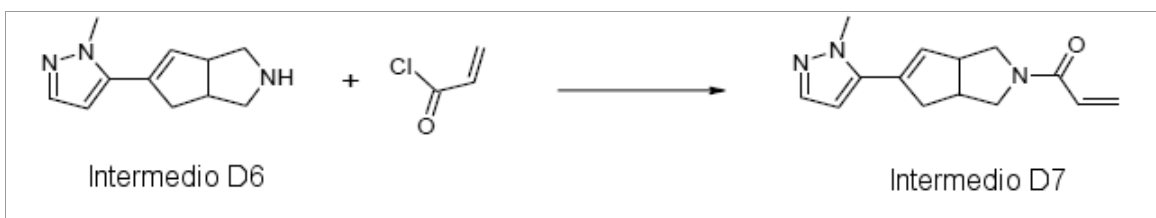
El Intermedio D4 se preparó del mismo modo que el Intermedio D1, partiendo del Intermedio A13. Se obtuvieron: 0.28 g, 78%.

Preparación del Intermedio D5



El Intermedio D5 se preparó del mismo modo que el Intermedio D1, partiendo del Intermedio A19. Se obtuvieron: 0.32 g, 88%.

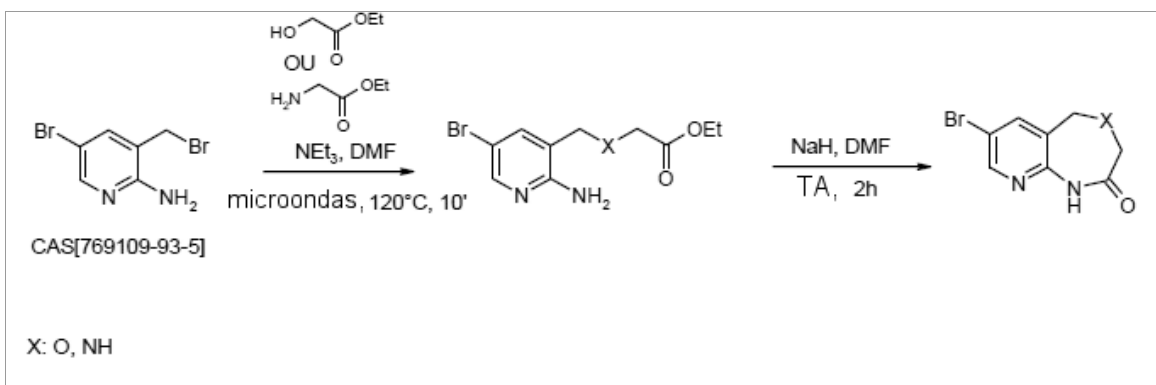
Preparación del Intermedio D7



5

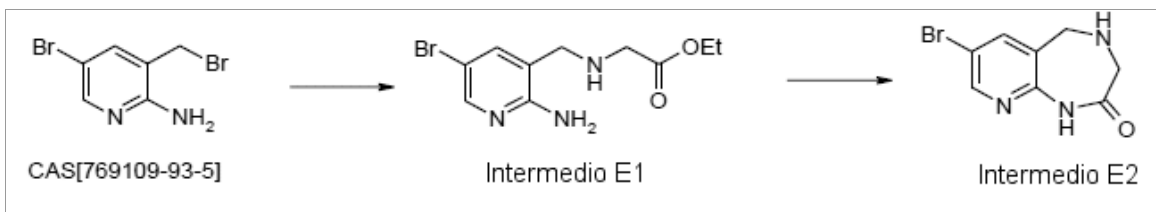
El Intermedio D7 se preparó del mismo modo que el Intermedio D1, partiendo del Intermedio D6 (donde D6 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente en la presente para la preparación del Intermedio A4). Se obtuvieron: 0.3 g, 88%.

Preparación del Intermedio E



10

Preparación del Intermedio E2



Preparación del Intermedio E1

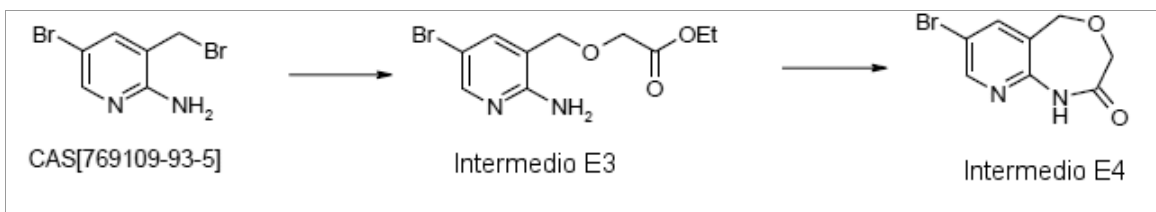
Una mezcla del clorhidrato del éster metílico de la glicina (4.93 g, 39.3 mmol), 2-amino-5-bromo-3-bromoetilpiridina (10 g, 19.7 mmol) y trietilamina (13.7 mL, 98.3 mmol) en DMF (100 mL), en un tubo sellado, se calentó a 120 °C utilizando un microondas de modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia disponible comprendida entre 0 y 400 W durante 10 min. Se añadieron CH2Cl2 y la mínima cantidad de agua, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO4) y se evaporó a sequedad. El residuo (6 g) se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (120 g, 15-40 μm , fase móvil 100% de CH2Cl2). Se recogieron las fracciones puras y se concentraron para obtener 3 g del Intermedio E1.

20

Preparación del Intermedio E2

- 5 Bajo un flujo de N₂, se añadió NaH (0.8 g, 20.1 mmol) en porciones a una solución del 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 la mínima cantidad de agua, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. El residuo se cristalizó en EtOH, el precipitado se separó por filtración y se secó al vacío para obtener 1.5 g (37%) del Intermedio E2.

Preparación del Intermedio E4



Preparación del Intermedio E3

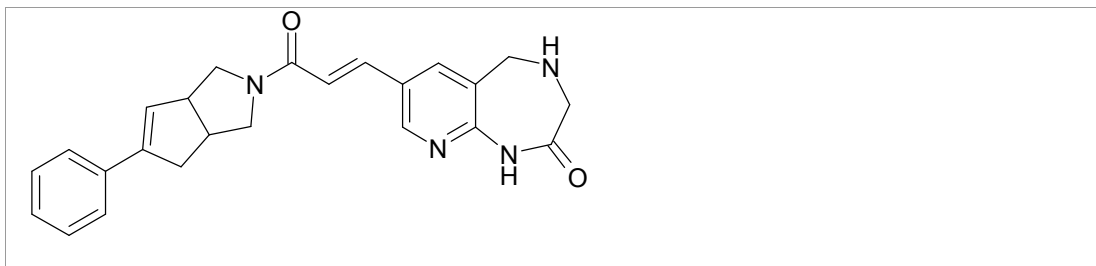
- 10 El Intermedio E3 se preparó del mismo modo que el Intermedio E1, partiendo de 2-amino-5-bromo-3-bromoetilpiridina y glicolato de etilo. Se obtuvieron: 1.2 g, 22%.

Preparación del Intermedio E4

El Intermedio E4 se preparó del mismo modo que el Intermedio E2, partiendo del Compuesto 4. Se obtuvieron: 1.2 g, 27%.

15 Síntesis del compuesto final F

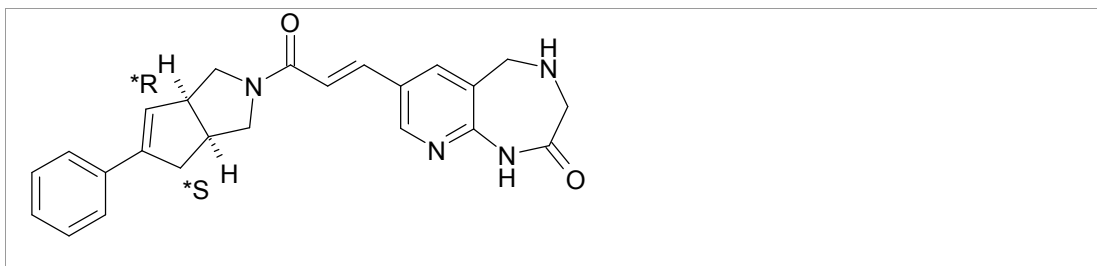
Preparación del Compuesto F1



- 20 Una solución del Intermedio D1 (0.59 g, 2.48 mmol), el Intermedio E2 (0.4 g, 1.65 mmol) y *N,N*-diisopropilamina (0.55 mL, 3.3 mmol) en ACN (10 mL) y DMF (2 mL) se agitó y se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadieron acetato de paladio (37.1 mg, 165.2 μmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0.1 g, 0.33 mmol) en un tubo sellado. La solución se calentó a 180°C utilizando un microondas de modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia disponible comprendida entre 0 y 400 W durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se añadió una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 9/1, se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se lavó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (80 g, 15-40 μm, fase móvil 95% de CH₂Cl₂, 5% de MeOH y 0.5% de NH₄OH). Se recogieron las fracciones puras y se concentraron. El producto crudo se cristalizó en EtOH, el precipitado se separó por filtración y se secó para obtener 0.1 g (16%) del Compuesto F1. P.f. > 260 °C.
- 25

- 30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 - 10.08 (m, 1H), 8.38 - 8.43 (m, 1H), 7.95 - 8.01 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.57 Hz, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.57 Hz, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 6.18 - 6.23 (m, 1H), 3.38 - 4.04 (m, 8H), 2.88 - 3.22 (m, 4H), 2.60 - 2.67 (m, 1H).

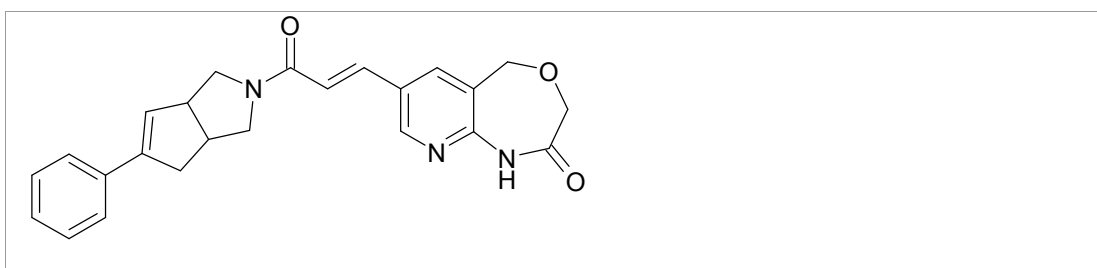
Preparación del Compuesto F2



El Compuesto F2 se preparó del mismo modo que el Compuesto F1, partiendo del Intermedio D2 y el Intermedio E2. Se obtuvo: el Compuesto F2 como un polvo blanco, 0.104 g (21%). P.f. > 260 °C.

5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 - 10.09 (m, 1H), 8.38 - 8.44 (m, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.57 Hz, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.57 Hz, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 6.97 - 7.07 (m, 1H), 6.22-6.18 (m, 1H), 3.38 - 4.05 (m, 8H), 2.87 - 3.23 (m, 4H), 2.59 - 2.67 (m, 1H).

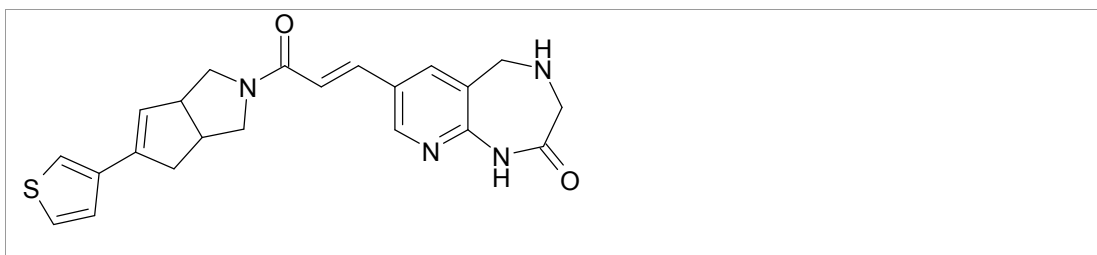
Preparación del Compuesto F3



10 El Compuesto F3 se preparó del mismo modo que el Compuesto F1, partiendo del Intermedio D1 y el Intermedio E4. Se obtuvo: el Compuesto F3 como un polvo blanco, 0.084 g (50%). P.f. 266.6 °C.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 - 10.60 (m, 1H), 8.45 - 8.51 (m, 1H), 7.99 - 8.08 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.57 Hz, 2H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.41 Hz, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 6.22-6.18 (m, 1H), 4.75 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.53-4.49 (m, 2H), 3.37 - 4.05 (m, 5H), 2.88 - 3.22 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 1H).

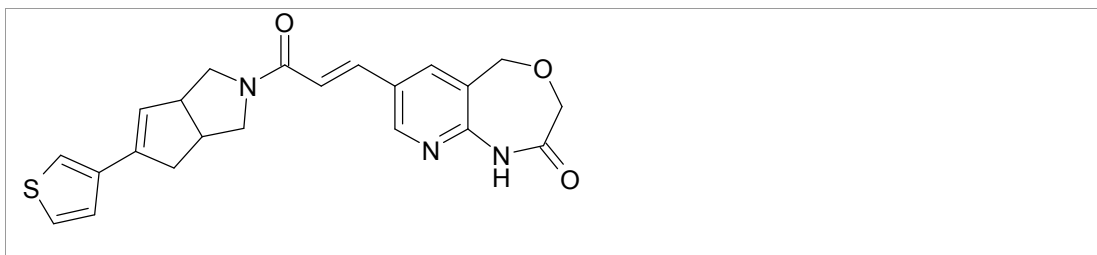
Preparación del Compuesto F4



15 El Compuesto F4 se preparó del mismo modo que el Compuesto F1, partiendo del Intermedio E2 y el Intermedio D3. Se obtuvo: el Compuesto F4 como un polvo blanco, 0.028 g (7%). P.f. 240 °C.

20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 - 10.08 (m, 1H), 8.38 - 8.44 (m, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 3H), 6.97 - 7.07 (m, 1H), 6.04-6.01 (m, 1H), 3.36 - 4.03 (m, 8H), 2.83 - 3.20 (m, 4H), 2.56 - 2.64 (m, 1H).

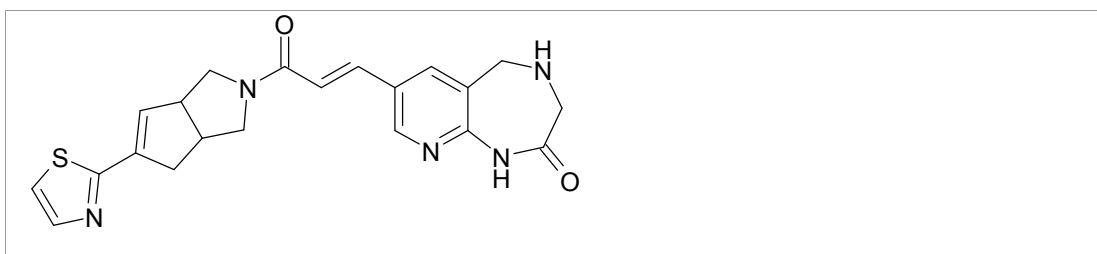
Preparación del Compuesto F5



El Compuesto F5 se preparó del mismo modo que el Compuesto F1, partiendo del Intermedio E4 y el Intermedio D3. Se obtuvo: el Compuesto F5 - 0.056 g (14%). P.f. 152 °C.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s a, 1H), 8.43 - 8.52 (m, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 7.31 - 7.55 (m, 4H), 6.95 - 7.08 (m, 1H), 6.01 (s a, 1H), 4.76-4.80 (m, 2H), 4.52-4.50 (m, 2H), 3.35 - 4.04 (m, 4H), 2.83 - 3.22 (m, 3H), 2.54 - 2.70 (m, 1H).

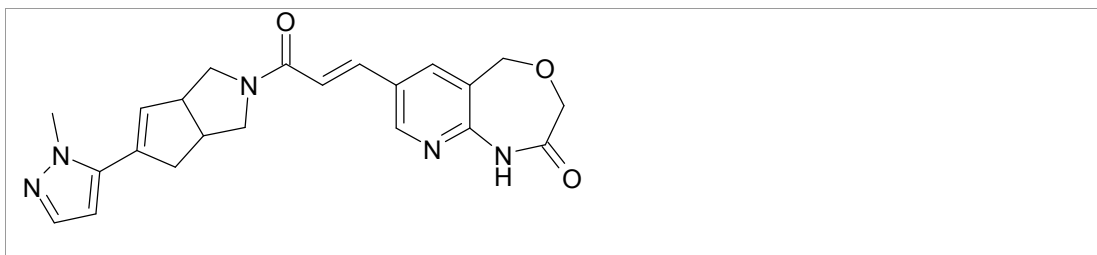
Preparación del Compuesto F6



10 El Compuesto F6 se preparó del mismo modo que el Compuesto F1, partiendo del Intermedio E2 y el Intermedio D5. Se obtuvo: el Compuesto F6 - 0.123 g (24%). P.f. 240 °C.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 - 10.09 (m, 1H), 8.38 - 8.43 (m, 1H), 7.95 - 8.01 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 3H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 6.43 (s a, 1H), 3.42 - 4.03 (m, 9H), 2.97 - 3.24 (m, 3H), 2.68 - 2.78 (m, 1H).

