

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 745**

51 Int. Cl.:

C07D 233/54 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2009 PCT/FR2009/052159**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.05.2010 WO10055254**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2009 E 09768167 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2350018**

54 Título: **Inhibidores de la deshidrogenasa de histidinol, y su utilización como medicamentos**

30 Prioridad:

12.11.2008 FR 0806286

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2017

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (100.0%)
3, rue Michel-Ange
75794 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**WINUM, JEAN-YVES;
MONTERO, JEAN-LOUIS y
KÖHLER, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 639 745 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

Inhibidores de la deshidrogenasa de histidinol, y su utilización como medicamentos

Campo de la invención

5 La presente invención tiene por objeto los inhibidores de la deshidrogenasa de histidinol. La presente invención concierne igualmente a la utilización de estos inhibidores de la deshidrogenasa de histidinol como medicamentos.

La brucelosis, igualmente denominada fiebre de Malta, fiebre sudoro-álgica, fiebre ondulante, melitocócica o fiebre mediterránea, es una antroprotozoonosis (enfermedad transmitida al hombre por los animales) debida a cocobacilos del género *Brucella*.

10 La brucelosis humana, aunque es rara en Francia desde la implementación de medidas profilácticas severas en 1978, sigue siendo una enfermedad que puede implicar unas complicaciones graves si no se implementa rápidamente un tratamiento. Como para cualquier enfermedad infecciosa, la prevención (la vigilancia y la erradicación de la enfermedad en el ganado) sigue siendo el mejor medio de lucha.

Las bacterias del género *Brucella* son pequeños cocobacilos gramnegativos no encapsulados, no esporulados y aerobios estrictos.

15 El mecanismo del poder patógeno de *Brucella* sigue siendo mal comprendido. La bacteria es fagocitada por los macrófagos y se desarrolla en el fagosoma, inhibiendo la fusión de este último con los lisosomas. La bacteria puede escapar así del sistema inmunitario y mantener la cronicidad de la enfermedad.

Además, la bacteria sintetiza unas proteínas denominadas « de choque séptico » responsables de la fase aguda de la enfermedad.

20 En el hombre, algunas especies de *Brucella* provocan una infección generalizada con un estado séptico; son posibles localizaciones viscerales u osteoarticulares subsiguientes. La enfermedad pasa generalmente por una fase aguda durante la cual las bacterias son detectables en la sangre. Igualmente tiene una fuerte tendencia a pasar a la cronicidad, alojándose las bacterias en el sistema reticuloendotelial (hígado, bazo, médula ósea, ganglios) en los que su ubicación intracelular en los macrófagos les deja al abrigo del sistema inmunitario y de los tratamientos [Franco et al. Lancet Infect Dis 7 (2007): 775-786].

Hoy en día no existe ninguna vacuna eficaz contra la brucelosis en el hombre.

25 La brucelosis se trata por lo tanto con antibióticos. Es importante implementar un tratamiento rápido para evitar una infección crónica. Como la *Brucella* es una bacteria intracelular, es necesaria la utilización de antibióticos activos a la vez sobre la bacteria y capaces de atravesar la barrera de la membrana plasmática de los macrófagos. Las tetraciclinas y la rifampicina se asocian a menudo con la estreptomycinina, el cloranfenicol y las sulfamidas para tratar la enfermedad.

30 Como en muchas de las infecciones bacterianas tratadas mediante multiantibioterapias, se han demostrado algunos ejemplos de resistencias de *Brucella* a los antibióticos en el hombre [Baikam et al., Int. J. Antimicrob. Agents 23 (2004): 405-407; Kinsara et al., Antimicrob. Agents Chemother. 43 (1999): 1531; Memish et al., J. Infect. 40 (2000): 59-63]. Esta capacidad de resistencia espontánea, así como el grado de infectividad muy elevado a través de aerosoles, ha conducido a los especialistas a considerar a la *Brucella* como un potencial agente de bioterrorismo, y fácilmente pueden construirse cepas resistentes a los antibióticos.

Así, es importante desarrollar nuevas moléculas que permitan erradicar las bacterias, ya que son resistentes a los antibióticos utilizados de forma clásica.

40 Muchos equipos han estudiado el «viruloma» de *Brucella* con el fin de identificar los factores implicados en la capacidad patógena de la bacteria [Kohler et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA 99 (2002): 15711-15716; Delrue et al., FEMS Microbiol. Lett. 231 (2004): 1-12;].

45 Entre los factores descubiertos, la enzima deshidrogenasa de histidinol (HDH, EC. 1.1.1.23) ha demostrado ser esencial para el crecimiento de la bacteria en el estado intracelular, y por lo tanto para su poder infeccioso. La HDH, la última enzima de la cadena de biosíntesis de la histidina, se encuentra en las bacterias, las plantas y los eucariotas inferiores tales como las levaduras, pero no se encuentra expresada a día de hoy en los mamíferos [Nagai et al., Proc. Natl. Acad. 88 (1991): 4133-4137].

50 Debido al hecho de la ausencia de un equivalente en los mamíferos, la HDH constituye una diana terapéutica para el desarrollo de tratamientos antiinfecciosos contra los patógenos con un desarrollo intracelular dependiente de la histidina.

Se han desarrollado varias moléculas destinadas a inhibir la actividad de esta enzima, y están descritas en la técnica anterior.

Abdo *et al.* [Abdo et al. *Bioorg Med Chem* 15 (2007): 4427-4433] han descrito derivados de bencilcetona de la histidina, capaces de inhibir *in vitro* la deshidrogenasa de histidinol.

Abdo *et al.* [Abdo et al. *J Enzyme Inhib Med Chem* 23 (2008): 357-361] han descrito igualmente derivados de fenilsulfonil hidrazina de la histidina, capaces de inhibir *in vitro* la deshidrogenasa de histidinol.

- 5 Joseph *et al.* [Joseph et al. *Antimicrob Agents Chemother* 51 (2007): 3752-3755] han demostrado que los derivados de bencilcetona de la histidina que inhiben la deshidrogenasa de histidinol *in vitro*, inhiben la proliferación de las bacterias en un medio líquido. Los autores de este documento han demostrado igualmente que los derivados de bencilcetona de la histidina son capaces de reducir la proliferación de las bacterias cuando han entrado en los macrófagos. No obstante, entre todos los inhibidores descritos en este documento, únicamente los derivados de bencilcetona de la histidina que tengan una afinidad elevada por la enzima ejercen un fuerte efecto inhibitorio sobre la proliferación de las bacterias en los macrófagos.

Dancer *et al.* [Dancer et al. *Bioorg Med Chem* 6 (1996): 2131-21367 han descrito igualmente derivados de bencilcetona de la histidina, capaces de inhibir *in vitro* la deshidrogenasa de histidinol.

- 15 Así, existe una necesidad real de proporcionar nuevas moléculas capaces de inhibir a una baja dosis la deshidrogenasa de histidinol, y que inhiban de forma eficaz la proliferación de las bacterias en los macrófagos.

Los Inventores han descubierto de forma inesperada que las moléculas de fórmula general (I) mencionadas a continuación inhiben *in vitro* e *in vivo* la deshidrogenasa de histidinol.

La invención tiene por objeto proporcionar nuevas moléculas que inhiban la deshidrogenasa de histidinol.

- 20 Otro objeto de la invención es proporcionar medicamentos capaces de erradicar las bacterias que hayan infectado los macrófagos.

En el marco de la invención, « un grupo heterocíclico C₅-C₁₀ » se corresponde con cualquier ciclo carbonado que comprenda un esqueleto de 5, o 6 o 7, u 8, o 9 o 10 átomos de carbonos. En dicho ciclo, uno o varios átomos de carbono pueden estar sustituidos por otros átomos diferentes al carbono, y preferiblemente por un átomo de la familia de los calcógenos o de los pnictógenos.

- 25 La familia de los calcógenos comprende el oxígeno (O), el azufre (S), el selenio (Se), el telurio (Te), el polonio (Po) radioactivo y un elemento sintético, el ununhexio (Uuh). Preferentemente se eligen el oxígeno, el azufre y el selenio como átomos sustituyentes.

La familia de los pnictógenos comprende el nitrógeno (N), el fósforo (P), el arsénico (As), el antimonio (Sb), el bismuto (Bi) y el ununpentio (Uup). Preferentemente se eligen el nitrógeno y el fósforo como átomos sustituyentes.

- 30 Dichos heterociclos de la invención son preferiblemente C₅-C₆, es decir, poseen un esqueleto de base de 5 o 6 átomos.

Estos heterociclos pueden estar saturados o insaturados, y comprender así entre ninguno y 3 dobles enlaces.

- 35 Los heterociclos preferidos de la invención son los heterociclos insaturados C₅-C₆ elegidos entre pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, piperidina, pirano, dioxano, morfolina, pirrol, tiofeno, furano, piridina, pirimidina, pirazina, triazina, imidazol, tiazol y oxazol, purina, triazol, tetrazol, tiadiazol y benzotiazol.