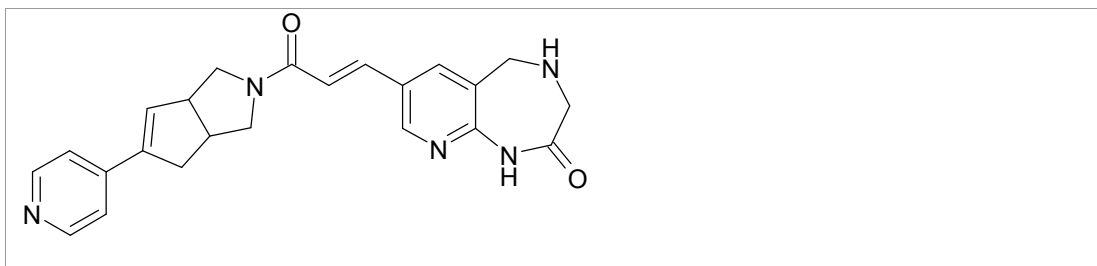
Preparación del Compuesto F7



15 El Compuesto F7 se preparó del mismo modo que el Compuesto F1, partiendo del Intermedio E4 y el Intermedio D7. Se obtuvo: el Compuesto F7 - 0.136 g (41%). P.f. 149 °C.

20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.46 - 8.51 (m, 1H), 8.01 - 8.07 (m, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.08-6.04 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 2H), 4.55-4.52 (m, 2H), 3.38 - 4.04 (m, 7H), 2.91 - 3.24 (m, 3H), 2.54 - 2.63 (m, 1H).

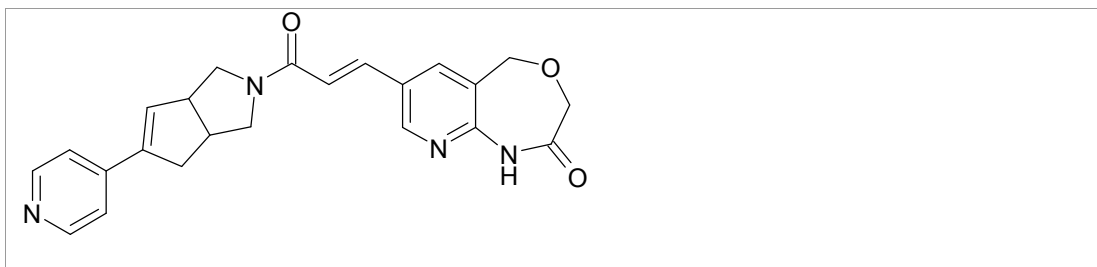
Preparación del Compuesto F8



El Compuesto F8 se preparó del mismo modo que el Compuesto F1, partiendo del Intermedio E2 y el Intermedio D4. Se obtuvo: el Compuesto F8 - 0.104 g (31%). P.f. > 260 °C.

5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 - 10.09 (m, 1H), 8.50 - 8.54 (d, J = 5.99 Hz, 2H), 8.38 - 8.43 (m, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 3H), 6.96 - 7.07 (m, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 3.38 - 4.05 (m, 9H), 2.89 - 3.22 (m, 3H), 2.63 (m, 1H).

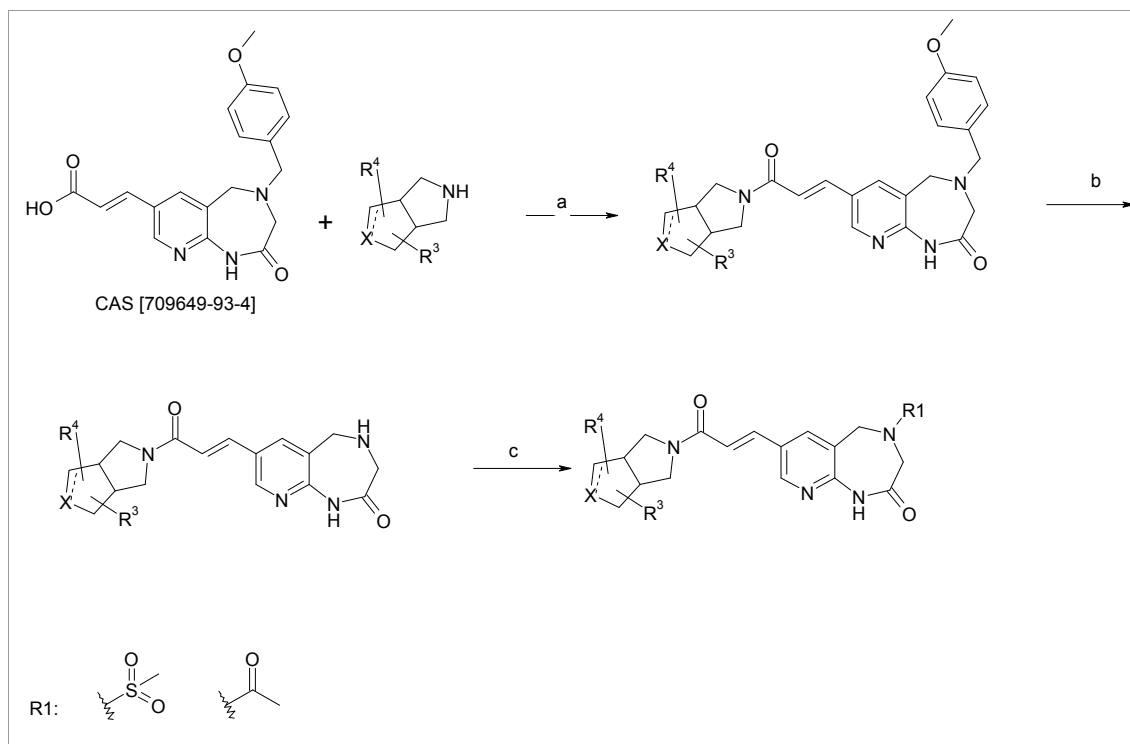
Preparación del Compuesto F9



10 El Compuesto F9 se preparó del mismo modo que el Compuesto F1, partiendo del Intermedio E4 y el Intermedio D4. Se obtuvo: el Compuesto F9 - 0.144 g (44%). P.f. 154 °C.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 - 10.61 (m, 1H), 8.45 - 8.55 (m, 3H), 8.00 - 8.08 (m, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 3H), 6.97 - 7.06 (m, 1H), 6.50 - 6.57 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 2H), 4.53-4.50 (m, 2H), 3.38 - 4.05 (m, 4H), 2.87 - 3.21 (m, 3H), 2.59 - 2.69 (m, 1H).

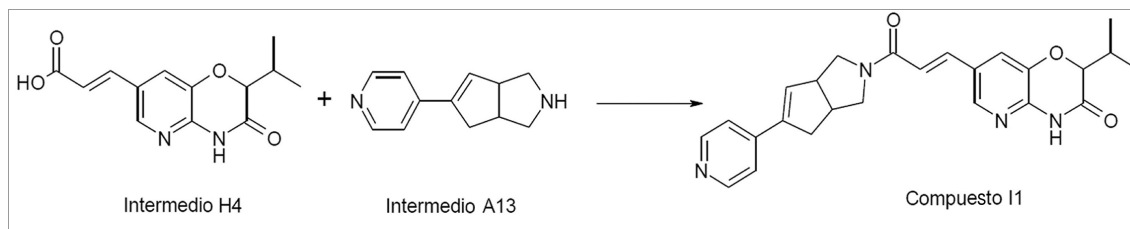
Ejemplo G



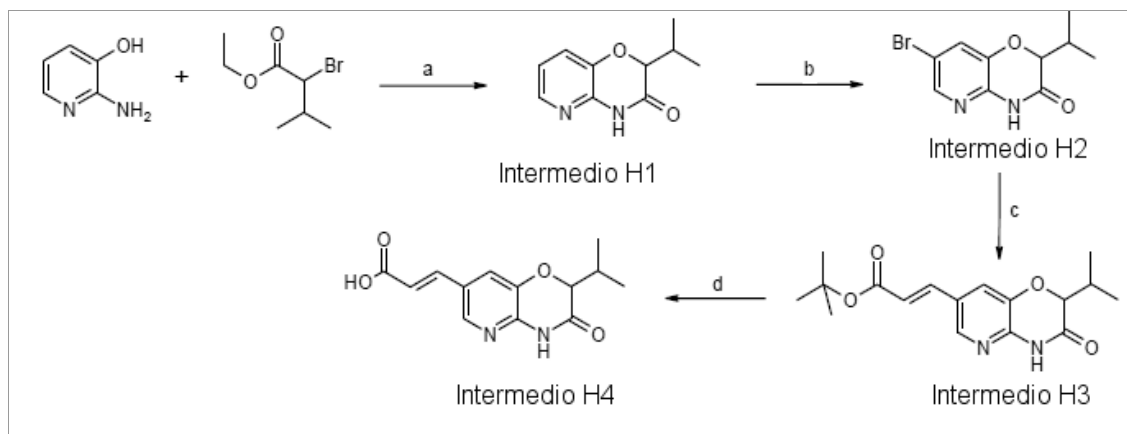
a) HOBT, EDCI, NEt₃, DCM, THF, TA, 18 h; b) cloroformato de cloreto, DCE, MeOH, 50 °C, 1 h; c) NaH, DMF, TA, 3 h.

Ejemplos de Intermedios H y Ejemplos finales I

5 Preparación del Compuesto I1



Preparación del Intermedio H4



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

Preparación del Intermedio H1

5 A una suspensión de NaH (0.77 g, 19.23 mmol) en DMF (15 mL) se añadió gota a gota una solución de 2-amino-3-hidroxipiridina (3 g, 27.24 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente durante un periodo de 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió a la mezcla gota a gota 2-bromoisovalerato de etilo CAS [609-12-1] (2.63 mL, 16.03 mmol) durante un periodo 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 fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (80 g, fase móvil constituida por un gradiente de heptano/EtOAc desde 85/15 hasta 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se eliminó el disolvente. Se obtuvo: el Intermedio H1 como un polvo blanco, 1.14 g (37%).

Preparación del Intermedio H2

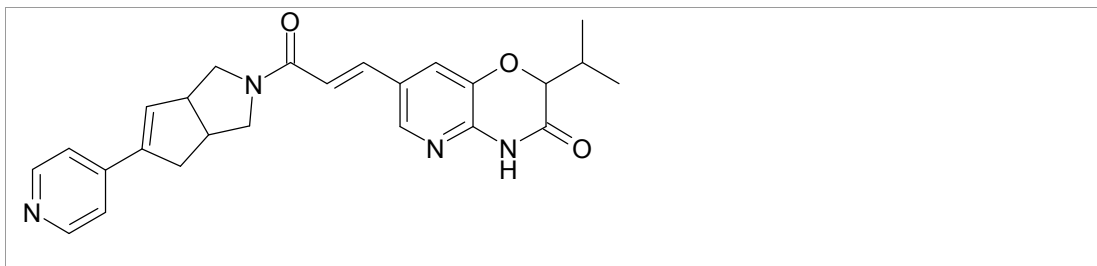
15 A una solución del Intermedio H1 (1.14 g, 3.26 mmol) en DMF (24 mL) se añadió bromo (0.23 mL, 4.57 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con agitación energética. Se añadió EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó. El residuo se cristalizó en EtOH y se secó. Se obtuvo: el Intermedio H2, 0.66 g (75%).

Preparación del Intermedio H3

20 El Intermedio H3 se preparó de acuerdo con los procedimientos para preparar el Intermedio B1 (descritos anteriormente en la presente), partiendo del Intermedio H2 y acrilato de *tert*-butilo. Se obtuvo: un polvo blanco, 0.31 g (40%).

Preparación del Intermedio H4

El Intermedio H4 se preparó de acuerdo con los procedimientos para preparar el Intermedio B3 (descritos anteriormente en la presente), partiendo del Intermedio H3. Se obtuvo: un polvo blanco, 0.29 g (89%).

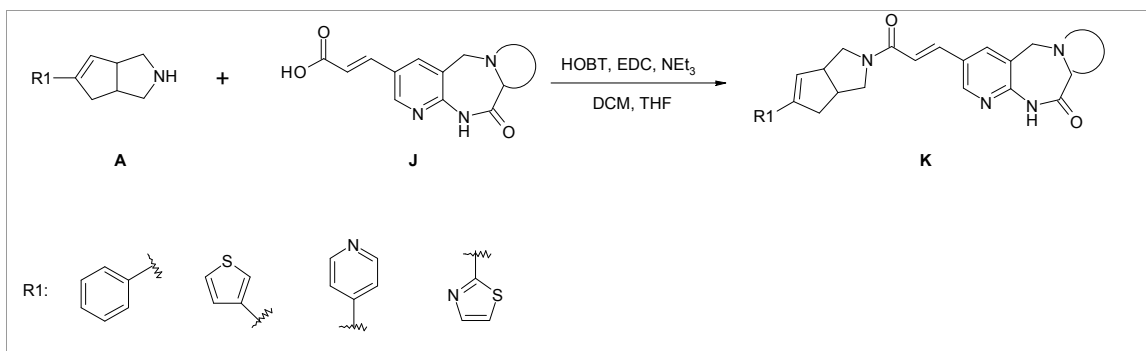
Preparación del Compuesto I1

25 Una mezcla del Intermedio A13 (según se ha descrito anteriormente en la presente) (0.1 g, 4.0 mmol), el Intermedio H4 (0.11 g, 4.0 mmol), *N'*(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0.093 g, 0.48 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.065 g, 0.48 mmol) y trietilamina (0.23 mL, 1.61 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) y THF (4 mL) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y CH₂Cl₂, la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. Se añadió EtOH al residuo, este se separó por filtración y se secó (al vacío, 60 °C) para obtener 0.113 g (65%) de 53487174-AAA. P.f. 113 °C.

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.43 (s a, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.99 Hz, 2H), 8.09-8.12 (m, 1H), 7.84 - 7.92 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.99 Hz, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.00 - 7.09 (m, 1H), 6.50 - 6.56 (m, 1H), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 3.40 - 4.05 (m, 4H), 2.88 - 3.23 (m, 2H), 2.59 - 2.67 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 2H), 1.02-1.08 (m, 3H), 0.89 - 0.98 (m, 3H).

35 El resto de los compuestos de la Tabla (ii), donde el anillo es un anillo (ii), se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente.

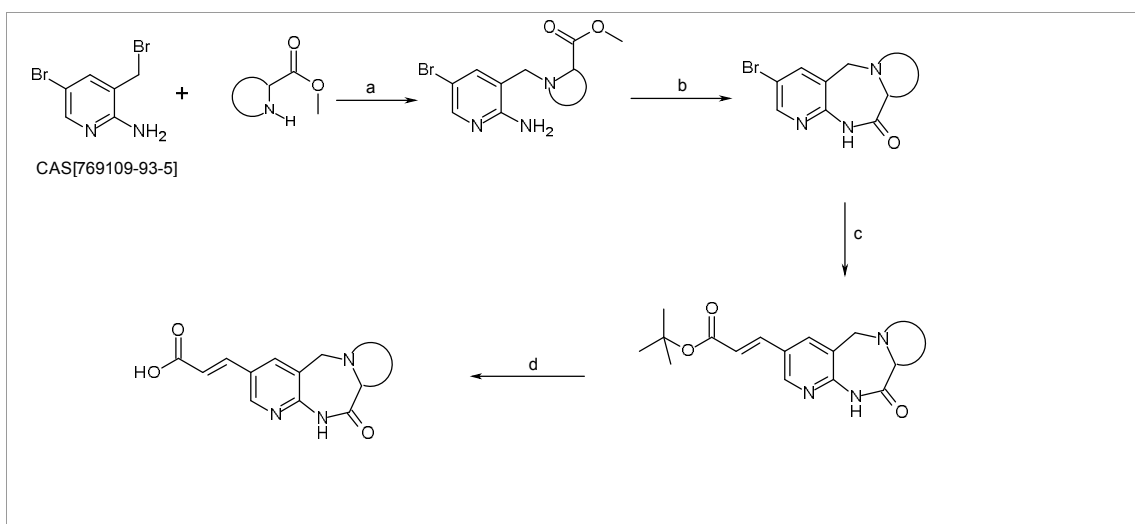
Ejemplos de Intermedios J y Ejemplos finales K



Preparación del Intermedio A

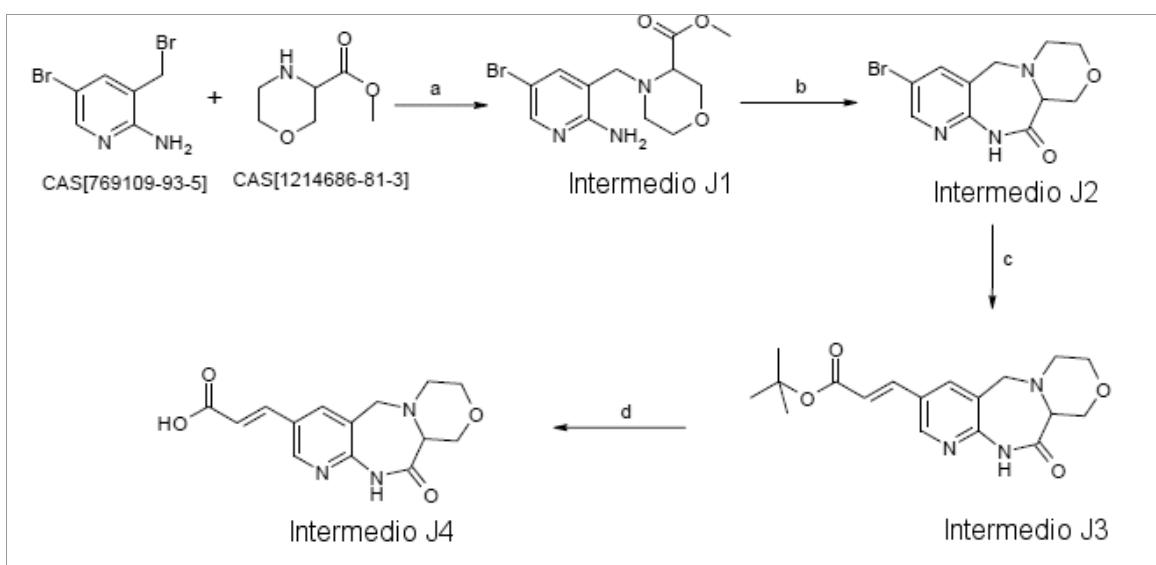
Los Intermedios A5, A9, A13 y A19 se prepararon según se ha descrito anteriormente en la presente.

Preparación del Intermedio J



- 5 a) Et₃N, DMF, microondas; b) NaH, DMF, TA; c) DIPEA, Pd(OAc)₂, tri-*o*-toliifosfina, DMF, ACN, microondas; d) TFA, HCl, DCM, TA

Preparación del Intermedio J4



Preparación del Intermedio J1

Una solución de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina (15.2 g, 30.3 mmol), clorhidrato del éster metílico del 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 utilizando un sistema CEM MARS de microondas de cavidad multimodal con una potencia disponible (50%) comprendida entre 0 y 400 W durante 10 min en un recipiente abierto. Se añadieron agua y EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvo: el Intermedio J1 - 11.2 g (cuantitativo).

Preparación del Intermedio J2

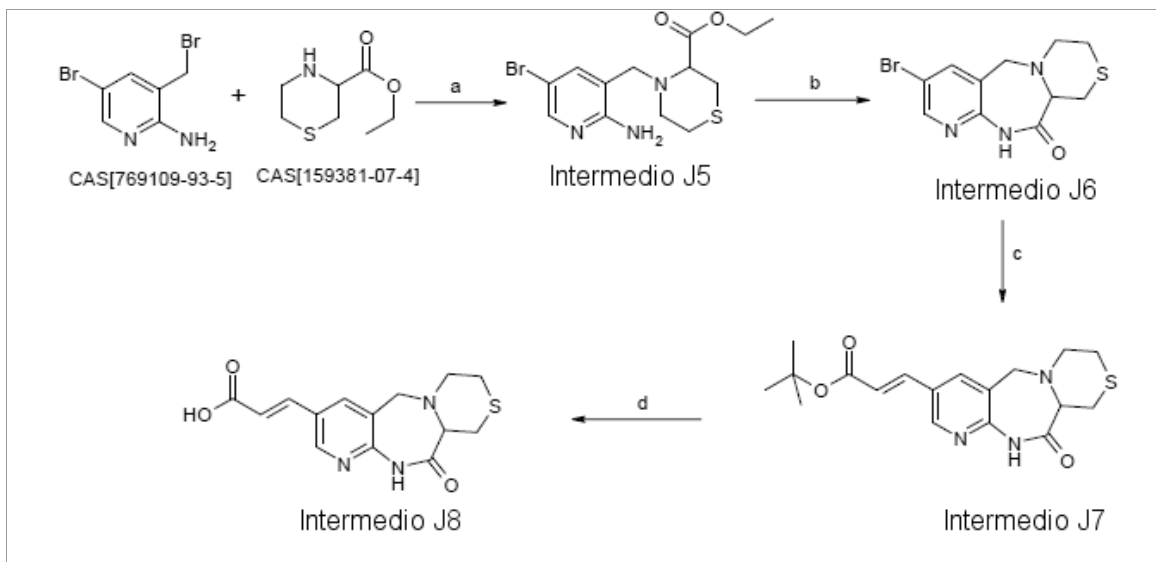
Se añadió NaH en porciones a una solución del Intermedio J1 (13.3 g, 40.3 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente y a continuación la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadieron agua y EtOAc, y el precipitado se separó por filtración. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo y el precipitado se agruparon y se cristalizaron en EtOH. Se obtuvo: el Intermedio J2 - 5 g (42%).

Preparación del Intermedio J3

Una solución del Intermedio J2 (4 g, 13.42 mmol), acrilato de *tert*-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 utilizando un sistema CEM MARS de microondas de cavidad multimodal con una potencia disponible (50%) comprendida entre 0 y 800 W durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se añadió EtOH al residuo, se filtró y se secó al vacío. Se obtuvo: el Intermedio J3 - 3.1 g (67%).

Preparación del Intermedio J4

Se añadió ácido trifluoroacético (17.5 mL, 227.25 mmol) a una solución del 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 a presión reducida y a continuación se lavó disgregándola con Et₂O, se separó por filtración y se secó al vacío. Se obtuvo: el Intermedio J4 - 3.6 g (99%).

Preparación del Intermedio J8Preparación del Intermedio J5

El Intermedio J5 se preparó del mismo modo que el Intermedio J1, partiendo de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina CAS [769109-93-5] y clorhidrato de tiomorfolin-3-carboxilato de etilo [159381-07-4]. Se obtuvieron: 2 g, cuantitativo.

Preparación del Intermedio J6

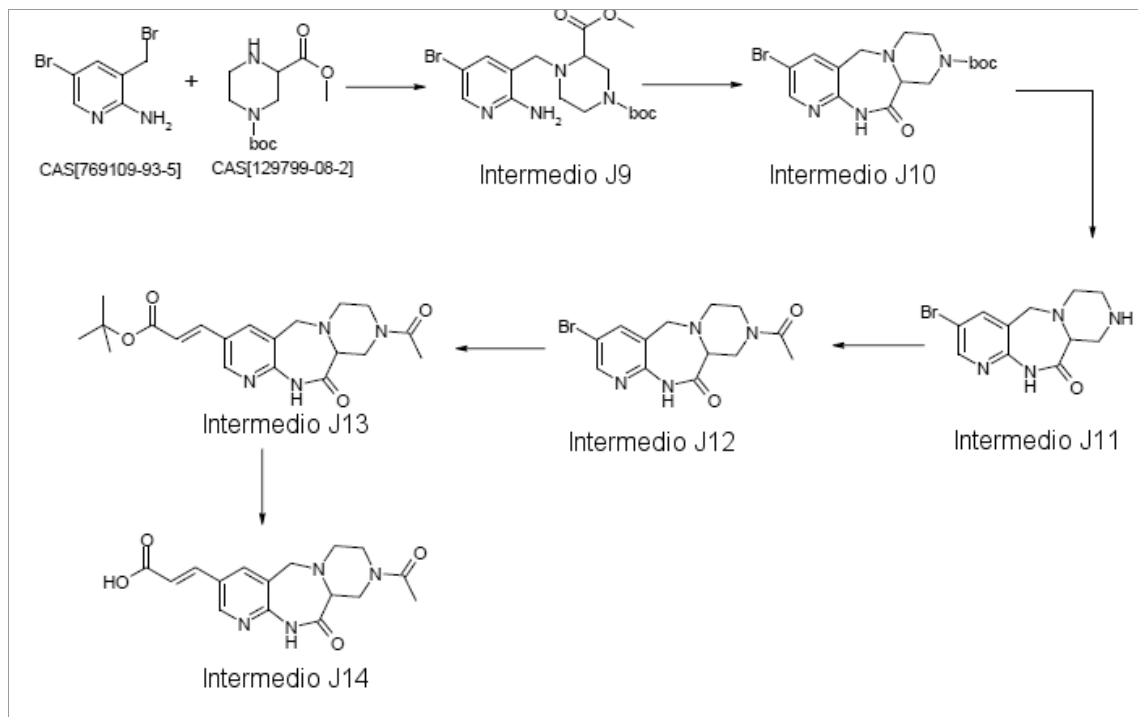
El Intermedio J6 se preparó del mismo modo que el Intermedio J2, partiendo del Intermedio J5. Se obtuvieron: 0.65 g, 46%.

Preparación del Intermedio J7

El Intermedio J7 se preparó del mismo modo que el Intermedio J3, partiendo del Intermedio J6. Se obtuvieron: 0.57 g, 76%.

Preparación del Intermedio J8

- 5 El Intermedio J8 se preparó del mismo modo que el Intermedio J4, partiendo del Intermedio J7. Se obtuvieron: 0.66 g, 99%.

Preparación del Intermedio J14Preparación del Intermedio J9

- 10 El Intermedio J9 se preparó del mismo modo que el Intermedio J1, partiendo de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina CAS [769109-93-5] y el éster 1-(1,1-dimetilético) y 3-metílico del ácido 1,3-piperazinodicarboxílico [129799-08-2]. Se obtuvo: una goma de color café, 36 g, cuantitativo.

Preparación del Intermedio J10

- 15 El Intermedio J10 se preparó del mismo modo que el Intermedio J2, partiendo del Intermedio J9. Se obtuvo: un polvo blanco, 13.8 g, 60%.

Preparación del Intermedio J11

- 20 Se añadió ácido trifluoroacético (15.5 mL, 201 mmol) a una suspensión del 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 a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (200 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo: un sólido amarillo, 6 g, 100%.

Preparación del Intermedio J12

- 25 Se añadió cloruro de acetilo (1.86 mL, 26.0 mmol) a una solución del Intermedio J11 (5.95 g, 20.0 mmol) y trietilamina (3.91 mL, 28.0 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C. Se permitió que la mezcla alcanzara la 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 fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó disgregándolo en etanol (30 mL) y se secó al vacío. Se obtuvo: un sólido blanco, 1.41 g, 21%.

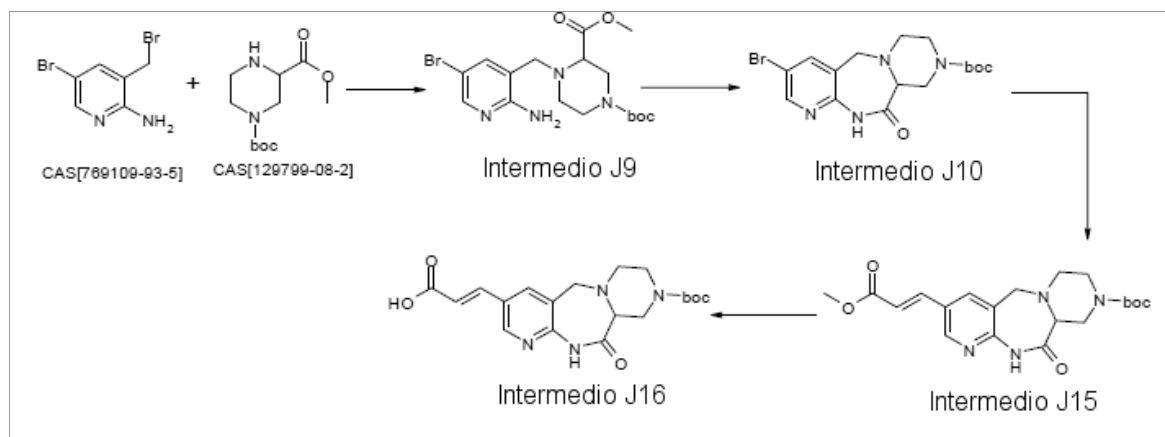
Preparación del Intermedio J13

El Intermedio J13 se preparó del mismo modo que el Intermedio J3, partiendo del Intermedio J12. Se obtuvo: una espuma naranja, 1.38 g, 86%.

Preparación del Intermedio J14

5 El Intermedio J14 se preparó del mismo modo que el Intermedio J4, partiendo del Intermedio J13. Se obtuvo: un producto blanco, 1 g, 94%.

Preparación del Intermedio J16



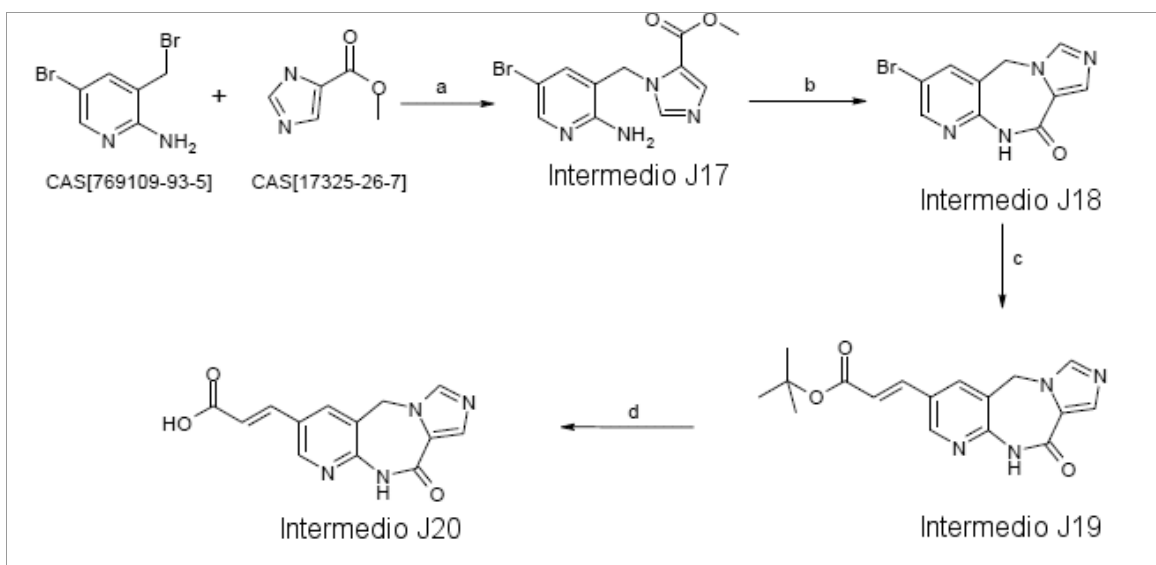
Preparación del Intermedio J15

10 El 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), diisopropiletilamina (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 de reacción se purgó de nuevo con argón y se agitó a reflujo (baño de aceite a 110 °C) durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (300 mL) y a continuación con salmuera (300 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo (6.15 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil constituida por un gradiente de acetato de etilo/metanol desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se lavó disgregándolo en etanol (30 mL) y se secó al vacío (40 °C, 1 h). Se obtuvo: el Intermedio J15 como un sólido blanco, 3.37 g (77%).

Preparación del Intermedio J16

20 Se añadieron hidróxido de sodio (0.670 g, 16.7 mmol) y agua (8 mL) a una solución del 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 a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (30 mL) y se añadió HCl conc. (~1.4 mL) hasta obtener un pH~5-6. El precipitado se separó por filtración en una placa de vidrio fritada, se lavó con agua (15 mL) y se secó al vacío. Se obtuvo: un sólido blanco, 2.45 g (75%).

25 **Preparación del Intermedio J20**



Intermedio J17

5 El Intermedio J17 se preparó del mismo modo que el Intermedio J1, partiendo de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina CAS [769109-93-5] y el éster metílico del ácido 1*H*-imidazol-5-carboxílico [17325-26-7]. Se obtuvieron: 1.42 g, 11%.

Intermedio J18

El Intermedio J18 se preparó del mismo modo que el Intermedio J2, partiendo del Intermedio J17. Se obtuvieron: 0.54 g, 49%.

Intermedio J19

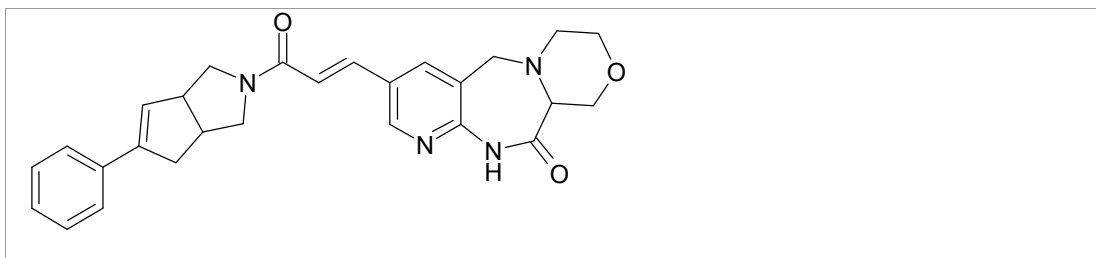
10 El Intermedio J19 se preparó del mismo modo que el Intermedio J3, partiendo del Intermedio J18. Se obtuvieron: 0.17 g, 29%.