- En el marco de la invención, Y, cuando representa un grupo alquileo lineal o ramificado saturado, puede elegirse entre el grupo que comprende: metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-metiletileno (-CH₂(CH₃)-CH₂-), 2-metiletileno (-CH₂-CH₂(CH₃)-), 1,1-dimetiletileno (-C(CH₃)₂-), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-metilpropileno (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 2-metilpropileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), 3-metilpropileno (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-), 1,2-dimetiletileno (-CH(CH₃)-CH(CH₃)-), 1,1-dimetiletileno (-C(CH₃)₂-CH₂-), 2,2-dimetiletileno (-CH₂-C(CH₃)₂-), 1-etiletileno (-CH(C₂H₅)-CH₂-), 2-etiletileno (-CH₂-CH(C₂H₅)-), 1-etil 1-metiletileno (-C(C₂H₅)(CH₃)-), pentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-metilbutileno (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-metilbutileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 3-metilbutileno (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), 4-metilbutileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-), 1,1-dimetilpropileno (-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-), 2,2-dimetilpropileno (-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-), 3,3-dimetilpropileno (-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-), 1,2-dimetilpropileno (-CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-), 1,3-dimetilpropileno (-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-), 2,3-dimetilpropileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)-), 1,1,2-trimetiletileno (-C(CH₃)₂-CH(CH₃)-), 1,2,2-trimetiletileno (-CH(CH₃)-C(CH₃)₂-), hexileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-metilpentileno (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-metilpentileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-), 3-metilpentileno (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 4-metilpentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), 5-metilpentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-), 1,2-dimetilbutileno (-CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 1,3-dimetilbutileno (-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), 1,4-dimetilbutileno (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-), 2,3-dimetilbutileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-), 2,4-dimetilbutileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-), 3,4-dimetilbutileno (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)-).

Cuando Y representa un grupo alquileo lineal o ramificado insaturado, puede elegirse entre el grupo que comprende: vinileno (-CH=CH-), etinileno (-C≡C-), prop 1-enileno (-C=CH-CH₂-), prop 2-enileno (-CH₂-CH=CH-), propanodienileno (-CH=C=CH-), prop 1-inileno (-C≡C-CH₂-), prop 2-inileno (-CH₂-C≡C-), but 1-enileno (-CH=CH-

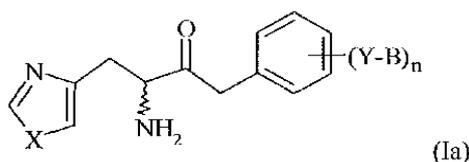
CH₂-CH₂-), cis o trans but 2-enileno (-CH₂-CH=CH-CH₂-), but 3-enileno (-CH₂-CH₂-CH=CH-), but 1,2-dienileno (-CH=CH=CH-CH₂-), but 1,3 dienileno (-CH=CH₂-CH=CH-), but 1,2,3 trienileno (-CH=CH=CH=CH-), but 1-inileno (-C≡C-CH₂-CH₂-), but 2-inileno (-CH₂-C≡C-CH₂-), but 3-inileno (-CH₂-CH₂-C≡C-), but 1,3 diinileno (-C≡C-C≡C-).

5 En el marco de la invención, un grupo arilo es un grupo que deriva de un núcleo aromático. Preferentemente, el grupo arilo se corresponde con un fenilo o un naftilo.

Los cicloalquilos de la invención C₃-C₆ pueden elegirse entre los siguientes ciclos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los átomos de halógenos definidos en la invención se eligen preferiblemente entre el flúor (F), el cloro (Cl) el Br (Br) y el yodo (I).

10 La invención tiene por objeto los compuestos de la siguiente fórmula general (Ia):



en la que X representa un N, caracterizados por que

- el grupo fenilo está sustituido por n grupo(s) Y-B, variando n de 1 a 5, siendo dicho grupo Y-B tal que:

15 - Y representa un grupo alquileo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, y

- B representa un grupo elegido entre:

- un grupo arilo o heteroarilo, particularmente un grupo fenilo e o naftilo

- un grupo heterocíclico C₅-C₁₀, preferiblemente C₅-C₆, que comprende de 1 a 6 heteroátomos elegidos entre los elementos de la familia de los calcógenos y de los pnictógenos, y

20 - un grupo cicloalquilo C₃-C₆,

estando sustituido dicho grupo B sustituido por uno o varios sustituyente(s), preferiblemente por un sustituyente, eligiéndose dicho(s) sustituyente(s) entre el grupo que comprende:

- 25
- o un átomo de halógeno,
 - o un grupo alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono,
 - o un grupo ariloxi, particularmente un grupo feniloxi
 - o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos, y
 - o un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo e, eventualmente sustituido por un alquilo C₁-C₄,

30

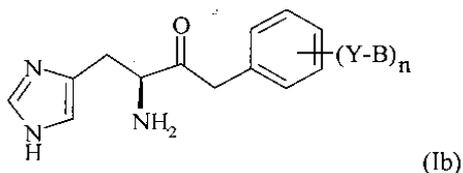
 - o un grupo hidroxilo,
 - o un grupo tiol,
 - o un grupo amina,
 - o un grupo amida,
 - o un grupo ácido carboxílico,

35

 - o un grupo ciano,
 - o un grupo azida, y
 - o un grupo nitro,

40 estando dichos compuestos en forma de un racemato, de uno cualquiera de sus enantiómeros o de uno cualquiera de los diferentes tautómeros correspondientes a dichos racematos y enantiómeros, así como en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Uno de los modos de realización preferido de la invención concierne a los compuestos mencionados anteriormente, de la siguiente fórmula general (Ib):



Los compuestos de fórmula general (Ib) se corresponden con un enantiómero en particular de los compuestos de fórmula general Ia, es decir, los compuestos de configuración S.

Estos compuestos son derivados sustituidos de la L-histidina fenilo.

5 Otro modo de realización preferido de la descripción concierne a los compuestos, definidos por las fórmulas generales Ia o Ib, caracterizados porque dichos compuestos están monosustituidos por un grupo Y-B, siendo dicho grupo Y- B tal que:

- Y representa un enlace simple, un alquileo C₁-C₃, un alquenileno C₂-C₃ o un alquinileno C₂-C₃, y
- B representa un grupo arilo o heteroarilo, preferiblemente un grupo fenilo, eventualmente sustituido por:

- 10
 - o un átomo de hidrógeno,
 - o un átomo de halógeno,
 - o un grupo alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono,
 - o un grupo ariloxi, particularmente un grupo feniloxi
- 15
 - o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos, y
 - o un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo, eventualmente sustituido por un alquilo C₁-C₄.
 - o un grupo hidroxilo,
 - o un grupo tiol,
- 20
 - o un grupo amina, primaria, secundaria o terciaria
 - o un grupo amida,
 - o un grupo ácido carboxílico, y
 - o un grupo ciano.
 - o un grupo azida
- 25
 - o un grupo nitro

Otro modo de realización preferido de la invención concierne a los compuestos, definidos por las fórmulas generales Ia o Ib, caracterizados porque dichos compuestos están monosustituidos por un grupo Y-B, siendo dicho grupo Y-B tal que:

- 30
 - Y representa un alquileo C₁-C₃, un alquenileno C₂-C₃ o un alquinileno C₂-C₃, y
 - B representa un grupo arilo o heteroarilo, preferiblemente un grupo fenilo, eventualmente sustituido por:
- 35
 - o un átomo de hidrógeno,
 - o un átomo de halógeno,
 - o un grupo alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono,
 - o un grupo ariloxi, particularmente un grupo feniloxi
- 40
 - o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos, y
 - o un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo, eventualmente sustituido por un alquilo C₁-C₄.
 - o un grupo hidroxilo,
 - o un grupo tiol,
- 45
 - o un grupo amina, primaria, secundaria o terciaria
 - o un grupo amida,
 - o un grupo ácido carboxílico, y
 - o un grupo ciano.
 - o un grupo azida
 - o un grupo nitro.

En dicho modo de realización preferido de la descripción, el grupo Y es bien un enlace simple, bien un alquileo C₁ (metileno; -CH₂-), C₂ (etileno; -CH₂-CH₂-) o C₃ (propileno; -CH₂-CH₂-CH₂-), bien un alquenileno C₂ (vinilileno; -CH=CH-) o C₃ (prop 1-enileno; -CH=CH-CH₂- o prop 2-enileno; -CH₂-CH=CH-), estando dichos alquenilenos preferiblemente en configuración trans (opuesta), bien un alquinileno C₂ (etilileno; -C=C-) o C₃ (prop 1-inileno; -C≡C-CH₂- o prop 2-inileno; -CH₂-C≡C-).

En dicho modo de realización preferido de la invención, el grupo Y es bien un alquileo C₁ (metileno; -CH₂-), C₂

(etileno; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) o C_3 (propileno; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), bien un alquencileno C_2 (vinilileno; $-\text{CH}=\text{CH}-$) o C_3 (prop 1-enileno; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o prop 2-enileno; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$), estando dichos alquencilenos preferiblemente en configuración trans (opuesta), bien un alquinileno C_2 (etilileno; $-\text{C}\equiv\text{C}-$) o C_3 (prop 1-inileno; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ o prop 2-inileno; $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$).