Intermedio J20

El Intermedio J20 se preparó del mismo modo que el Intermedio J4, partiendo del Intermedio J19. Se obtuvieron: 0.23 g, 66%.

15 Síntesis de los compuestos finales K

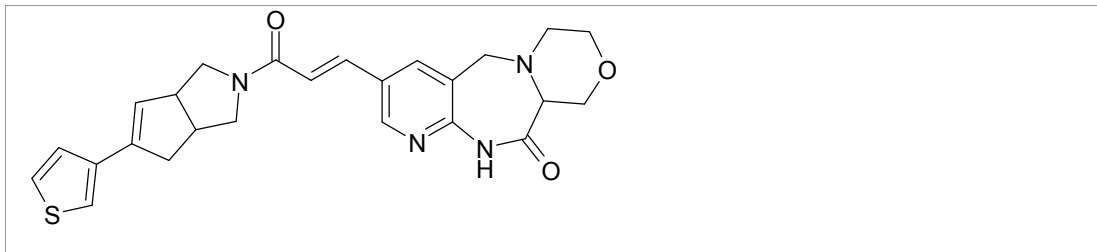
Preparación del Compuesto K1



20 Una solución del Intermedio A5 (0.22 g, 1.19 mmol), el Intermedio J4 (0.4 g, 0.99 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.16 g, 1.19 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.23 g, 1.19 mmol) y trietilamina (0.42 mL, 2.98 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) y THF (8 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre agua. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó en EtOH, se separó por filtración y se secó al vacío a 60 °C. Se obtuvo: el Compuesto K1, 0.14 g (31%). P.f. 260 °C.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 - 10.56 (m, 1H), 8.49 - 8.57 (m, 1H), 8.10 - 8.19 (m, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 3H), 7.34 (t, $J = 7.57$ Hz, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.02 - 7.13 (m, 1H), 6.18 - 6.23 (m, 1H), 3.38 - 4.08 (m, 11H), 2.88 - 3.23 (m, 4H), 2.63-2.67 (m, 2H).

Preparación del Compuesto K2

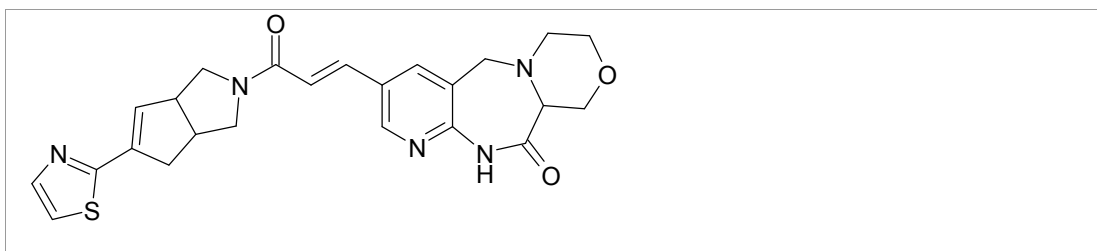


5

El Compuesto K2 se preparó del mismo modo que el Compuesto K1, partiendo del Intermedio A9 y el Intermedio J4. Se obtuvo: el Compuesto K2 como un polvo blanco, 0.074 g (43%). P.f. > 250 °C.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s a, 1H), 8.47 - 8.58 (m, 1H), 8.08 - 8.19 (m, 1H), 7.31 - 7.58 (m, 4H), 6.99 - 7.12 (m, 1H), 6.01 (s a, 1H), 3.36 - 4.08 (m, 11H), 2.81 - 3.23 (m, 4H), 2.58-2.53 (m, 2H).

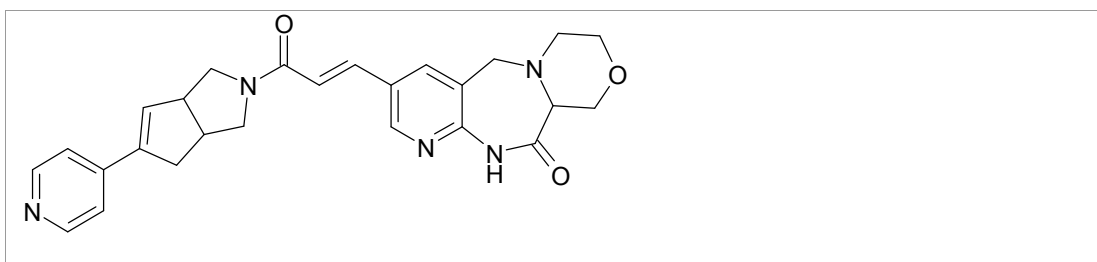
10 Preparación del Compuesto K3



El Compuesto K3 se preparó del mismo modo que el Compuesto K1, partiendo del Intermedio A19 y el Intermedio J4. Se obtuvo: el Compuesto K3 como un polvo blanco, 0.105 g (61%). P.f. > 260 °C.

15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 - 10.58 (m, 1H), 8.50 - 8.58 (m, 1H), 8.10 - 8.19 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.69 (s a, 1H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 1H), 6.43 (s a, 1H), 3.42 - 4.07 (m, 11H), 2.96 - 3.25 (m, 4H), 2.58 - 2.79 (m, 2H).

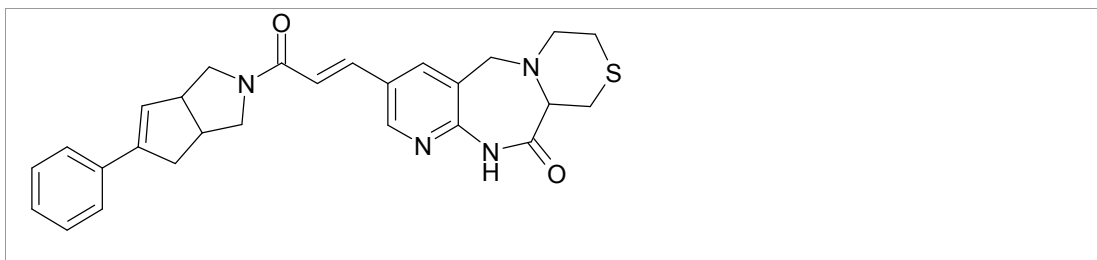
Preparación del Compuesto K4



20 El Compuesto K4 se preparó del mismo modo que el Compuesto K1, partiendo del Intermedio A13 y el Intermedio J4. Se obtuvo: el Compuesto K4 como un polvo blanco, 0.093 g (55%). P.f. 212 °C.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s a, 1H), 8.47 - 8.58 (m, 3H), 8.08 - 8.19 (m, 1H), 7.31 - 7.58 (m, 3H), 6.99 - 7.12 (m, 1H), 6.51 (s a, 1H), 3.36 - 4.08 (m, 11H), 2.81 - 3.23 (m, 4H), 2.58 (m, 2H).

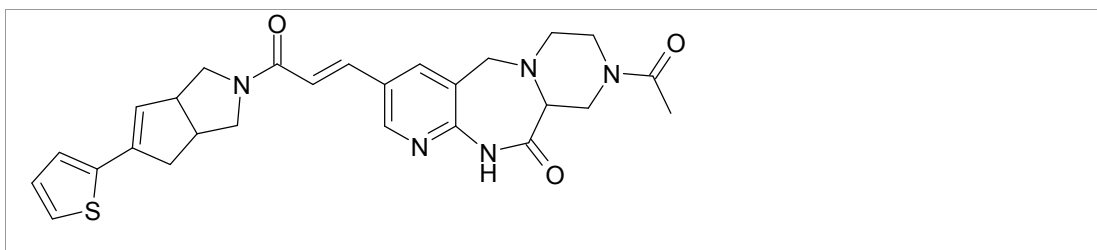
Preparación del Compuesto K5



El Compuesto K5 se preparó del mismo modo que el Compuesto K1, partiendo del Intermedio A5 y el Intermedio J8. Se obtuvo: el Compuesto K5 como un polvo blanco, 0.119 g (59%). P.f. 214 °C.

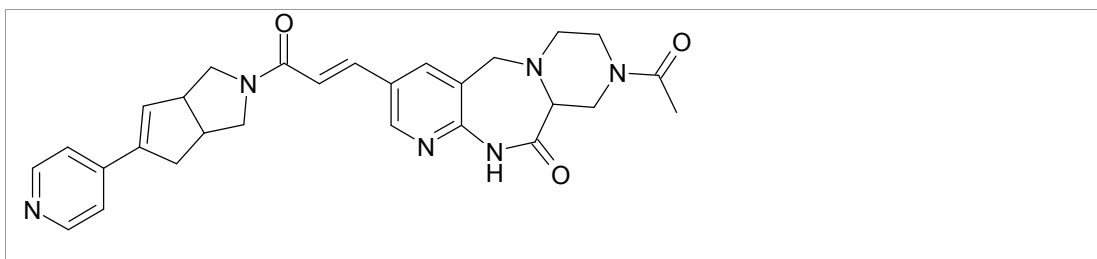
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s a, 1H), 8.53 - 8.61 (m, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 7.41 - 7.55 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 7.01 - 7.12 (m, 1H), 6.21 (s a, 1H), 3.39 - 4.11 (m, 7H), 2.81 - 3.25 (m, 5H), 2.52 - 2.75 (m, 5H).

Preparación del Compuesto K6



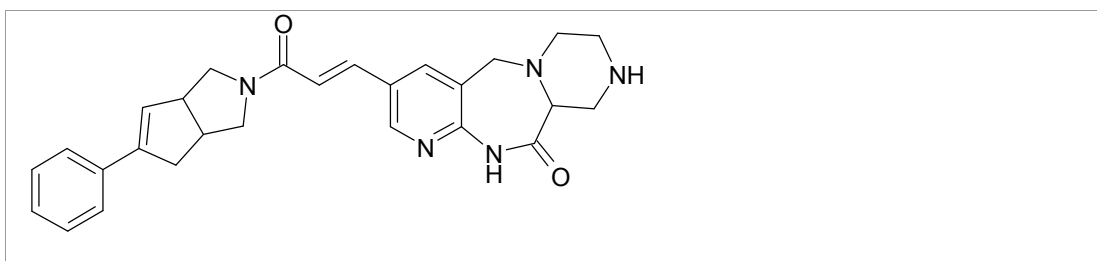
10 El Compuesto K6 se preparó del mismo modo que el Compuesto K1, partiendo del Intermedio J14 y el Intermedio A20. Se obtuvo: el Compuesto K6 como un polvo blanco, 0.102 g (37%). P.f. 215-230 °C.

Preparación del Compuesto K7



El Compuesto K7 se preparó del mismo modo que el Compuesto K1, partiendo del Intermedio J14 y el Intermedio A13. Se obtuvo: el Compuesto K7 como un polvo blanco, 0.160 g (60%). P.f. 142-246 °C.

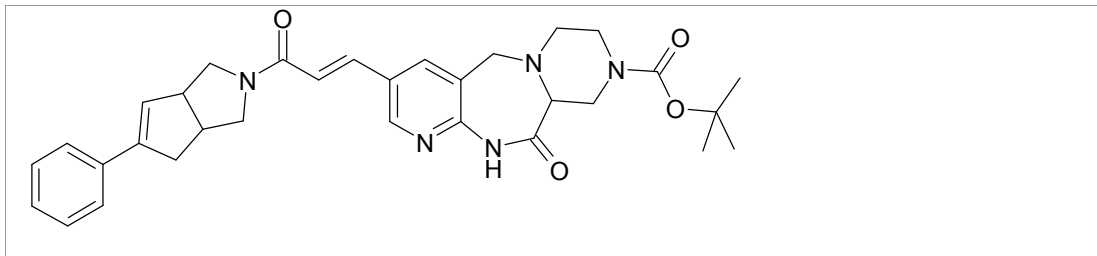
15 Preparación del Compuesto K8



20 Se añadió ácido trifluoroacético (0.69 mL, 9.00 mmol) a una solución del Compuesto K9 (0.500 g, 0.900 mmol; remítase más adelante) en DCM (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se

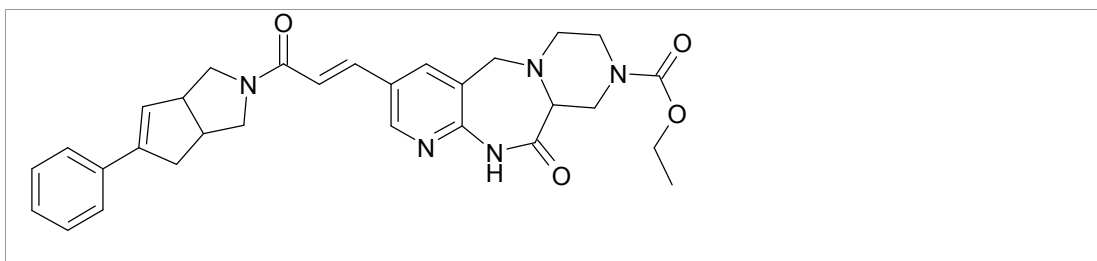
filtraron y se concentraron. El residuo (0.42 g) se lavó disgregándolo en EtOH (2 x ~5 mL) y se secó al vacío (50 °C, 6 h). Se obtuvo: el Compuesto K8 como un sólido blanco, 0.285 g (70%). P.f. 191-216 °C.

Preparación del Compuesto K9



- 5 El Compuesto K9 se preparó del mismo modo que el Compuesto K1, partiendo del Intermedio J16 y el Intermedio A5. Se obtuvo: el Compuesto K9q como un polvo blanco, 1.7 g (76%).

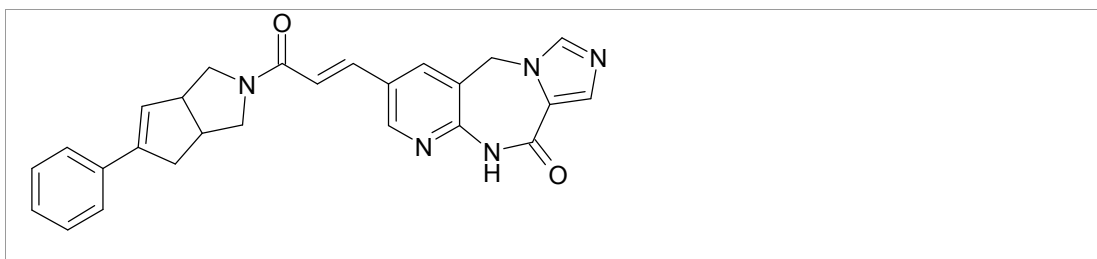
Preparación del Compuesto K10



- 10 Se añadió cloroformiato de etilo (0.046 mL, 0.483 mmol) a una solución del Compuesto K8 (0.200 g, 0.439 mmol) y trietilamina (0.122 mL, 0.878 mL) en DCM (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (50 mL) y a continuación con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo (0.207 g) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, desde 98/2 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se lavó disgregándolo en etanol (2 x 5 mL) y se secó al vacío (50 °C, 20 h).

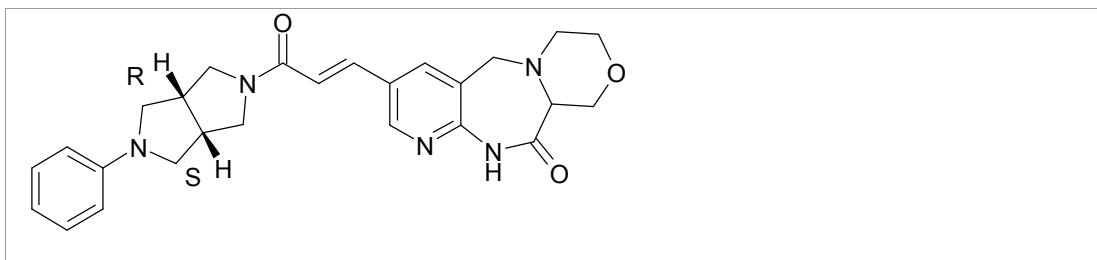
Se obtuvo: el Compuesto K10 como un sólido blanco, 0.055 g (24%). P.f. 242-267 °C.