- 5 En una forma de realización preferida, la invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) en los cuales el grupo Y-B está en posición para del grupo fenilo.

Otro modo de realización de la descripción concierne a los compuestos mencionados anteriormente, en los que:

- Y representa un enlace simple, y
- B representa

- 10
- un grupo naftilo o
 - un grupo fenilo sustituido, preferiblemente en posición para, por
 - un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos,
- 15
- un grupo ariloxi, particularmente un fenoxi,
 - un grupo C_1-C_4 alcoxi,
 - un halógeno, o
 - un grupo fenilo, eventualmente sustituido por un alquilo C_1-C_4 , siendo dichos compuestos particularmente los compuestos de fórmula Ib.2a, Ib.2b, Ib.2c, Ib.2d, Ib.2e, Ib.2f, Ib.2g, o Ib.2h.

- 20 Otro modo de realización de la invención concierne a los compuestos mencionados anteriormente, en los que:

- Y representa un alquencileno C_1-C_3 , y
- B representa un grupo fenilo

siendo dichos compuestos particularmente el compuesto de fórmula Ib.2i.

Otro modo de realización de la invención concierne a los compuestos mencionados anteriormente, en los que:

- 25
- Y representa un alquencileno C_2-C_3 , y
 - B representa un grupo fenilo, eventualmente sustituido por
 - un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos, o
- 30
- un grupo arilo, particularmente un fenilo

siendo dichos compuestos particularmente el compuesto de fórmula Ib.2j, Ib.2k, Ib.2l o Ib.2m.

Otro modo de realización de la invención concierne a los compuestos mencionados anteriormente, en los que:

- Y representa un alquinileno C_2-C_3 , y
- B representa un grupo fenilo, eventualmente sustituido por

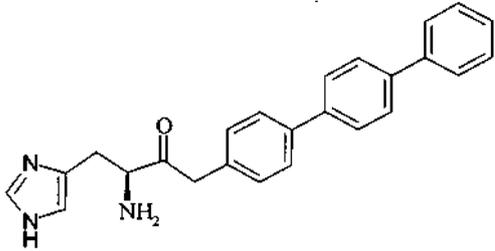
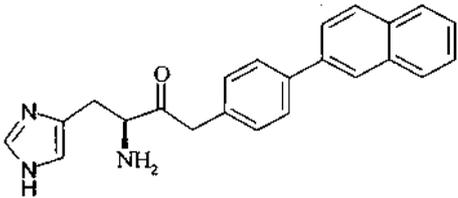
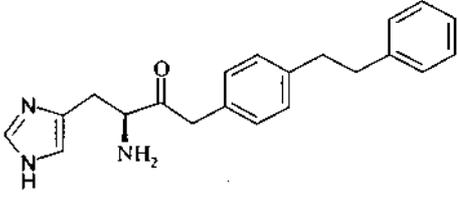
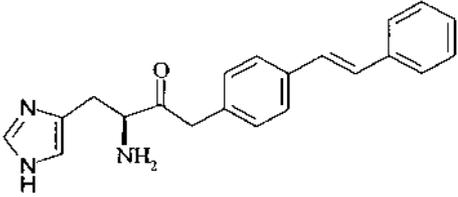
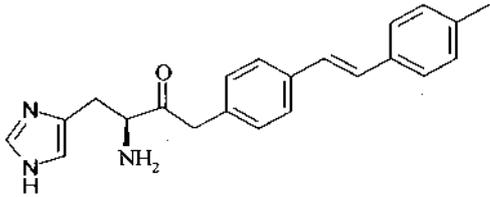
- 35
- un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, o
 - un grupo arilo, particularmente un fenilo

siendo dichos compuestos particularmente el compuesto de fórmula Ib.3a, Ib.3b, Ib.3c o Ib.3e.

- 40 Otro modo de realización preferido de la descripción concierne a los compuestos mencionados anteriormente, eligiéndose dichos compuestos entre los siguientes compuestos (los compuestos Ib.2a-Ib.2h no forman parte de la invención):

Fórmula nº	Estructura	Nombre
(Ib.2a)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-(4'-metilbifenil-4-il) butan-2-ona
(Ib.2b)		(3S)-3-amino-1-(4'-butilbifenil-4-il)-4-(1-il)-4(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona
(Ib.2c)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-(4'-metoxibifenil-4-il) butan-2-ona
(Ib.2d)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-[4'(trifluorometil)bifenil-4-il] butan-2-ona
(Ib.2e)		(3S)-3-amino-1-(4'-bromobifenil-4-il)-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona
(Ib.2f)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-(4'-fenoxibifenil-4-il) butan-2-ona

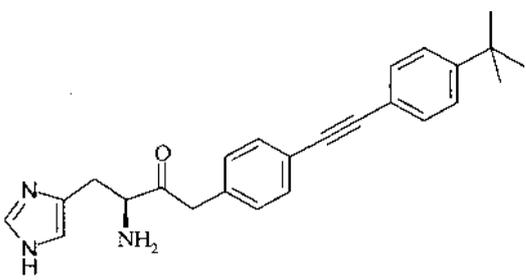
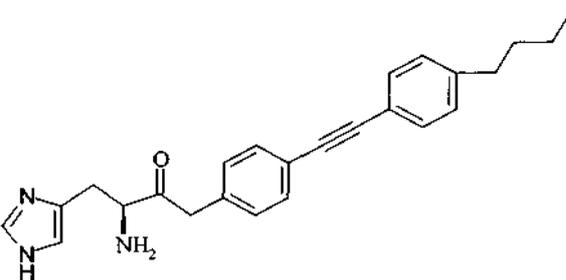
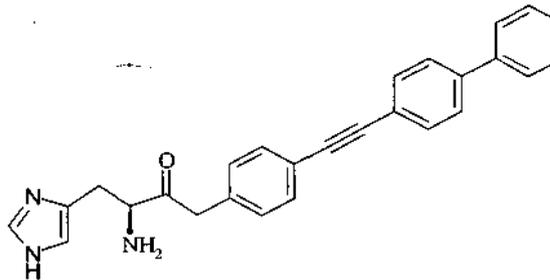
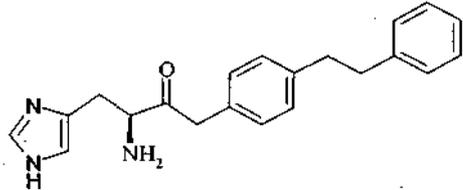
(continuación)

Fórmula nº	Estructura	Nombre
(Ib.2g)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-yl)-1-(1,1':4',1''-terfenil-4-yl)butan-2-ona
(Ib.2h)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-yl)-1-[4-(2-naftil)fenil]butan-2-ona
(Ib.2i)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-yl)-1-[4-(2-feniletil)fenil]butan-2-ona
(Ib.2j)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-yl)-1-[4-[(E)-2-fenilvinil]fenil]butan-2-ona
(Ib.2k)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-yl)-1-[4-[(E)-2-(4-metilfenil)vinil]fenil]butan-2-ona

(continuación)

Fórmula nº	Estructura	Nombre
(Ib.2l)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-(4-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil)fenil) butan-2-ona
(Ib.2m)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-((E)-3-fenilprop-1-en-1-il)fenil butan-2-ona
(Ib.2n)		(3S)-3-amino-1-(4-((E)-2-bifenil-4-ilvinil)fenil)-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona
(Ib.3a)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-(4-(feniletinil)fenil) butan-2-ona
(Ib.3b)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-(4-((4-metilfenil)etinil)fenil) butan-2-ona

(continuación)

Fórmula nº	Estructura	Nombre
(Ib.3c)		(3S)-3-amino-1-{4-[(4-tert-butylfenil)etnil]fenil}-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona
(Ib.3d)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(4-pentilfenil)etnil]fenil} butan-2-ona
(Ib.3e)		(3S)-3-amino-1-[4-(bifenil-4-iletinil)fenil]-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona
Otro modo de realización preferido de la invención concierne a los compuestos mencionados anteriormente, eligiéndose dichos compuestos entre los compuestos siguientes:		
Fórmula nº	Estructura	Nombre
(Ib.2i)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-[4-(2-feniletil)fenil] butan-2-ona

(continuación)		
Fórmula nº	Estructura	Nombre
(lb.2j)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(E)-2-fenilvinil]fenil} butan-2-ona
(lb.2k)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(E)-2-(4-metilfenil)vinil]fenil} butan-2-ona
(lb.2l)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil]fenil} butan-2-ona
(lb.2m)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(1E)-3-fenilprop-1-en-1-il]fenil} butan-2-ona
(lb.2n)		(3S)-3-amino-1-(4-[(E)-2-bifenil-4-ilvinil]fenil)-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona
(lb.3a)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-[4-(feniletinil)fenil] butan-2-ona

(continuación)

Fórmula nº	Estructura	Nombre
(Ib.3b)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(4-metilfenil)etnil]fenil} butan-2-ona
(Ib.3c)		(3S)-3-amino-1-{4-[(4-terc-butilfenil)etnil]fenil}-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona
(Ib.3d)		(3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(4-pentilfenil)etnil]fenil} butan-2-ona
(Ib.3e)		(3S)-3-amino-1-[4-(bifenil-4-iletinil)fenil]-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona

5 Los compuestos según la invención pueden ser sintetizados mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la materia, a partir de productos disponibles comercialmente. La síntesis de ciertos compuestos de la invención se presenta en los siguientes ejemplos.

La invención tiene igualmente por objeto los compuestos anteriores, como medicamento.

Igualmente, uno de los modos de realización ventajosos de la invención concierne a composiciones farmacéuticas que comprenden como sustancia activa al menos uno de los compuestos anteriores, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Las composiciones ventajosas según la invención se caracterizan porque inhiben la actividad de la deshidrogenasa de histidinol e inhiben la proliferación intracelular de las bacterias. La medición de la inhibición de la actividad de la enzima y de la proliferación se lleva a cabo según las pruebas descritas en la parte experimental. La inhibición de la deshidrogenasa de histidinol se evalúa mediante la determinación de la inhibición del 50% de la actividad de conversión de la enzima a una concentración dada de inhibidor, y la inhibición de la proliferación se evalúa mediante

15 la medición de la disminución (en función de la concentración de inhibidor) de la proliferación en comparación con la proliferación en ausencia de compuestos inhibidores.

La dosis de la sustancia activa depende particularmente del modo de administración, y es fácilmente determinada

por el experto en la materia.

Por ejemplo, sin que por lo demás sea limitante, las composiciones tales como las definidas en la invención se caracterizan porque son susceptibles de ser administradas por vía intravenosa a razón de entre 5 y 90 µg/kg/día en el hombre.

- 5 Uno de los modos de realización preferido de la invención concierne a los compuestos o a las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente, para el tratamiento o la prevención de las infecciones causadas por microorganismos, particularmente bacterias u hongos tales como las levaduras.

En un modo de realización ventajoso de la invención, dichos microorganismos son microorganismos que expresan la enzima deshidrogenasa de histidinol.

- 10 En una forma de realización preferida de la invención, dichos microorganismos son bacterias, particularmente bacterias de los géneros *Brucella* o *Mycobacterium*.

En el marco de la invención, las bacterias del género *Brucella* están representadas por: *Brucella abortus*, *Brucella canis*, *Brucella melitensis*, *Brucella neotomae*, *Brucella ovis*, *Brucella suis*, *Brucella pinnipediae*, *Brucella cetaceae* y *Brucella microti*.

- 15 Además, en el marco de la invención, las bacterias del género *Mycobacterium* están representadas por: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium agri*, *Mycobacterium aichiense*, *Mycobacterium alvei*, *Mycobacterium arupense*, *Mycobacterium asiaticum*, *Mycobacterium aubagnense*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium austroafricanum*, *Mycobacterium avium complex (MAC)*, que comprende, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Mycobacterium avium silvaticum*, *Mycobacterium avium "hominissuis"*, *Mycobacterium colombiense*, *Mycobacterium boenickei*, *Mycobacterium bohemicum*, *Mycobacterium bolletii*, *Mycobacterium botniense*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium branderi*, *Mycobacterium brisbanense*, *Mycobacterium brumae*, *Mycobacterium canariasense*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium chitae*, *Mycobacterium clorofenicum*, *Mycobacterium chubuense*, *Mycobacterium conceptionense*, *Mycobacterium confluentis*, *Mycobacterium conspicuum*, *Mycobacterium cookii*, *Mycobacterium cosmeticum*, *Mycobacterium diernhoferi*, *Mycobacterium doricum*, *Mycobacterium duvalii*, *Mycobacterium elephantis*, *Mycobacterium fallax*, *Mycobacterium farcinogenes*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium florentinum*, *Mycobacterium fluoroanthenvorans*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium fortuitum subesp. acetamidolyticum*, *Mycobacterium frederiksbergense*, *Mycobacterium gadium*, *Mycobacterium gastrii*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium gilvum*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium hassiacum*, *Mycobacterium heckeshornense*, *Mycobacterium heidelbergense*, *Mycobacterium hiberniae*, *Mycobacterium hodleri*, *Mycobacterium holsaticum*, *Mycobacterium houstonense*, *Mycobacterium immunogenum*, *Mycobacterium interjectum*, *Mycobacterium intermedium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium komossense*, *Mycobacterium kubicae*, *Mycobacterium kumamotoense*, *Mycobacterium lacus*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepraemurium*, *Mycobacterium madagascariense*, *Mycobacterium mageritense*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium monacense*, *Mycobacterium montefiorensis*, *Mycobacterium moriokaense*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium murale*, *Mycobacterium nebraskense*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium neworleansense*, *Mycobacterium nonchromogenicum*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium obuense*, *Mycobacterium palustre*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium parascrofulaceum*, *Mycobacterium parmense*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium phocaicum*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium porcinum*, *Mycobacterium poriferae*, *Mycobacterium pseudoshottsii*, *Mycobacterium pulveris*, *Mycobacterium psychrotolerans*, *Mycobacterium pyrenivorans*, *Mycobacterium rhodesiae*, *Mycobacterium saskatchewanense*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium senegalense*, *Mycobacterium seoulense*, *Mycobacterium septicum*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium shottsii*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium sphagni*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium thermoresistibile*, *Mycobacterium tokaiense*, *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium triviale*, *Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC)*, que comprende *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium tusciae*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium vanbaalenii*, *Mycobacterium wolinsky* y *Mycobacterium xenopi*.

Igualmente, la invención, en un modo de realización particular, tiene por objeto la utilización de los compuestos anteriores para la elaboración de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas.

- 55 Igualmente la invención concierne a un método de tratamiento de las infecciones bacterianas que comprende la administración a sujetos o pacientes en necesidad, de los compuestos o de las composiciones farmacéuticas descritas previamente, a unas dosis terapéuticamente eficaces.

La dosis de la sustancia activa depende particularmente del modo de administración, y es fácilmente determinada por el experto en la materia.

El tratamiento de la invención, sin que por lo demás sea limitante, puede ser administrado por vía intravenosa a razón de entre 5 y 90 µg/kg/día.

Los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administrados particularmente por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía sistémica, por vía local por medio de infiltraciones o *per os*.

- 5 El tratamiento puede ser continuo o secuencial, es decir, por medio de una perfusión que administre dichos compuestos o composiciones farmacéuticas de forma continua y eventualmente constante, o en forma discontinua, mediante una o varias tomas con inyecciones diarias, eventualmente renovadas varios días, tanto consecutivos como con una latencia sin tratamiento entre las tomas.

- 10 La presente invención está ilustrada por las siguientes figuras y ejemplos. Los ejemplos ilustran, sin por lo demás limitarse a, los modos de realización preferidos de la invención descrita previamente.

Los ejemplos 1 a 3 ilustran los modos de síntesis de los diferentes compuestos de la invención. Los ejemplos 4 a 6 ilustra las propiedades de los compuestos de la invención sobre la cepa *B. suis*.

La figura 1 representa la curva de supervivencia intracelular de *Brucella suis* en el macrófago en ausencia y en presencia de inhibidor.

- 15 El eje de abscisas (x) representa el tiempo expresado en horas, el eje de ordenadas (y) representa el logaritmo del número de colonias de *Brucella* (CFU) por pocillo de macrófagos infectados. La curva con los puntos negros (•) representa el blanco, la curva con los triángulos blancos (Δ) representa las células tratadas con 5 µM del compuesto Ib 3a, y la curva con los triángulos negros (▲) representa las células tratadas con 10 µM del compuesto Ib 3a.

Ejemplos

- 20 En las siguientes series de reacciones, todas las soluciones, así como los disolventes, han sido desgasificados mediante una corriente de argón antes de su utilización. Las reacciones se han llevado a cabo a una escala de 0,2 g de precursor de partida.

Los diferentes compuestos proceden de las compañías Aldrich, Fluka o Alfa-Aesar. Han sido utilizados en las reacciones sin ningún tratamiento previo en particular.

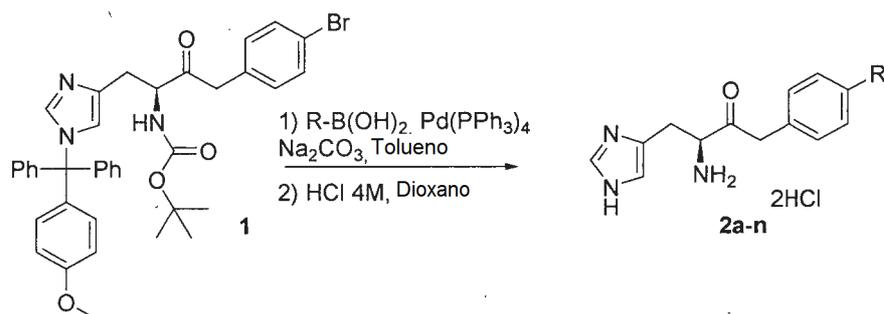
- 25 **Ejemplo 1: procedimiento general para el acoplamiento cruzado de diferentes ácidos borónicos sustituidos con el precursor parabromado (1)**

El precursor parabromado de fórmula general (1) se prepara según el procedimiento descrito en Abdo et al. Bioorg. Med. Chem. 15 (2007): 4427-4433.