Preparación del Compuesto K11



- 20 El Compuesto K11 se preparó del mismo modo que el Compuesto K1, partiendo del Intermedio J20 y el Intermedio A5. Se obtuvo: el Compuesto K11 como un polvo blanco, 0.035 g (25%). P.f. 220-270 °C

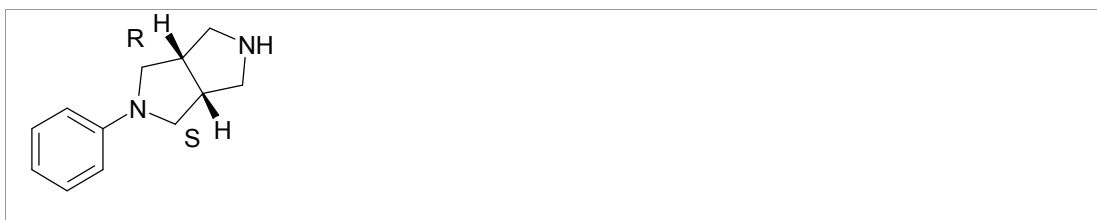
Preparación del Compuesto K12



El Compuesto K12 se preparó del mismo modo que el Compuesto K1, partiendo del Intermedio J21 (remítase más adelante) y el Intermedio J4. Se obtuvo: el Compuesto K12 como un polvo blanco, 0.161 g (55%). P.f. > 250 °C.

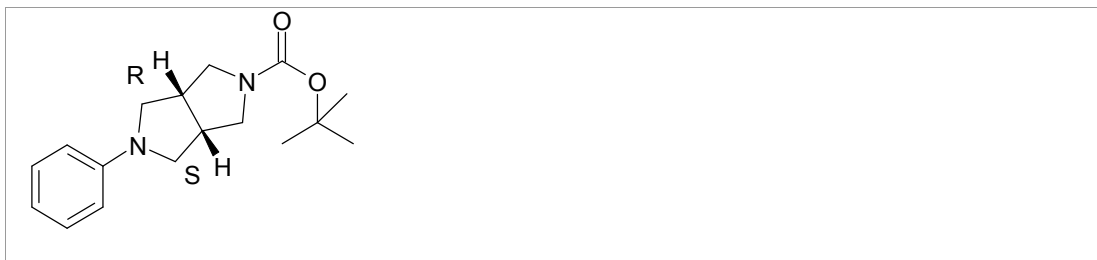
- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.48(d, J = 15.4 Hz 1H), 7.16 (t, J = 7.88 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.88 Hz, 2H), 3.38 - 4.02 (m, 13H), 2.98 - 3.21 (m, 5H), 2.61-2.67 (m, 1H).

Preparación del Intermedio J21



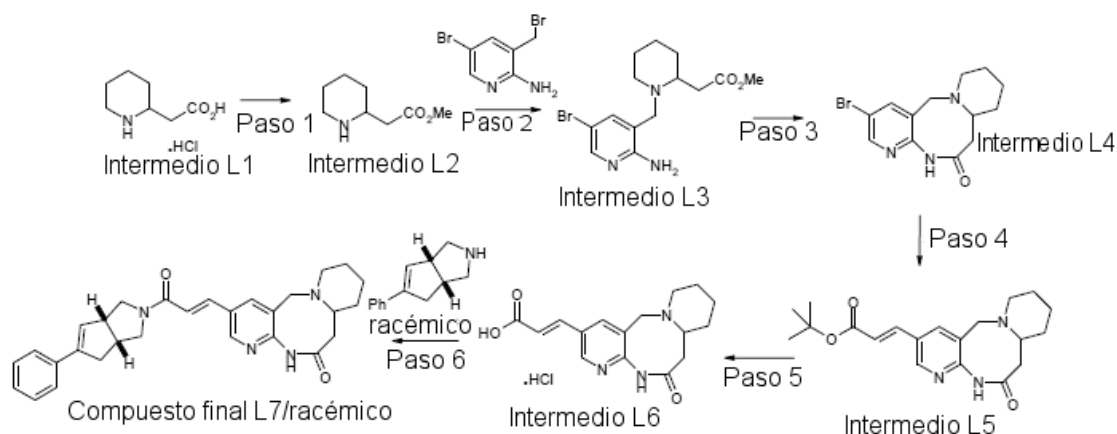
- 10 Se añadió ácido trifluoroacético (0.57 mL, 7.42 mmol) a una solución del Intermedio J22 (0.214 g, 0.74 mmol; remítase más adelante) en DCM (2.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadieron agua y DCM, se añadió K_2CO_3 al 10% para basificar, y la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad. Se obtuvo: el Intermedio J21 como un aceite, 120 mg (86%).

Preparación del Intermedio J22



- 15 Una solución de bromobenceno (108-86-1, 0.11 mL, 1.09 mmol), *cis*-2-boc-hexahidropirrol[3.4]pirrol (141449-85-6, 0.3 g, 1.41 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (865-48-5, 0.31 g, 3.26 mmol) en tolueno extra anhidro con tamices moleculares (10 mL) se agitó y se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52409-22-0, 0.1 g, 0.11 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (224311-51-7, 0.032 g, 0.11 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 140 °C utilizando un microondas de modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia disponible comprendida entre 0 y 400 W durante 25 minutos. Se añadieron agua y EtOAc, la fase orgánica se separó y a continuación se secó con MgSO_4 , se separó por filtración y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (15-40 μm , 30 g, fase móvil: heptano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se concentraron. Se obtuvo: el Intermedio J22 - 0.214 g (68%).

Ejemplo L – Preparación de los compuestos donde R^x = (iii) y el anillo que contiene Z^2 es de 8 miembros



Generalidades: Todos los experimentos para la síntesis del Compuesto final L7 se llevaron a cabo en atmósfera de argón utilizando disolventes anhidros.

5 **Paso 1:** La preparación del Intermedio L2 se llevó a cabo por reacción en presencia del Intermedio L1, SOCl_2 (p. ej., 4 eq.) y MeOH (p. ej., a reflujo).

Paso 2: Preparación del Intermedio L3

10 Una mezcla del Intermedio L2 (1.47 g, 9.35 mmol), la sal bromhídrica de la 3-bromo-5-bromometil-6-aminopiridina (3.24 g, 9.35 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (6.50 mL, 37.3 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se calentó a reflujo durante 3 h y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (70 mL) al residuo y se extrajo con diclorometano (3 x 70 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 100 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo) y se secó al vacío para obtener el Intermedio L3 (2.67 g, 83%) como un aceite amarillento.

Paso 3: Preparación del Intermedio L4

15 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.437 g, 10.9 mmol) a una solución del 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 añadiendo agua (10 mL) y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (80 mL) al residuo y se extrajo con diclorometano/metanol (9/1, 5 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. Se añadió diclorometano (100 mL) al residuo, se lavó con salmuera saturada (5 x 80 mL), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se lavó disgregándolo con éter dietílico (10 mL), se recuperó por filtración en una placa de vidrio fritada, se lavó con éter dietílico (10 mL) y se secó al vacío para obtener el Intermedio L4 (1.25 g, 52%) como un sólido amarillento.

Punto de fusión: 216.1-225.6 °C con descomposición (Buchi M-560, 1 °C/min).

Paso 4: Preparación del Intermedio L5:

25 El **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 a reflujo durante toda la noche y a temperatura ambiente durante 2 días, a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) al residuo y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98/2). Se añadió diclorometano (10 mL) al producto obtenido, se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el Intermedio L5 (0.253 g, 81%) como una goma amarillenta.

35 **Paso 5: Preparación del Intermedio L6:**

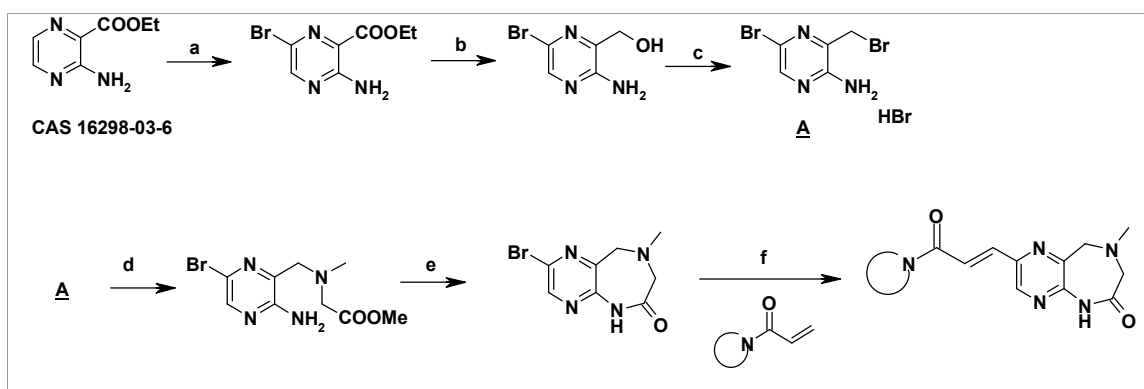
40 Una mezcla del Intermedio L5 (0.253 g, 0.708 mmol) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (7.00 mL, 28.0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a 40 °C durante 25 h. El precipitado se filtró en una placa de vidrio fritada, se lavó con dioxano (2 x 2 mL) y éter dietílico (3 x 2 mL) y se secó al vacío para obtener el Intermedio L6 (0.174 g, 67%) como la sal clorhídrica en forma de un sólido amarillento (1.8 eq. de HCl de acuerdo con la titulación de cloruros).

Paso 6: Preparación del Compuesto final L7:

- 5 Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.110 g, 0.574 mmol) a una mezcla de (la sal clorhídrica del) Intermedio L7 (1.8 eq. de HCl) (0.140 g, 0.381 mmol), el biciclo relevante (Intermedio A5; 0.099 g, 0.534 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0.070 g, 0.457 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (0.400 mL, 2.29 mmol) en DMF/DMSO (1.2 mL/1.2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se diluyó con diclorometano (120 mL), se lavó con agua (5 x 25 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol, desde 100/0 hasta 98/2). El compuesto obtenido se lavó disgregándolo con éter dietílico (2 mL), se recuperó por filtración en una placa de vidrio fritada, se lavó con éter dietílico (2 mL) y se secó al vacío para obtener el Compuesto final L7 (0.0773 g, 43%) como un sólido blanquecino.
- 10 Punto de fusión: 214.9-232.7 °C con descomposición (Buchi M-560, 1 °C/min).

Ejemplo M

Síntesis de Intermedios donde X^x representa N



Condiciones:

- 15 a) NBS, ACN, reflujo, 3 h, 70%; b) LiAlH₄ 1 M en THF, THF, desde 5 °C hasta TA, toda la noche, 20%; c) PBr₃, DCM, TA, toda la noche, 90%; d) éster etílico de la sarcosina, Et₃N, DMF, microondas, 120 °C, 20 min, 53%; e) NaH, DMF, TA, 3 h, 25%; f) DIEA, Pd(OAc)₂, tri-*o*-tolilfosfina, ACN, DMF, microondas, 180 °C, 25 min.

- 20 Por lo tanto, los compuestos intermedios (y, por consiguiente, los compuestos finales) donde el anillo R^x representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que X^x representa N se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en este Ejemplo M.

X. Identificación de los compuestos

X1. LCMS

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

25 Procedimiento general A

- La medición por LC se llevó a cabo utilizando un sistema UPLC (cromatografía líquida de ultrarresolución) Acquity (Waters) que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) y una columna según se especifica en los métodos respectivos más adelante, y la columna se mantuvo a una temperatura de 40 °C. El flujo procedente de la columna se desvió a un detector de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C en el Quattro (espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de Waters). Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

- 35 La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los métodos respectivos más adelante, y la columna se mantuvo a una temperatura de 30 °C. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100 °C en el LCT (espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Zspray™ de Waters). Se empleó

nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

5 Además del procedimiento general A: la UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Acquity BEH de Waters (híbrida con puente de etilsiloxano/sílice) (1.7 μm , 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.35 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 90% de A y un 10% de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) hasta un 8% de A y un 92% de B en 3.5 minutos, se mantuvo durante 2 min y se restauraron las condiciones iniciales en 0.5 min, manteniéndolas durante 1.5 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2 μL .
10 El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000 en 0.2 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.1 segundos.

Método 2

15 Además del procedimiento general A: la UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Acquity BEH de Waters (híbrida con puente de etilsiloxano/sílice) (1.7 μm , 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.343 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 84.2% de A y un 15.8% de B (se mantuvo durante 0.49 minutos) hasta un 10.5% de A y un 89.5% de B en 2.18 minutos, se mantuvo durante 1.94 min y se restauraron las condiciones iniciales en 0.73 min, manteniéndolas durante 0.73 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2 μL . El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000 en 0.2 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.1 segundos.
20

Método 3

25 Además del procedimiento general B: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 X-bridge de Waters (3.5 μm , 4.6 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.8 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 80% de A y un 20% de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) hasta un 90% de B en 4.5 minutos, se mantuvo un 90% de B durante 4 min y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 5 μL . El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000 en 0.4 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.3 segundos.
30

Método 4

35 Además del procedimiento general B: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Atlantis de Waters (5 μm , 3.9 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.8 mL/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; fase móvil C: 0.2% de ácido fórmico + 99.8% de agua ultrapura) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 50% de A y un 50% de C (se mantuvo durante 1.5 minutos) hasta un 10% de A, un 80% de B y un 10% de C en 4.5 minutos, se mantuvo durante 4 minutos y se reequilibró con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 5 μL . El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000 en 0.4 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.3 segundos.
40

Método 5

45 La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema HPLC 1100/1200 (Agilent) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los métodos respectivos más adelante, y la columna se mantuvo a temperatura ambiente. El detector de MS (cuadropolo simple de MS-Agilent) se configuró con una fuente de ionización por electronebulización-APCI. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un procesador de datos Chemstation.

50 La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Nucleosil (3 μm , 3 x 150 mm) con una tasa de flujo de 0.42 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua/TFA (0.1%); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 98% de A durante 3 minutos, hasta un 100% de B en 12 minutos, se mantuvo un 100% de B durante 5 minutos, a continuación se restauró un 98% de A en 2 minutos y se reequilibró con un 98% de A durante 6 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2 μL . El voltaje capilar fue de 2 kV, la descarga de corona se mantuvo a 1 μA y la temperatura de la fuente se mantuvo a 250 $^{\circ}\text{C}$. Se utilizó un voltaje variable para el fragmentador. Los espectros de masas se adquirieron en ionización por electronebulización y APCI en modo positivo, con un barrido entre 100 y 1100 amu.

Método 6

Este método emplea los siguientes parámetros:

Agilent 1200 LC 6100 MS

Columna: HALO C18 (4.6*50 mm, 2.7 µm)

Flujo: 1.8 mL/min

5 A: H₂O (0.05% de FA) B: CH₃CN (0.05% de FA)

Tiempo (min) Conc.: (% de B)

0 5

1 95

2 95

10 2.01 5

2.5 5

X2. Puntos de fusión

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

Para una serie de compuestos, los puntos de fusión se determinaron utilizando un calorímetro diferencial de barrido (CDB). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto partiendo de 25 °C. La temperatura máxima fue de 350 °C.

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

El resto de los puntos de fusión se determinaron con tubos capilares abiertos.