- 30 En un matraz bicol de 50 ml provisto de un refrigerante y de una barra magnética se introducen bajo flujo de argón el precursor parabromado (1 eq.) así como 5 ml de tolueno.

- En paralelo, en otro matraz de 10 ml y bajo una atmósfera inerte, se disuelven 3 eq del ácido borónico correspondiente en un mínimo de etanol. Esta solución se traspasa a continuación al bicol a través de una cánula. Se añade el catalizador de Pd(PPh₃)₄ (0,1 eq.) bajo flujo de argón intenso, seguido de 10 eq de una solución acuosa de Na₂CO₃ (1 M). El medio se lleva a reflujo y se deja bajo una fuerte agitación durante 12 horas. El seguimiento de la reacción se realiza mediante un análisis por espectroscopía de masas, ya que los dos productos de partida y de llegada presentan las mismas proporciones frontales. Finalizada la reacción, el medio de reacción se recoge con 50 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua (3 veces, 15 ml) después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo obtenido es purificado en una columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ / Hexano/ Acetona: 5/4/1) para proporcionar el producto final protegido. Este último es desprotegido en condiciones ácidas con una solución de HCl (4 M) en 1,4-dioxano. Terminada la reacción (seguimiento con una CCM), el precipitado obtenido se filtra y después se lava varias veces con éter etílico.

La reacción de síntesis es la siguiente:



Los diferentes ácidos borónicos utilizados para la síntesis de los diferentes compuestos de la invención son los siguientes:

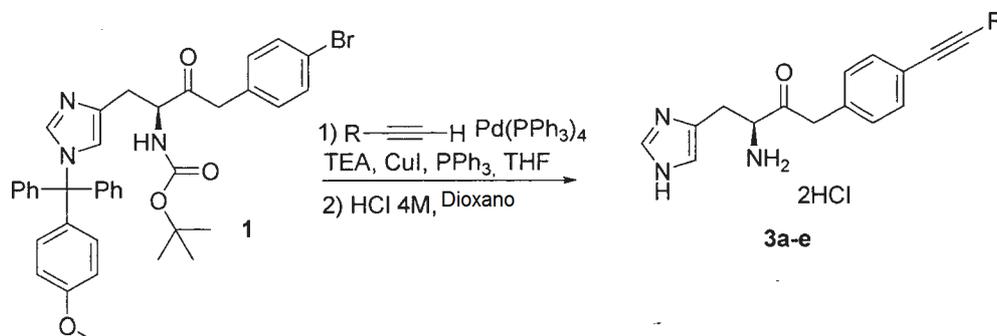
Producto final	Ácido borónico utilizado
Compuesto Ib 2a (2a)	ácido 4-metilfenil borónico
Compuesto Ib 2b (2b)	ácido 4-butilfenil borónico
Compuesto Ib 2c (2c)	ácido 4-metoxifenil borónico
Compuesto Ib 2d (2d)	ácido 4-trifluorometilfenil borónico
Compuesto Ib 2e (2e)	ácido 4-bromofenil borónico
Compuesto Ib 2f (2f)	ácido 4-fenoxifenil borónico
Compuesto Ib 2 g (2g)	ácido 4-bifenil borónico
Compuesto Ib 2h (2h)	ácido 2-naftil borónico
Compuesto Ib 2i (2i)	ácido 2-feniletil borónico
Compuesto Ib 2j (2j)	ácido (E)-2-fenilvinil borónico
Compuesto Ib 2k (2k)	ácido (E)-2-(4-metilfenil) vinil borónico
Compuesto Ib 2 (2l)	ácido (E)-2-(4-trifluorometilfenil) vinil borónico
Compuesto Ib 2m (2m)	ácido (1E)-3-fenil 1-propen-1-il borónico
Compuesto Ib 2n (2n)	ácido (1E)-2-difenilvinil borónico

5 **Ejemplo 2: procedimiento general para el acoplamiento de los diferentes alquinos sustituidos con el precursor parabromado (1):**

El precursor parabromado de fórmula general (1) se prepara según el procedimiento descrito en Abdo et al. Bioorg. Med. Chem. 15 (2007): 4427-4433 (1).

10 En un matraz de 50 ml equipado con un refrigerante y una barra magnética se disuelve (1 eq.) del precursor parabromado en 10 ml de tetrahidrofurano (THF). A esta solución se añade el alquino correspondiente a través de una jeringa, así como la PPh₃ (2 eq.). Cuando el medio es homogéneo se añade la base Trietilamina (TEA) (3 eq.), el cocatalizador CuI (0,2 eq.) así como el catalizador Pd(PPh₃)₄ (0,1 eq.). A continuación la mezcla se lleva a reflujo durante 24 horas y se sigue mediante un análisis por espectroscopía de masas. El medio de reacción se extrae con 50 ml de diclorometano y se lava con agua (3 veces, 15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido es cromatografiado directamente en gel de sílice (PhCH₃/AcOEt):(7/3) para proporcionar el producto protegido puro. Este último es desprotegido en condiciones ácidas en una solución de HCl (4 M) en 1,4-dioxano. La reacción se sigue mediante una CCM. Al finalizar la
15 reacción, el precipitado obtenido se filtra y se lava varias veces con éter etílico.

La reacción de síntesis es la siguiente:



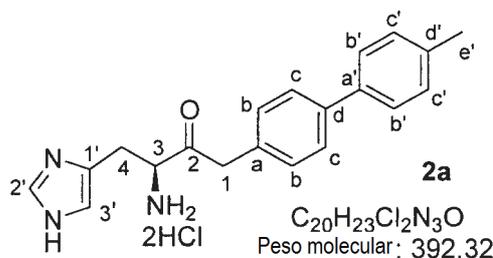
20 Los diferentes alquinos utilizados para la síntesis de los diferentes compuestos de la invención son los siguientes:

Producto final	Alquino utilizado
Compuesto Ib 3a (3a)	feniletinilo
Compuesto Ib 3b (3b)	4 metilfeniletinilo
Compuesto Ib 3c (3c)	4 tercbutilfeniletinilo
Compuesto Ib 3d (3d)	4 pentilfeniletinilo
Compuesto Ib 3e (3e)	bifeniletinilo

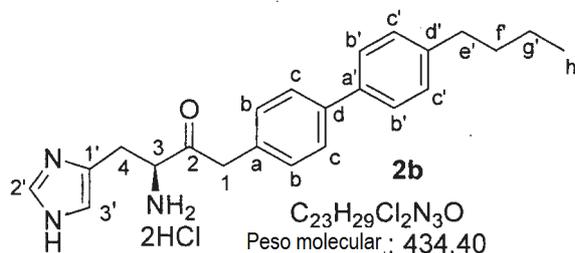
Ejemplo 3: análisis espectroscópicos y espectrométricos de los diferentes compuestos obtenidos según las síntesis de los ejemplos 1 y 2.**Condiciones generales**

5 Las cromatografías en capa fina (CCM) se han llevado a cabo en placas de sílice en aluminio Merck 60 F354. Según su naturaleza, los productos se han revelado bien a la luz UV (254 y 365 nm) para los compuestos que poseen un grupo cromóforo, bien mediante la pulverización de una solución de ninhidrina en etanol para las aminas. La purificación de los compuestos mediante una cromatografía en columna se ha llevado a cabo en un gel de sílice Carlo Erba (Silica Gel 60 Å, granulometría: 35-70 µm). Los puntos de fusión no corregidos se han determinado en un capilar con un aparato Büchi 530. Los espectros de masas por electropulverización en modo positivo (ESI⁺) o en modo negativo (ESI⁻) se han registrado con un aparato LCMS Waters Micromass ZQ. Los espectros de RMN de protón y de carbono 13 se han registrado a la temperatura ambiente con un Brüker DRX-400. Los desplazamientos químicos están expresados en ppm con respecto a la señal fijada a 2.5 ppm de DMSO. La multiplicidad de las señales está indicada por una o varias letras minúsculas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (masivo). Las constantes de acoplamiento *J* están expresadas en hercios (Hz). Los disolventes utilizados se han destilado según los métodos descritos por D. D Perrin y W. L. F. Amarego en Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press, Londres (1998).

Los compuestos obtenidos y sus análisis son los siguientes:

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-(4'-metilbifenil-4-il) butan-2-ona (2a):

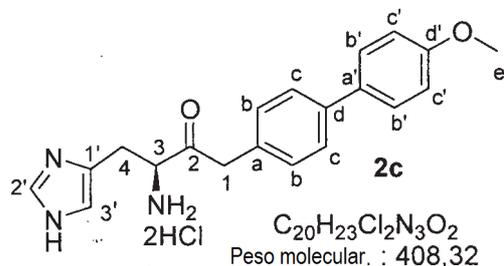
20 P. f. 203 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 320 (M + H)⁺, 639 (2M + H)⁺; 318 (M - H)⁻, 354 (M + Cl)⁻, 673 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,13 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, H₂), 8,65 (s, 3H, NH₃⁺), 7,57 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 17,6 Hz, 4H, H_{b,c,b',c'}), 7,52 (s, 1H, H_{3O}), 7,29 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 21,8 Hz, 4H, H_{b,c,b',c'}), 4,73 (dd, *J* = 4,1 Hz, *J* = 7,9 Hz, 1H, H₃), 4,20 (s, 2H, H₁), 3,61 (dd, *J* = 4,4 Hz, *J* = 15,6 Hz, 1H, H₄), 3,24 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄), 2,33 (s, 3H, H_e); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,8 (1C, C₂), 138,6 (1C, C_{d'}), 136,9 (1C, C_{d,a'}), 136,6 (1C, C_{d,a'}), 134,1 (1C, C₂), 132,2 (1C, C_a), 130,4 (2C, C_{b,c,b',c'}), 129,4 (2C, C_{b,c,b',c'}), 126,5 (1C, C₁), 126,3 (2C, C_{b,c,b',c'}), 126,2 (2C, C_{b,c,b',c'}), 118,7 (1C, C₃), 56,9 (1C, C₃), 44,9 (1C, C₁), 24,2 (1C, C₄), 20,6 (1C, C_e).

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-1-(4'-butilbifenil-4-il)-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona (2b):

30 P. f. 155 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 362 (M + H)⁺, 723 (2M + H)⁺, 360 (M - H)⁻, 396 (M + Cl)⁻, 757 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,13 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, H₂), 8,62 (m, 3H, NH₃⁺), 7,58 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 14,9 Hz, 4H, H_{b,e,b',c'}), 7,52 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, H₃), 7,30 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 18,1 Hz, 4H, H_{b,c,b',c'}), 4,73 (dd, *J* = 4,3 Hz, *J* = 9,0 Hz, 1H, H₃), 4,19 (s, 2H, H₁), 3,61 (dd, *J* = 4,4 Hz, *J* = 15,4 Hz, 1H, H₄), 3,23 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄), 2,61 (t, *J* = 7,74 Hz, 2H, H_e), 1,57 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 15,2 Hz, 2H, H_f), 1,32 (cd, *J* = 7,3 Hz, *J* = 14,5 Hz, 2H, H_g), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H_h); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,8 (1C, C₂), 141,5 (1C, C_{d'}), 138,6 (1C, C_{d,a'}), 137,1 (1C, C_{d,a'}), 134,2 (1C, C_a), 132,2 (1C, C₂), 130,4 (2C, C_{b,c,b',c'}), 128,8 (2C, C_{b,e,b',c'}), 126,5 (1C, C₁), 126,3 (2C, C_{b,c,b',c'}), 126,3 (2C, C_{b,c,b',c'}), 118,3 (1C, C₃), 56,9 (1C, C₃), 44,9 (1C, C₁), 34,3 (1C, C_e), 33,0 (1C, C_f), 24,2 (1C, C₄),

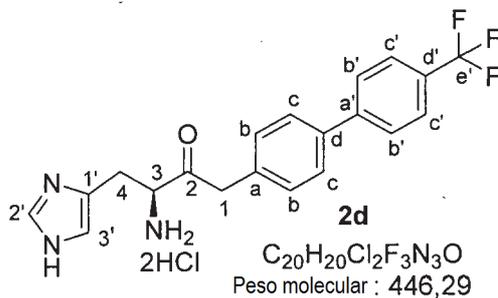
21,7 (1C, C_g), 13,7 (1C, C_h)

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-(4'-metoxibifenil-4-il) butan-2-ona (2c):



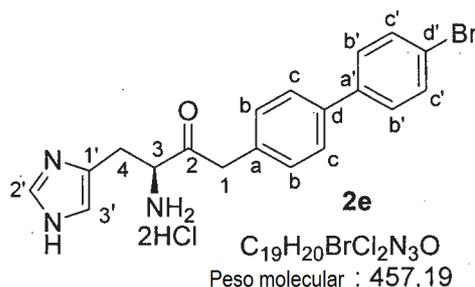
- 5 P. f. 210 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 336 (M + H)⁺, 671 (2M + H)⁺; 334 (M - H)⁻, 370 (M + Cl)⁻, 705 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,82 (s, 2H, NH₂⁺), 9,13 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, H₂), 8,66 (s, 3H, NH₃⁺), 7,58 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 11,4 Hz, 4H, H_{b,c,b'}), 7,52 (s, 1H, H₃), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H_{b,c,b'}), 7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_c), 4,73 (dd, 1H, *J* = 4,4 Hz, *J* = 8,6 Hz, H₃), 4,19 (s, 2H, H₁), 3,79 (s, 3H, H_e), 3,61 (dd, *J* = 4,3 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄), 3,25 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 15,4 Hz, 1H, H₄); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,9 (1C, C₂), 158,8 (1C, C_{d'}), 138,3 (1C, C_d), 134,1 (1C, C₂), 132,1 (1C, C_a), 131,8 (1C, C_{a'}), 130,4 (2C, C_{b,c,b'}), 127,6 (2C, C_{b,c,b'}), 126,5 (1C, C_i), 125,9 (2C, C_{b,c,b'}), 118,2 (1C, C₃), 114,3 (2C, C_c), 56,9 (1C, C₃), 55,1 (1C, C_e), 44,9 (1C, C_i), 24,1 (1C, C₄)

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il] butan-2-ona (2d):



- 15 P. f. 149 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 374 (M + H)⁺, 747 (2M + H)⁺; 372 (M - H)⁻, 408 (M + Cl)⁻, 781 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,78 (s, 2H, NH₂⁺), 9,12 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, H₂), 8,64 (s, 3H, NH₃⁺), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{b,c,b'}), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H_c), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{b,c,b'}), 7,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, H₃), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{b,c,b'}), 4,75 (dd, *J* = 4,6 Hz, *J* = 8,9 Hz, 1H, H₃), 4,24 (s, 2H, H₁), 3,61 (dd, *J* = 4,3 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄), 3,24 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,7 (1C, C₂), 143,8 (1C, C_a), 137,0 (1C, C_{a,d}), 134,2 (1C, C₂), 133,8 (1C, C_{a,d}), 130,6 (2C, C_{b,c,b'}), 127,8 (1C, C_{d'}), 127,3 (2C, C_{bcb'}), 126,8 (2C, C_{b,c,b'}), 126,6 (1C, C₁), 125,7 (dd, *J* = 3,6 Hz, *J* = 7,3 Hz, 2C, C_c), 122,9 (1C, C_e), 118,2 (1C, C₃), 56,9 (1C, C₃), 44,9 (1C, C_i), 24,2 (1C, C₄)

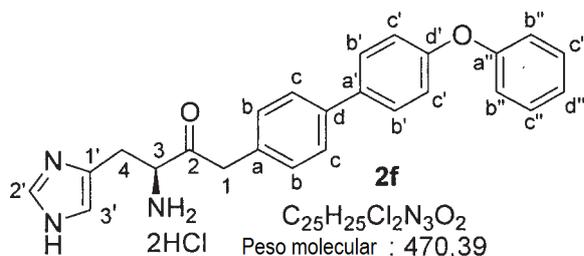
Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-1-(4'-bromobifenil-4-il)-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona (2e):



P. f. 199 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): m/z 383 (M + H)⁺, 382 (M - H)⁻, 416 (M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,51 (s, 2H, NH₂⁺), 9,11 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, H₂), 8,59 (s, 3H, NH₃⁺), 7,46 (m, 9H, H_{b,c,b',c',3'}), 4,70 (dd, $J = 4,2$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H, H₃), 4,14 (s, 2H, H₁), 3,58 (dd, 1H, $J = 15,47, 4,33$ Hz, H₄), 3,20 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 15,4$ Hz, 1H, H₄); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,8 (1C, C₂), 134,2 (1C, C₂'), 133,3 (1C, C_{a,d}), 130,4 (1C, C_{a,d}'), 129,8 (2C, C_{b,c,b',c',3'}), 128,9 (1C, C_{a',d'}), 128,9 (1C, C_{a',d'}'), 128,2 (2C, C_{b,c,b',c',3'}), 127,1 (1C, C₁'), 126,8 (2C, C_{b,c,b',c',3'}), 126,5 (2C, C_{b,c,b',c',3'}), 118,2 (1C, C₃'), 56,9 (1C, C₃'), 45,2 (1C, C₁'), 24,2 (1C, C₄').