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

Comp. N.º	t _R	MH ⁺	Método de LCMS	Punto de fusión (método)
1	2.92	451	2	214 °C (Kofler)
2	3.02	426	2	202 °C (Kofler)
3	2.8	437	2	238 °C (Kofler)
4	2.71	443	2	236.37 °C / -61.44 Jg-1 (CDB)
5	2.84	457	2	208.43 °C / -41.55 Jg-1 (CDB)
6	2.38	458	2	230.99 °C / -66.52 Jg-1 (CDB)
7	2.91	467	2	218.79 °C / -68.97 Jg-1 (CDB)
8	2.28	452	2	202.82 °C / -74.76 Jg-1 (CDB)
9	2.15	438	2	196 °C (Kofler)
10	2.69	374	2	251.61 °C / -93.37 Jg-1 (CDB)
11	3.2	440	2	140 °C (Kofler)
12	2.81	437	2	184 °C (Kofler)
13	3.21	436	2	120 °C (Kofler)
14	2.7	451	2	239.70 °C / -77.87 Jg-1 (CDB)
15	2.6	332	2	236 °C (Kofler)
16	2.31	455	2	173.34 °C / -52.37 Jg-1 (CDB)
17	2.09	452	2	> 250 °C (Kofler)
18	2.86	446	2	216.42 °C / -74.09 Jg-1 (CDB)
19	3.34	454	2	184.41 °C / -52.25 Jg-1 (CDB)
30	2.28	468	2	142 °C (Kofler)
31	2.31	471	2	89.36 °C / -102.39 Jg-1 (CDB)
32	2.39	474	2	207 °C (Kofler)
33	2.83	473	2	205 °C (Kofler)

ES 2 639 118 T3

Tabla de compuestos donde R^x es (ii), es decir, un biciclo

Comp. N.º	t _R	MH ⁺	Método de LCMS	Punto de fusión (método)
35	2.5	394	2	> 250 °C (Kofler)
36	2.04	389	2	> 260 °C (Kofler)
37	2.73	388	2	> 260 °C (Kofler)
38	2.45	401	2	> 260 °C (Kofler)
39	2.69	402	2	266.57 °C / -85.58 J/g (CDB)
40	2.37	407	2	228 °C (Kofler)
41	2.6	408	2	152 °C (Kofler)
46	2.45	401	2	> 260 °C (Kofler)
47	2.43	401	2	> 260 °C (Kofler)
48	1.89	408	2	240 °C (Kofler)
49	2.11	409	2	260.34 °C / -76.98 J/g (CDB)
50	2.52	415	2	202 °C (Kofler)
51	2.63	388	2	> 250 °C (Kofler)
52	1.81	402	2	> 260 °C (Kofler)
53	2.69	402	2	272.58 °C / -109.87 J/g (CDB)
54	2.01	403	2	154 °C (Kofler)
55	1.92	389	2	156 °C (Kofler)
56	2.04	406	2	149 °C (Kofler)
57	1.83	405	2	228 °C (Kofler)
58	1.38	418	6	178.9-179.8 °C (X-4B)
59	2.37	448	2	114 °C (Kofler)
60	2.41	418	2	178 °C (Kofler)
63	3.11	430	2	224.90 °C / -45.96 Jg-1 (CDB)
64	2.56	437	2	223.55 °C / -56.069 Jg-1 (CDB)
65	2.44	431	2	113.11 °C / -42.09 Jg-1 (CDB)
66	2.43	415	2	226 °C (Kofler)
67	2.32	471	2	
68	2.61	443	2	196 °C (Kofler)

Tabla de compuestos donde R^x es (iii), es decir, un triciclo

Comp. N.º	t _R	MH ⁺	Método de LCMS	Punto de fusión (método)
69	2.54	457	2	242 °C (Kofler)
70	2.49	463	2	
71	13.04	438	5	
72	14.7	438	5	
73	14.01	439	5	
74	2.01	464	2	> 260 °C (Kofler)
75	13.33	504	5	
76	2.54	471	2	278.12 °C (CDB)
77	2.76	473	2	
78	2.54	457	2	242 °C (Kofler)
79	12.78	456	5	
80	1.92	458	2	
81	2.36	470	2	230-232 °C (Kofler)
82	2.52	484	2	> 270 °C (Kofler)
83	2.41	512	2	262-264 °C (Kofler)
84	10.25	499	5	
85	1.94	461	2	226 °C (Kofler)
87	2.43	460	2	> 250 °C (Kofler)
88	14.13	528	5	
90				214.9-232.7 °C (Buchi)

Y. Ejemplos farmacológicosY.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 realizaron en placas de microvaloración de 384 pocillos de área media. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 40 μL que contenían NaADA 100 mM, pH 6.5 (ADA = ácido *N*-[2-acetamido]-2-iminodiacético), crotonoil-CoA 250 μM , NADH 625 μM y 50 $\mu\text{g/mL}$ de FabI de *S. aureus* ATCC 29213. Los inhibidores normalmente variaron en el intervalo de 50 a 0.39 μM . Las mezclas de reacción se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y la reacción se detuvo añadiendo tampón Tris 200 mM (pH 9.0) para crear un cambio de pH. El consumo de NADH se monitorizó midiendo el cambio en la absorbancia a 340.

10 Comparando las lecturas de las muestras con aquellas de los controles negativos (ausencia de compuesto) y positivos (ausencia de enzima), se determinó el porcentaje de inhibición de la actividad enzimática de los compuestos. Se creó una curva de ajuste óptimo mediante un método de mínimos cuadrados. A partir de esta curva, se obtuvo el valor de CI_{50} (expresado en $\mu\text{g/mL}$) que provocaba un 50% de la inhibición de la actividad enzimática.

Los resultados se presentan en la(s) tabla(s) más adelante (actividad de FabI).

15 Y.2 Método *in vitro* para evaluar los compuestos y determinar su actividad antibacteriana contra varias cepas bacterianas

Preparación de suspensiones bacterianas para las pruebas de susceptibilidad

20 Se utilizaron las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA, por sus siglas en inglés) ATCC 700788 y *Escherichia coli* ATCC 35218. Las bacterias utilizadas en este estudio se cultivaron durante toda la noche en matraces que contenían 100 mL de caldo de Mueller-Hinton (Difco, núm. de cat. 0757-17) en agua desionizada estéril con agitación a 37 °C. Las soluciones patrón se conservaron a -70 °C hasta su uso.

25 Las bacterias se incubaron en una placa de agar tripticasa de soja que contenía un 5% de sangre de oveja (Becton Dickinson, núm. de cat. 254053) durante 18-24 horas a 35 °C en condiciones aeróbicas (primer pase). Para el segundo pase, se inoculan 5-10 colonias en caldo de Mueller-Hinton fresco y se cultiva durante toda la noche a 35 °C hasta que se observa 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 con un factor de dilución de 1:100 en medio de caldo de Mueller Hinton. Esto se utiliza como inóculo.

El(los) resultado(s) se muestra(n) en la tabla más adelante (para STA ATCC 29213).

30 **Pruebas de susceptibilidad antibacteriana: Determinación de CI_{90}**

Los ensayos para determinar la CMI (concentración mínima inhibitoria) se realizaron mediante el método de microdilución de 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 en serie con un factor de 2 de los compuestos y en el que se inocularon 5×10^5 CFU/mL de bacterias (tamaño de inóculo estándar de acuerdo con las directrices del CLSI).

35 Los inhibidores normalmente varían en el intervalo de 63 a 0.49 μM . La concentración final en DMSO en el ensayo fue de un 1.25% (concentración tolerable máxima en DMSO = 6%). En los ensayos en los que se evaluó el efecto del suero humano sobre la actividad de los compuestos contra *S. aureus*, se añadió suero humano con una concentración final de un 10%. Las placas se incubaron a 35 °C durante 16-20 horas. Al final de la incubación, se cuantificó el crecimiento bacteriano fluorimétricamente. Para esto, se añadió resazurina a todos los pocillos y las placas se volvieron a incubar. El tiempo de incubación depende del tipo de bacterias. Un cambio de color de azul a rosado indicó el crecimiento de bacterias. La fluorescencia se leyó en un fluorímetro controlado por computadora (Fluoroskan Ascent FL, Labsystems) a una longitud de onda de excitación de 540 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. El % de inhibición del crecimiento obtenido con los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar. La CI_{90} (expresada en $\mu\text{g/mL}$) se definió como la concentración que produce el 90% de inhibición

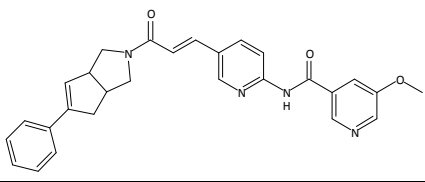
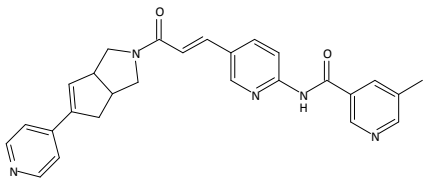
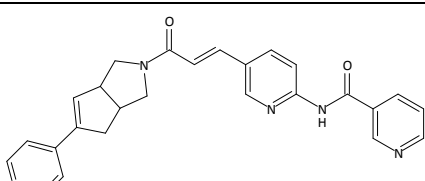
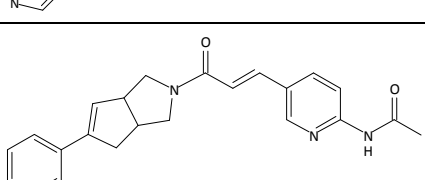
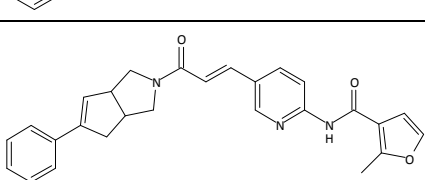
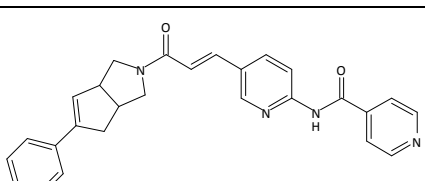
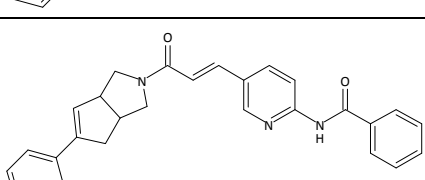
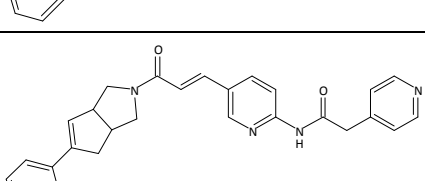
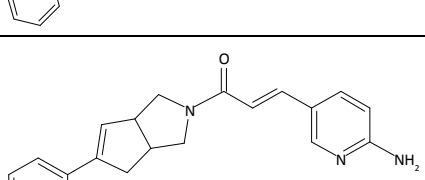
40 del crecimiento bacteriano. Se evaluó un panel de compuestos de referencia simultáneamente para pasar el control de calidad.

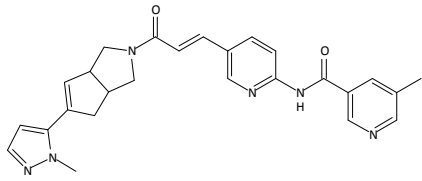
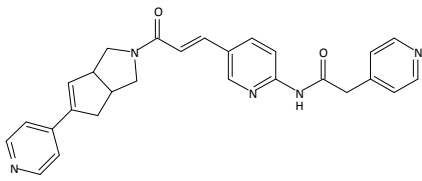
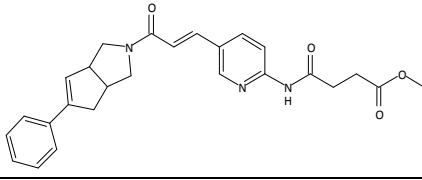
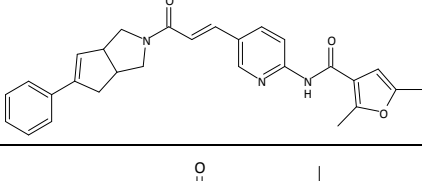
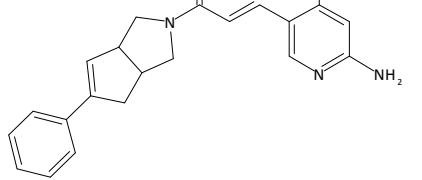
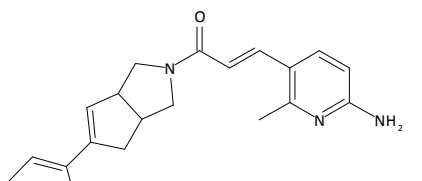
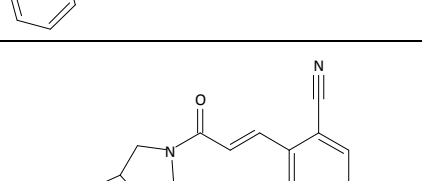
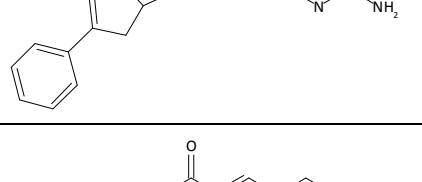
45

Los resultados se muestran en la(s) tabla(s) más adelante (STA + 10% de SH (suero humano)).

Ensayos de citotoxicidad

50 La citotoxicidad de los compuestos se evaluó usando el ensayo de MTT. Se expusieron células HeLaM humanas cultivadas en placas de 96 pocillos a diluciones en serie de los compuestos evaluados (volumen final de 0.2 mL) y se incubaron durante 72 horas a 37 °C y con un 5% de CO_2 . Los inhibidores normalmente varían en el intervalo de 25 a 0.8 μM . La concentración final en DMSO en el ensayo fue de un 0.5%. Se añadió MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, un tetrazol) y se redujo a formazán púrpura únicamente en las células vivas. La solubilización de los cristales de formazán se consiguió añadiendo 100 μL de 2-propanol. La viabilidad celular se

Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀ Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	7	< 0.22	0.42	> 11.72	1.12
	8	0.316	0.39782	> 11.34	0.56
	9	0.34	0.39	> 10.99	
	10	0.34	0.50	> 9.38	0.40
	11	0.47	3.33	5.16	1.42
	12	0.50	1.58	> 10.96	0.89
	13	0.76	5.36	> 10.94	1.55
	14	0.86	2.65	> 11.32	0.78
	15	1.23	2.43	> 8.32	0.78

<i>Ejemplo</i>	<i>Comp. N.º</i>	<i>STA (361.159) Cl₉₀ en µg/mL</i>	<i>STA + 10% de SH (361.169) Cl₉₀ en µg/mL</i>	<i>HELAM (222.125) en µg/mL</i>	<i>CC₅₀</i>	<i>Fabl (300.235) Cl₅₀ en µg/mL</i>
	16	1.25	1.63	> 11.42		0.60
	17	1.33	1.40	> 4.51		0.65
	18	1.60	3.05	> 11.19		1.14
	19	1.61	16.09	10.76		2.12
	20	> 21.7964	> 21.7964	4.55		2.87
	21	> 21.7964	> 21.7964	3.11		2.34
	22	> 22.4892	> 22.4892	> 8.95312		~ 12.0774
	23	> 25.4585	> 25.4585	> 10.1352		6.25

ES 2 639 118 T3

Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀	Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	24	> 27.5426	> 27.5426	7.76		1.51
	25	> 28.4278	> 28.4278	> 11.3173		6.51
	26	> 28.4278	> 28.4278	> 11.3173		4.61
	27	> 29.1206	> 29.1206	> 11.5931		9.64
	28	> 31.3315	> 31.3315	2.99		7.34
	29	> 33.0243	> 33.0243	2.34		4.88
	30	< 0.23	< 0.23	> 11.74		0.65
	31	0.72	0.86	> 11.81		0.31

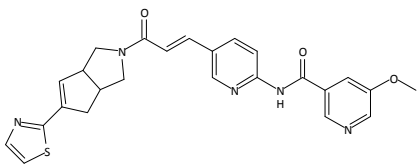
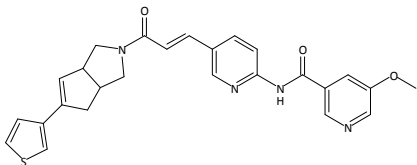
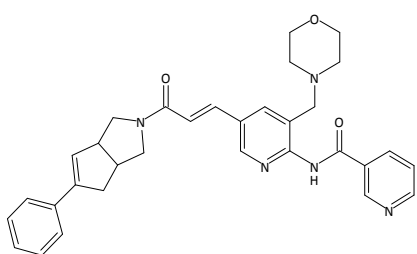
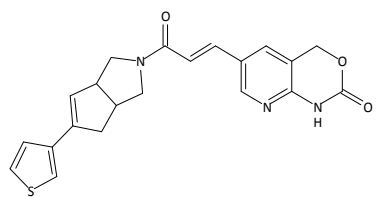
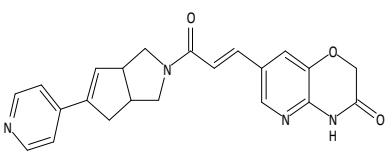
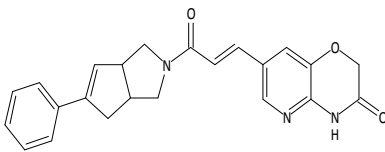
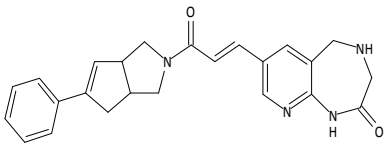
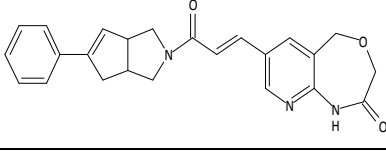
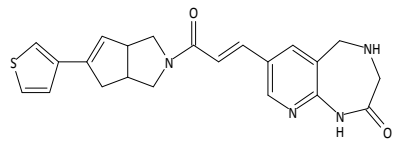
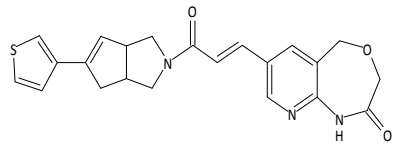
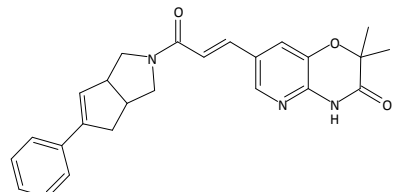
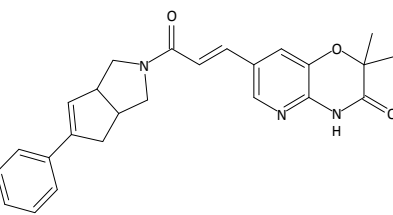
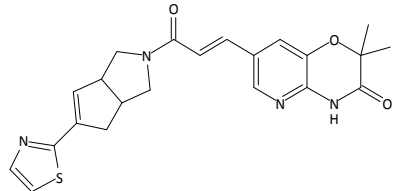
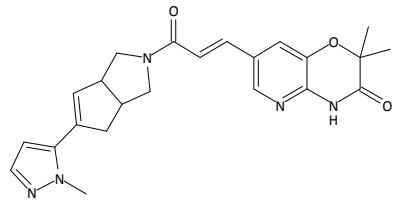
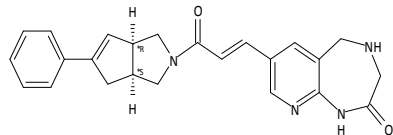
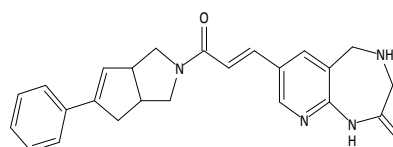
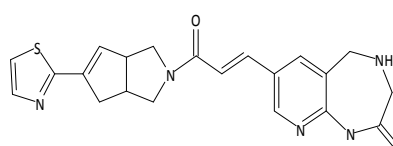
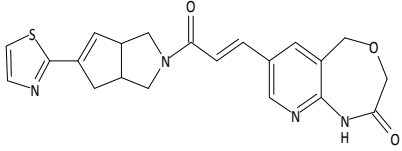
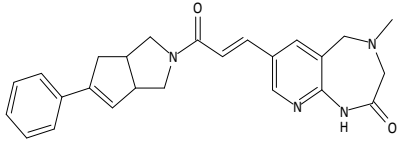
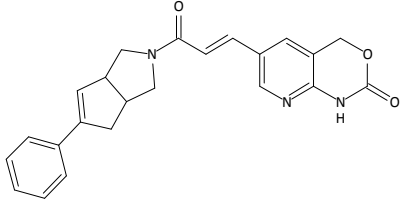
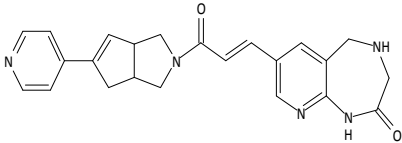
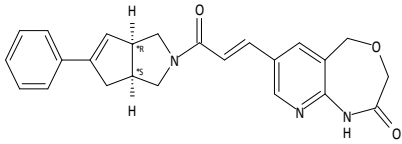
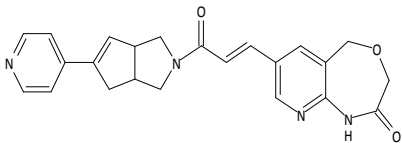
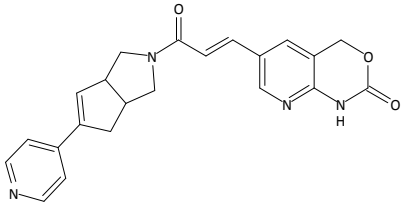
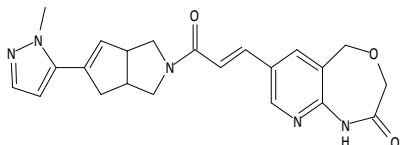
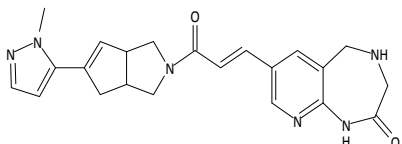
Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀	Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	32	< 0.23	< 0.23	> 11.89		0.34
	33	< 0.23	< 0.23	> 11.87		0.61
	34	> 33.78	> 33.80	12.56		1.58