5

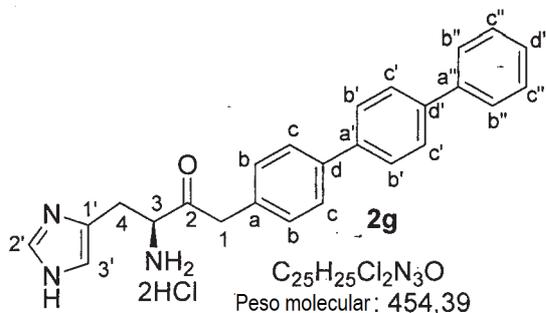
Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-(4'-fenoxibifenil-4-il) butan-2-ona (2f):



10 P. f. 198 - 200 °C; SM (ESI⁺/ESI⁻): m/z 398 (M + H)⁺, 795 (2M + H)⁺; 396 (M - H)⁻, 432 (M + Cl)⁻, 829 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,81 (s, 2H, NH₂⁺), 9,12 (d, $J = 1,08$ Hz, 1H, H₂), 8,66 (s, 3H, NH₃⁺), 7,68 (d, $J = 8,76$ Hz, 2H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,61 (d, $J = 8,26$ Hz, 2H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,52 (s, 1H, H₃), 7,42 (dd, $J = 8,53, 7,47$ Hz, 2H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,33 (d, $J = 8,26$ Hz, 2H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,17 (t, $J = 7,39, 7,39$ Hz, 1H, H_{d'}), 7,11 - 7,04 (m, 4H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 4,74 (dd, $J = 8,70, 4,53$ Hz, 1H, H₃), 4,20 (s, 2H, H₁), 3,61 (dd, $J = 15,46, 4,36$ Hz, 1H, H₄), 3,24 (dd, $J = 15,48, 8,86$ Hz, 1H, H₄); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,8 (1C, C₂), 156,4 (1C, C_{d',a''}), 156,3 (1C, C_{d',a''}'), 137,9 (1C, C_d), 134,9 (1C, C_a), 134,1 (1C, C₂'), 132,3 (1C, C_{a'}), 130,4-128,1 (6C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 126,6 (1C, C₁'), 126,2 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 123,6 (1C, C_{d''}), 118,8 (4C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 118,2 (1C, C₃'), 56,9 (1C, C₃'), 44,9 (1C, C₁'), 24,2 (1C, C₄').

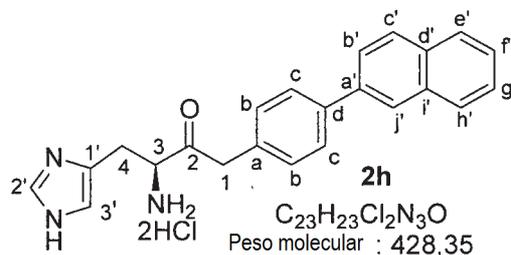
15

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-(1',1':4',1''-terfenil-4-il) butan-2-ona (2g):

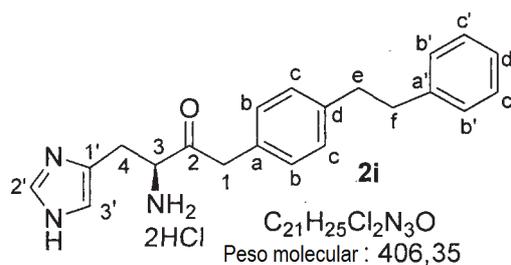


20

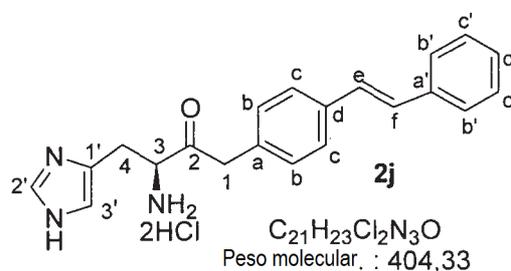
25 P. f. 200 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): m/z 382 (M + H)⁺, 763 (2M + H)⁺; 380 (M - H)⁻, 416 (M + Cl)⁻, 797 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,71 (s, 2H, NH₂⁺), 9,12 (d, $J = 1,18$ Hz, 1H, H₂), 8,64 (s, 3H, NH₃⁺), 7,77 (m, 4H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,75 - 7,65 (m, 4H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,52 (s, 1H, H₃), 7,51 - 7,45 (m, 2H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,43 - 7,32 (m, 3H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 4,75 (dd, $J = 8,70, 4,48$ Hz, 1H, H₃), 4,22 (s, 2H, H₁), 3,62 (dd, $J = 15,47, 4,33$ Hz, 1H, H₄), 3,24 (dd, $J = 15,52, 8,89$ Hz, 1H, H₄); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,8 (1C, C₂), 139,5 (1C, C_{d',a''}), 139,0 (1C, C_{d',a''}'), 138,7 (1C, C_{d',a'}), 138,1 (1C, C_{d',a'}'), 134,2 (1C, C₂'), 132,7 (1C, C_a), 130,5 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 128,9 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 127,5 (1C, C_{d''}), 127,1 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 127,0 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 126,6 (1C, C₁'), 126,5 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 126,4 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 118,3 (1C, C₃'), 56,9 (1C, C₃'), 44,9 (1C, C₁'), 24,2 (1C, C₄').

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-[4-(2-naftil)fenil] butan-2-ona (2h):

- 5 P. f. 205 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 356 (M + H)⁺, 713 (2M + H)⁺; 354 (M - H)⁻, 390 (M + Cl)⁻, 745 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,86 (s, 2H, NH₂⁺), 9,14 (s, 1H, H₂), 8,69 (s, 3H, NH₃⁺), 8,22 (s, 1H, H_{b',c',e',f',g',h',j'}), 8,00 (m, 2H, H_{b',c',e',f',g',h',j'}), 7,94 (m, 1H, H_{b',c',e',f',g',h',j'}), 7,85 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,6 Hz, 1H, H_{b',c',e',f',g',h',j'}), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_c), 7,53 (m, 3H, H_{b',c',e',f',g',h',j',3'}), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_b), 4,76 (dd, *J* = 4,7 Hz, *J* = 8,7 Hz, 1H, H₃), 4,25 (s, 2H, H₁), 3,63 (dd, *J* = 4,2 Hz, *J* = 15,4 Hz, 1H, H₄), 3,27 (dd, *J* = 9,1 Hz, *J* = 15,6 Hz, 1H, H₄); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,8 (1C, C₂), 138,4 (1C, C_{d,a}), 137,1 (1C, C_{d,a}), 134,1 (1C, C_{2'}), 133,3 (1C, C_a), 132,8 (1C, C_{d',j'}), 132,1 (1C, C_{d',j'}), 130,5 (2C, C_b), 128,4 - 127,4 (3C, C_{b',c',e',f',g',h',j'}), 126,8 (2C, C_e), 126,6 - 126,0 (3C, C_{b',c',e',f',g',h',j'}), 125,0 - 124,9 (2C, C_{b',c',e',f',g',h',j'}), 118,3 (1C, C₃), 56,9 (1C, C₃), 44,9 (1C, C₁), 24,2 (1C, C₄).

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-[4-(2-feniletil)fenil] butan-2-ona (2i):

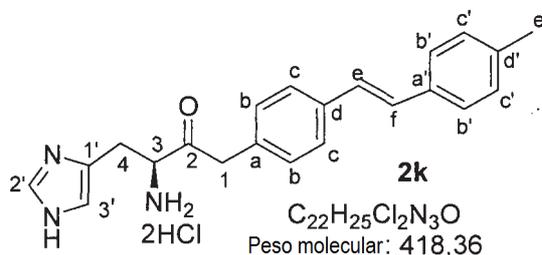
- 15 P. f. 168 - 170 °C; SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 334 (M + H)⁺, 667 (2M + H)⁺; 332 (M - H)⁻, 368 (M + Cl)⁻, 701 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,11 (s, 1H, H₂), 8,63 (s, 3H, NH₃⁺), 7,50 (s, 1H, H₃), 7,31 - 7,20 (m, 4H, H_{b,c,b',c'}), 7,21 - 7,08 (m, 5H, H_{b,c,b',c'}), 4,69 (dd, *J* = 8,03, 4,09 Hz, 1H, H₃), 4,10 (s, 2H, H₁), 3,57 (dd, *J* = 15,41, 4,14 Hz, 1H, H₄), 3,21 (dd, *J* = 15,39, 8,89 Hz, 1H, H₄), 2,86 (s, 4H, H_{e,i}); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,9 (1C, C₂), 141,4 (1C, C_{a',d}), 140,0 (1C, C_{a',d}), 134,1 (1C, C_{2'}), 130,7 (1C, C_a), 129,7 - 128,1 (8C, C_{b,c,b',c'}), 126,5 (1C, C_{1'}), 125,7 (1C, C_{d'}), 118,2 (1C, C₃), 56,9 (1C, C₃), 44,9 (1C, C₁), 36,9 (1C, C_{e,i}), 36,6 (1C, C_{e,i}), 24,1 (1C, C₄).