Tabla de compuestos donde R^x es (ii), es decir, un biciclo

Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀	Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	35	0.16	0.37	> 3.93		0.33
	36	0.16	< 0.08	> 3.88		0.44
	37	< 0.19	0.25	> 9.73		~ 0.45
	38	< 0.19	0.24	> 10.06		0.42
	39	< 0.19	0.35	> 10.08		~ 0.65

Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀	Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	40	< 0.19	< 0.19	> 10.21		0.39
	41	< 0.20	0.23	> 10.24		0.42
	42	< 0.20	< 0.20			
	43	< 0.20	< 0.20			
	44	< 0.20	< 0.20			
	45	< 0.20	< 0.20			
	46	0.23	0.27	> 4.05		0.37
	47	0.24	0.26	> 10.06		0.35
	48	0.24	0.21	> 10.24		~ 0.27

Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀ Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	49	0.25	0.24	> 10.26	~ 0.38
	50	0.35	0.40	> 20.77	0.40
	51	0.35	0.71	> 9.73	0.35
	52	0.37	0.35	> 10.08	0.39
	53	0.37	0.70	> 10.08	0.59
	54	0.38	0.35	> 10.11	0.41
	55	0.76	0.71	> 9.76	0.36
	56	1.51	1.44	> 10.18	0.48
	57	1.54	1.52	> 10.16	0.38

Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀ Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	58	3.39	3.13	> 10.49	0.71
	59	3.39	3.17	> 11.24	1.00
	60	5.50	3.85	> 10.49	0.91
	61	> 24.07	> 24.07	> 9.58	> 19.12
	62	> 26.40	> 26.40	> 10.51	3.10
	63	< 0.21	0.36	> 10.78	0.61
	64	< 0.21	< 0.21	> 10.96	0.36
	65	< 0.21	< 0.21	> 10.81	0.37

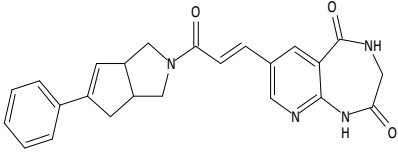
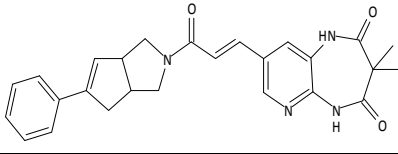
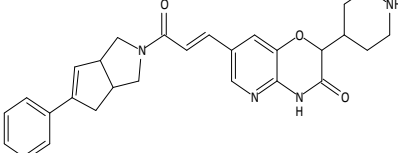
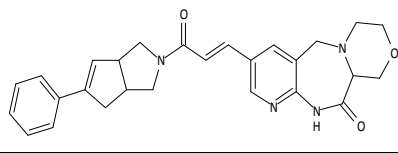
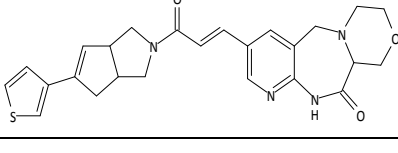
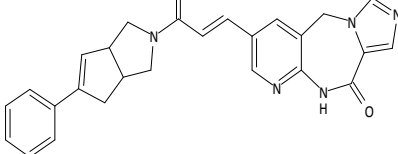
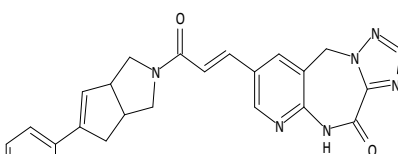
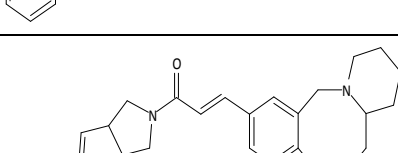
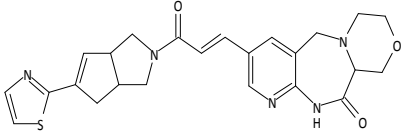
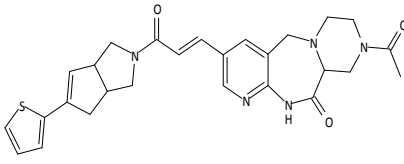
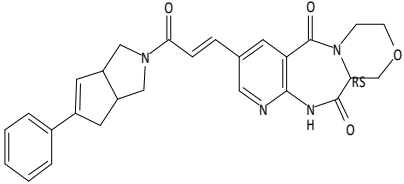
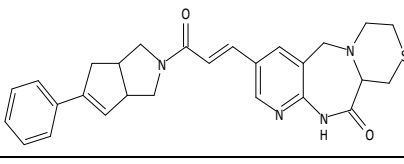
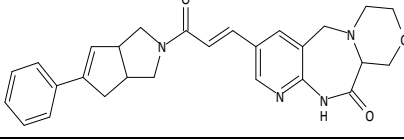
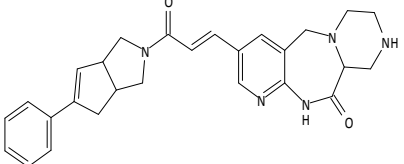
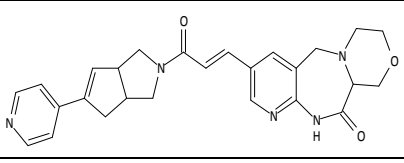
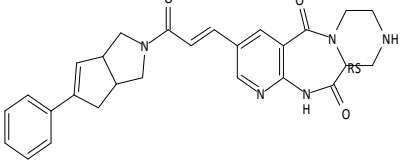
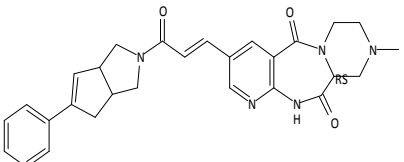
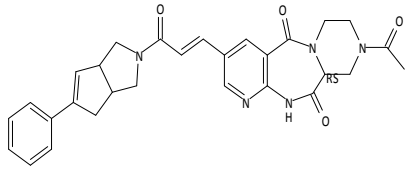
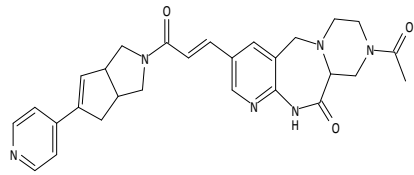
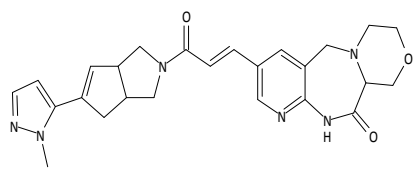
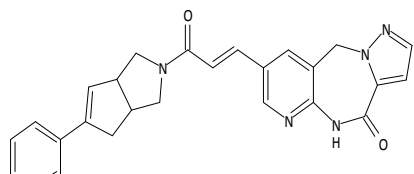
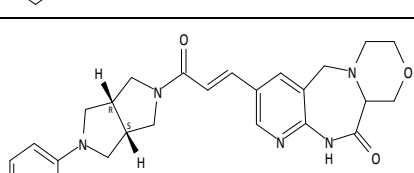
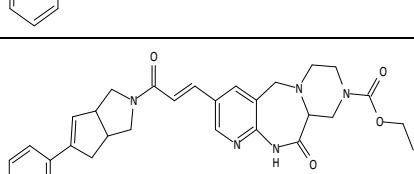
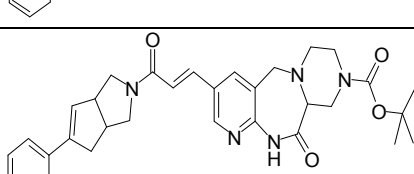
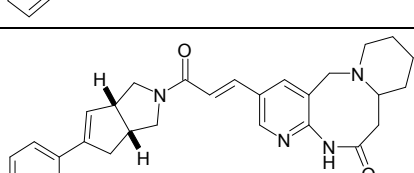
Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀	Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	66	0.76	0.79	> 10.41		0.27
	67	< 0.21	< 0.21	> 11.11		0.65
	68	0.42	0.43	> 12.67		0.43

Tabla de compuestos donde R^x es (iii), es decir, un triciclo

Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀	Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	69	0.15	0.22	8.31		0.47
	70	0.17	0.20	> 11.62		0.67
	71	< 0.21	< 0.21	6.78		0.48
	72	< 0.21	< 0.21			
	73	< 0.21	< 0.21	4.4		0.39

Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀	Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	74	< 0.23	< 0.23	> 11.17		0.46
	75	< 0.25	< 0.25	> 12.65		0.65
	76	0.25	0.41	> 11.8		0.58
	77	0.26	0.59	1.20		0.56
	78	0.31	< 0.22	> 11.47		0.49
	79	0.36	< 0.22	> 11.44		0.60
	80	0.42	0.38	> 11.49		0.34
	81	0.45	0.43			
	82	0.45	0.43	> 12.1		0.48

Ejemplo	Comp. N.º	STA (361.159) Cl ₉₀ en µg/mL	STA + 10% de SH (361.169) Cl ₉₀ en µg/mL	HELAM (222.125) en µg/mL	CC ₅₀	Fabl (300.235) Cl ₅₀ en µg/mL
	83	0.48	0.47	> 12.9		0.63
	84	0.92	0.87	> 12.52		0.67
	85	1.67	1.62	> 11.57		0.44
	86	3.47	3.81			0.80
	87					
	88					
	89					
	90	< 0.21	< 0.21	4.4		0.39

Ejemplo Z

Z.1 Solubilidad termodinámica

5 El perfil de solubilidad en función del pH se obtuvo a temperatura ambiente durante un periodo de 4 días. Se realizó un estudio de la solubilidad en el momento de la saturación para determinar la solubilidad máxima en una solución

tampón particular. El compuesto se añadió a la respectiva solución tampón hasta alcanzar el punto de saturación. A continuación, se agitó el matraz durante 4 días a temperatura ambiente. Una vez transcurridos los 4 días, las soluciones se filtraron y se inyectaron en un UPLC, y la concentración se determinó utilizando un método de HPLC genérico.

5 Resultados

	Comp. N.º 74	Comp. N.º 79	Comp. N.º 48	Comp. N.º 9	Comp. N.º 68
HCl 0.01 N	0.67	> 1.163	> 2.556	> 1.251	0.04
HP-β-CD al 20%, HCl 0.01 N	> 2.356	> 4.494	NE	> 4.928	NE
tampón de HP-β-CD al 10% de pH 2	NE	NE	NE	NE	NE
tampón de HP-β-CD al 20% de pH 2	NE	NE	NE	NE	NE
tampón de pH 4	0.04	0.15	0.44	0.12	< 0.01
tampón de HP-β-CD al 10% de pH 4	> 1.276	> 5.33	> 2.466	0.83	1.11
tampón de HP-β-CD al 20% de pH 4	> 2.358	> 4.454	> 4.72	> 5.226	> 2.54
tampón de pH 7.4	0.03	0.01	> 1.225	< 0.01	< 0.01
tampón de HP-β-CD al 10% de pH 7.4	> 1.213	> 5.11	> 1.379	> 1.125	0.48
tampón de HP-β-CD al 20% de pH 7.4	> 1.327	> 4.878	> 2.41	> 4.936	0.90

NE = no evaluado

7.2 Espectro antimicrobiano de actividad

10 Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) se determinan de acuerdo con la metodología del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) contra bacterias aerobias (CLSI M07-A8) (remítase al Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. 2009. Métodos para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por dilución para bacterias que crecen aeróbicamente. Documento M07-A8 del CLSI, Vol. 29, N.º 2) mediante el método de microdilución de caldo en medio de caldo de Mueller-Hinton con ajuste de cationes (CA-MHB) para la mayoría de los organismos, salvo para *Haemophilus influenzae*, en cuyo caso se utiliza caldo del medio de prueba de *Haemophilus* (HTM). En la tabla se pueden encontrar descripciones de los organismos particulares. Cuando es posible, se evalúan cepas estándar ATCC.

15 La densidad del inóculo para las pruebas de susceptibilidad se normaliza para obtener un inóculo final de aproximadamente 5×10^5 CFU/mL. La CMI del caldo se determina como la concentración más baja del fármaco que previene un crecimiento visible después de 16-24 horas (según la especie) de incubación a una temperatura comprendida entre 35 °C y 37 °C.

Tabla: Descripción de los organismos particulares evaluados

Organismo	Características	Medio de ensayo de CMI
<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 de Tol C	MHB
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247; cepa de referencia	Caldo HTM
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 8176; b-lactamasa negativa	MHB

Se preparan soluciones patrón de los compuestos en DMSO con concentraciones de 1 mg/mL. Se prepara linezolidina en DMSO con una concentración de 2 mg/mL. Se diluyen las soluciones patrón de todos los compuestos en CA-MHB para obtener un intervalo de diluciones con un factor de 2, dependiendo de la sensibilidad del organismo que se esté evaluando.

5 Resultados

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

10 Z.3 Propiedades farmacocinéticas y biodisponibilidad oral *in vivo*

Las propiedades farmacocinéticas y la biodisponibilidad oral *in vivo* del compuesto de los ejemplos se investigaron/investigan en ratones Swiss macho (alimentados) después de una única administración en bolo intravenosa (i.v.) y oral (p.o.). Para las formulaciones de la solución i.v. y p.o., el compuesto se disolvió/disuelve en una solución de HP-β-CD al 20%. El pH de las formulaciones era/es de aproximadamente 4. Todas las formulaciones i.v. fueron isotónicas.

15

Resultados

Parámetros farmacocinéticos en ratones tras la administración i.v. y p.o. (HP-β-ciclodextrina al 20%)

	Comp. N.º 38	Comp. N.º 48	Comp. N.º 37
i.v.			
Dosis (mg/kg)	2.5	2.5	2.5
n	3	3	3
C₀ (ng/mL)	n.d.	4561	3932
Aclaramiento plasmático CI (L/h/kg)	1.3	1.6	0.32
Vd_z (L/kg)	3.1	2.8	1.5
ABC_{0-inf} (ng.h/mL)	2003	1601	7889
Semivida (t_{1/2}) (h)	1.7	1.2	3.33
p.o			
Dosis (mg/kg)	10	10	5
n	3	3	3
C_{máx} (ng/mL)	665	483	2333
T_{máx} (h)	1.7	1.3	1.0
ABC_{0-inf} (ng.h/mL)	2858	2046	15608
Semivida (t_{1/2}) (h)	2.2	n.d.	3.5
Biodisponibilidad oral (%)	36	32	98

Z.4 Eficacia *in vivo*

20 El concepto de estudiar el efecto *in vivo* de un compuesto antibacteriano mediante el tratamiento de ratones infectados por vía intraperitoneal se introdujo en 1911 para la optocina contra los neumococos (Morgenroth y Levy, 1911). La popularidad del modelo se debe a su facilidad de uso con experimentos de corta duración, infecciones reproducibles y parámetros de valoración simples.

Método

25 Se empleó una cepa ATCC 29213 de *S. aureus* sensible a la meticilina para infectar ratones Swiss hembra albinos. Un cultivo bacteriano de caldo de infusión de cerebro y corazón (BHI) se inoculó el día antes de la infección, se incubó a 37 °C durante toda la noche y se diluyó en caldo BHI fresco hasta la concentración deseada. Se realizó una inyección intraperitoneal (i.p.) de ~5x10⁹ unidades formadoras de colonias (CFU) en cualquiera de los cuadrantes inferiores laterales del abdomen. Tras la inoculación, los ratones se mantuvieron en sus jaulas con observación diaria para detectar el desarrollo de signos de infección o su muerte. Para el tratamiento de los ratones, se utilizó la vía p.o. y cada ratón se trató de forma individual mediante una sonda nasogástrica. El ejemplo del Comp. N.º 48 se formuló como una HP-β-ciclodextrina al 20% y el ejemplo del Comp. N.º 38 se formuló como una suspensión en agua/Tween-20. El parámetro empleado para monitorizar el curso de la infección y el efecto del tratamiento fue la muerte o la supervivencia de los animales a los 3 días tras la infección. Ya que la muerte también podría deberse a

30

efectos secundarios tóxicos, se incluyó un grupo de control no infectado constituido por 3 ratones tratados con la dosis más alta del compuesto evaluado.

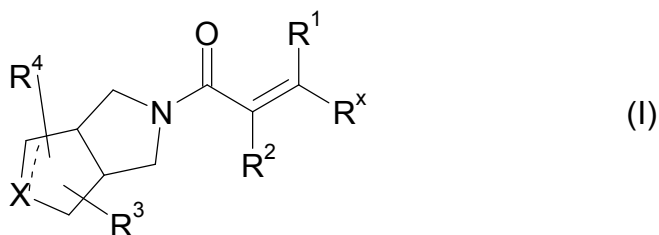
Resultados

5 Actividad antibacteriana *in vivo* en un modelo de peritonitis de infección por *S. aureus* (ATCC 29213) tras la dosificación oral utilizando soluciones

Compuesto	Vía de infección	Inóculo (log10)	Formulación	Vía de tratamiento	Dosis de tratamiento (mpk)	% de supervivencia
48	IP	8.9	Sol. 20% de CD + 1HCl	PO, QD	1; 5	57; 100
38	IP	8.7	20% de CD + 2H2T	IV, QD	2.5; 5	75; 100

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

5 el enlace ----- (adyacente a X) representa un enlace sencillo o un doble enlace;

cuando ----- representa un doble enlace, entonces X representa C(R⁴);

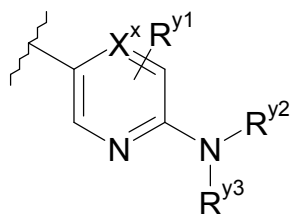
cuando ----- representa un enlace sencillo, entonces X representa N(R⁴) o C(R³)(R⁴);

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

10 R^x representa:

(i)



donde

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

15 R^{y1} representa de uno a tres sustituyentes opcionales seleccionados cada uno de ellos independientemente entre hidrógeno, halo, -CN, -O-(alquilo C₁₋₆) o alquilo C₁₋₆ (donde estos dos últimos restos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor);

cada R^{y2} y R^{y3} representa independientemente hidrógeno o -Q¹-R⁵;

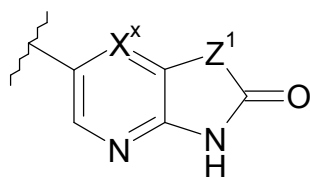
cada Q¹ representa independientemente un enlace directo o -C(O)-;

20 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo (donde estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos cada uno de ellos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre =O y Q²), arilo o heteroarilo (donde estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Q³);

25 Q² representa halo, -CN, -O-(alquilo C₁₋₆) (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), arilo o heteroarilo (donde estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -CN, alquilo C₁₋₃ u -O-(alquilo C₁₋₃), estando los dos últimos restos alquilo a su vez opcionalmente sustituidos con fluoro);

Q³ representa halo, -CN, -O-(alquilo C₁₋₆) o alquilo C₁₋₆ (donde estos dos últimos restos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes fluoro);

30 (ii)



donde

X^x representa C(H) o N;

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

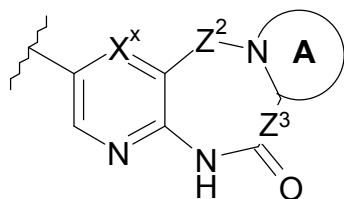
5 X^1 , X^2 y X^3 representan independientemente un enlace directo, $-C(O)-$ o $-C(R^{z4})(R^{z5})-$;

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

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

10 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 entre =O y halo) o heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, halo y alquilo C_{1-3});

(iii)



donde

X^x representa C(H) o N;

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

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

20 el anillo A representa un anillo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres dobles enlaces (siendo, por lo tanto, aromático o no aromático) y que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos (p. ej., seleccionados entre N y O) adicionales (además del N requerido) y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente entre =O y R^{z8} ;

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

25 cada R^3 representa independientemente hidrógeno, halo, $-OR^{10}$ o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos halogenados (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 $-S(O)_{n1}-$;

$n1$ representa 0, 1 o 2;

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

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

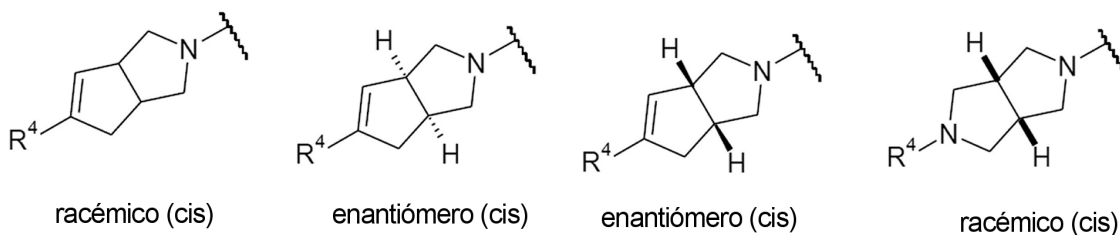
cada Y^1 representa independientemente halo, $-O-R^{30}$, $-CN$, arilo o heteroarilo (donde estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, $-O$ -(alquilo C_{1-3}) y alquilo C_{1-3});

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

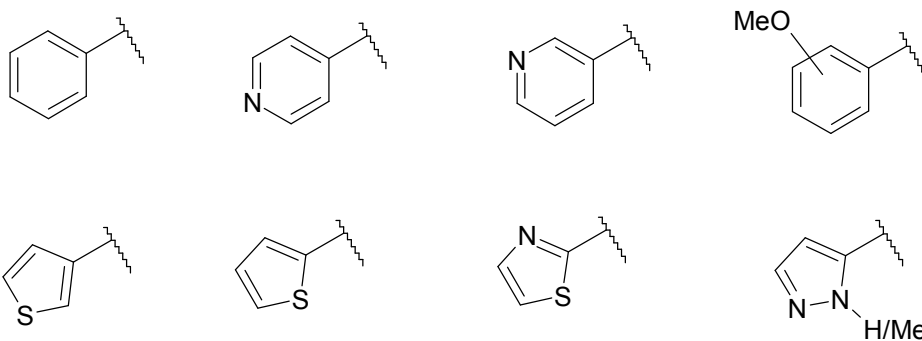
- 5 cada R^{30} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor), arilo o heteroarilo (donde estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre opcionalmente sustituidos con uno o más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

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 2. El compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, donde los anillos que contienen X preferidos son:

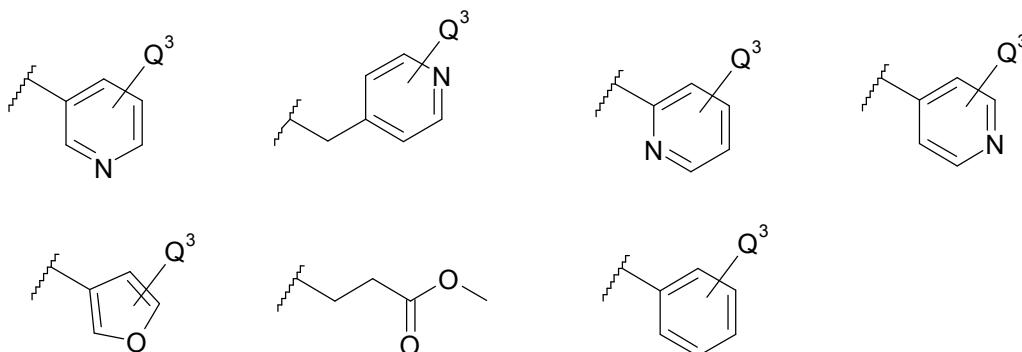


3. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde los grupos R^4 (p. ej., presentes en X cuando X representa $C(R^4)$ o $N(R^4)$) están representados por los siguientes grupos:



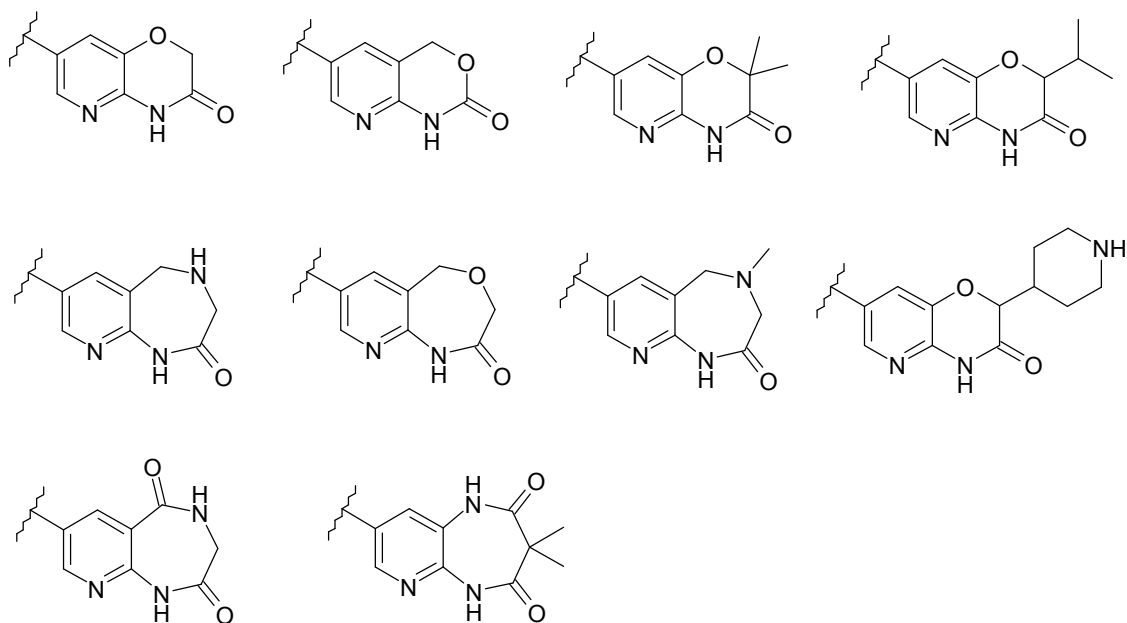
- 15 4. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde uno de los grupos R^{y1} y R^{y2} representa hidrógeno y el otro representa $-Q^1-R^5$.

5. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde Q^1 representa $-C(O)-$ y R^5 representa $-CH_3$ o uno de los siguientes grupos:

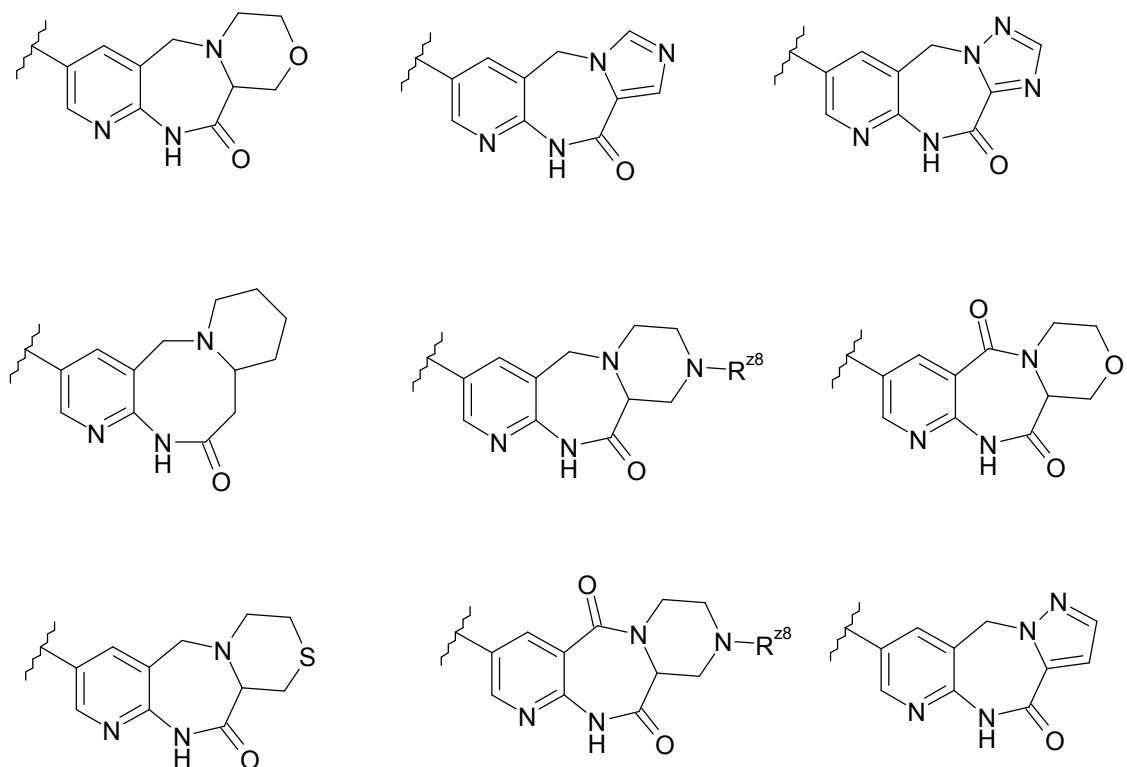


- 20 donde el sustituyente Q^3 "flotante" representa uno o más sustituyentes del anillo, según se define en la presente mediante Q^3 .

6. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde, cuando R^x representa la opción (ii), R^x representa:



7. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde, cuando R^x representa la opción (iii), R^x representa:



5 8. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

9. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 8, donde una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable.

10 10. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso como una medicina.

11. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

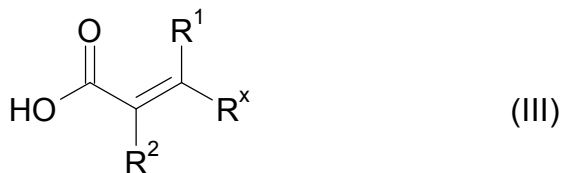
12. Un compuesto para su uso según se reivindica en la reivindicación 11, donde la infección bacteriana está provocada por una bacteria que expresa una enzima FabI.

5 13. Un proceso para preparar compuestos de fórmula (I), donde el proceso comprende:

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

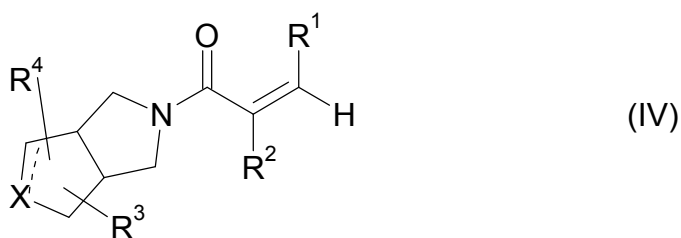


donde la línea de puntos, X, R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III),



10 donde R¹, R² y R^x son como se definen en la reivindicación 1;

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



donde la línea de puntos, X, R³, R⁴, R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V),

15 X^{a1}-R^x (V)

donde X^{a1} representa un grupo saliente adecuado;

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