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-[4-[(E)-2-fenilvinil]fenil] butan-2-ona (2j):

- 25 P. f. 195 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 332 (M + H)⁺, 663 (2M + H)⁺; 330 (M - H)⁻, 366 (M + Cl)⁻, 697 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,58 (s, 2H, NH₂⁺), 9,12 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, H₂), 8,61 (s, 3H, NH₃⁺), 7,59 (m, 3H, H_{b,c,b',c',d'}), 7,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H, H₃), 7,27 (m, 8H, H_{b,c,b',c',d'}), 4,72 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 8,6 Hz, 1H, H₃), 4,16 (s, 2H, H₁), 3,59 (dd, *J* = 4,1 Hz, *J* = 15,3 Hz, 1H, H₄), 3,22 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,8 (1C, C₂), 136,9 (1C, C_{d,a}), 135,6 (1C, C_{d,a}), 134,2 (1C, C₂), 132,7 (1C, C_a), 130,2 (2C, C_{b,c,b',c'}), 128,6 (2C, C_{b,c,b',c'}), 128,2 (1C, C_{e,f,d'}), 127,9 (1C, C_{e,f,d'}), 127,6 (1C, C_{e,f,d'}), 126,5 (1C, C_{1'}), 126,4 (2C, C_{b,c,b',c'}),

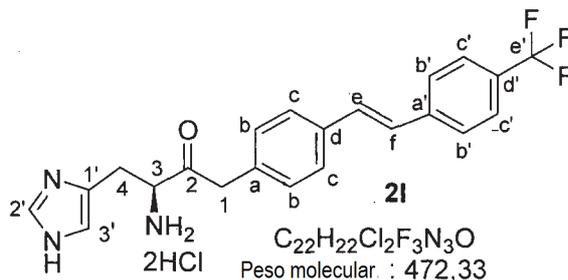
126,3 (2C, C_{b,c,b',c'}), 118,2 (1C, C_{3'}), 56,9 (1C, C₃), 45,0 (1C, C₁), 24,2 (1C, C₄).

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(E)-2-(4-metilfenil)vinil]fenil} butan-2-ona (2k):



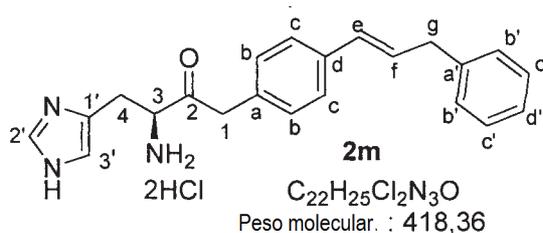
- 5 P. f. 200 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 346 (M + H)⁺, 691 (2M + H)⁺; 344 (M - H)⁻, 380 (M + Cl)⁻, 725 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,56 (s, 2H, NH₂⁺), 9,12 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, H₂), 8,61 (s, 3H, NH₃⁺), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H_{b,c,b',c'}), 7,51 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, H_{3'}), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{b,c,b',c'}), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H_{b,c,b',c'}), 7,18 (m, 4H, H_{b,c,e,f,b',c'}), 4,71 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H, H₃), 4,15 (s, 2H, H₁), 3,59 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄), 3,22 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄), 2,30 (s, 3H, H_e); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ:
- 10 202,8 (1C, C₂), 136,9 (2C, C_{d,a'}), 135,8 (1C, C_{a,d'}), 134,2 (1C, C_{2'}), 132,5 (1C, C_{a,d'}), 130,2 (2C, C_{b,c,b',c'}), 129,2 (2C, C_{b,c,b',c'}), 128,1 (1C, C_{e,i}), 126,9 (1C, C_{e,i}), 126,5 (1C, C_{1'}), 126,3 (2C, C_{b,c,b',c'}), 126,2 (2C, C_{b,c,b',c'}), 118,2 (1C, C_{3'}), 56,9 (1C, C₃), 45,0 (1C, C₁), 24,2 (1C, C₄), 20,8 (1C, C_e).

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil]fenil} butan-2-ona (21):



- 15 P. f. 186 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 399 (M + H)⁺, 799 (2M + H)⁺; 398 (M - H)⁻, 434 (M + Cl)⁻, 833 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,56 (s, 2H, NH₂⁺), 9,13 (s, 1H, H₂), 8,62 (s, 3H, NH₃⁺), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_{b,c,b'}), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{b,c,b'}), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{b,c,b'}), 7,52 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H, H_{3'}), 7,43 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H, H_{e,i}), 7,35 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H, H_{e,i}), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_c), 4,72 (s 1H, H₃), 4,18 (s, 2H, H₁), 3,60 (dd, *J* = 4,6 Hz, *J* = 15,8 Hz, 1H, H₄), 3,22 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ:
- 20 202,7 (1C, C₂), 141,1 (1C, C_{d,a'}), 135,1 (1C, C_{d,a'}), 134,1 (1C, C_{2'}), 133,4 (1C, C_a), 130,9 (1C, C_{e,i}), 130,2 (2C, C_{b,c,b'}), 127,2 (1C, C_{d'}), 126,9 (2C, C_{b,c,b'}), 126,7 (2C, C_{b,c,b'}), 126,6 (1C, C₁), 126,5 (1C, C_{e,i}), 125,5 (m, 2C, C_c), 122,9' (1C, C_e), 118,2 (1C, C_{3'}), 56,9 (1C, C₃), 45,0 (1C, C₁) 24,1 (1C, C₄).

- 25 **Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(1E)-3-fenilprop-1-en-1-il]fenil} butan-2-ona (2m):**

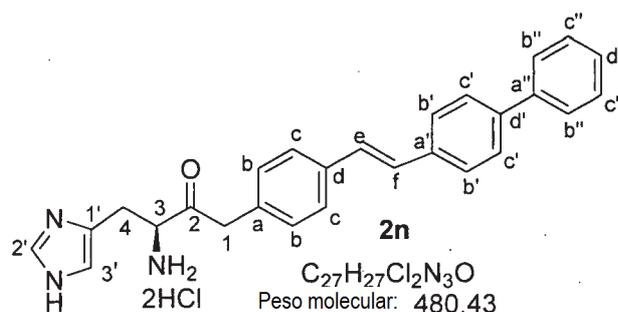


P. f. 178 - 180 °C; SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 346 (M + H)⁺, 691 (2M + H)⁺; 344 (M - H)⁻, 380 (M + Cl)⁻, 725 (2M + Cl)⁻;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,71 (s, 2H, NH_2^+), 9,11 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H_2), 8,61 (s, 3H, NH_3^+), 7,50 (s, 1H, H_3), 7,27 (m, 9H, $\text{H}_{b,c,b',c',d'}$), 6,47 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz, H_e), 6,41 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 6,1$ Hz, H_f), 4,69 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 8,7$ Hz, 1H, H_3), 4,12 (s, 2H, H_1), 3,57 (dd, $J = 4,3$ Hz, $J = 15,6$ Hz, 1H, H_4), 3,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, H_g), 3,21 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 15,4$ Hz, 1H, H_4); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 202,8 (1C, C_2), 139,9 (1C, $\text{C}_{d,a'}$), 135,6 (1C, $\text{C}_{d,a'}$), 134,1 (1C, C_2), 132,1 (1C, C_a), 130,1 (1C, C_e), 130,0 (2C, $\text{C}_{b,c,b',c'}$), 129,2 (1C, C_f), 128,4 (2C, $\text{C}_{b,c,b',c'}$), 128,4 (2C, $\text{C}_{b,c,b',c'}$), 126,5 (1C, C_1), 125,9 (1C, C_d), 125,8 (2C, $\text{C}_{b,c,b',c'}$), 118,2 (1C, C_3), 56,9 (1C, C_3), 44,9 (1C, C_1), 38,5 (1C, C_g), 24,1 (1C, C_4).

5

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-1-{4-[(E)-2-bifenil-4-ilvinil]fenil}-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona (2n):

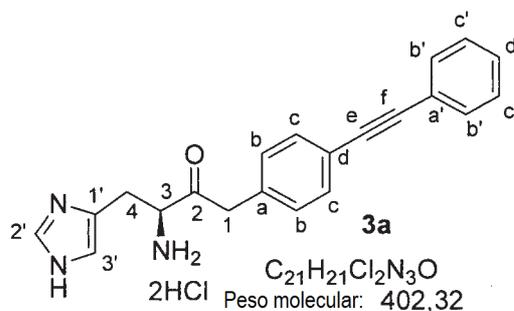


10

P. f. 200 °C (descomposición); SM (ESI $^+$ / ESI $^-$): m/z 408 (M + H) $^+$, 815 (2M + H) $^+$; 406 (M - H) $^-$, 442 (M + Cl) $^-$, 849 (2M + Cl) $^-$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,54 (s, 2H, NH_2^+), 9,12 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H, H_2), 8,59 (s, 3H, NH_3^+), 7,70 (m, 6H, $\text{H}_{b,c,b',c',b'',c''}$), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, $\text{H}_{b,c,b',c',b'',c''}$), 7,51 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, H_3), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{b,c,b',c',b'',c''}$), 7,37 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{d'}$), 7,31 (m, 2H, $\text{H}_{b,c,b',c',b'',c''}$), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, $\text{H}_{b,c,b',c',b'',c''}$), 4,72 (dd, $J = 4,3$ Hz, $J = 8,3$ Hz, 1H, H_3), 4,17 (s, 2H, H_1), 3,59 (dd, $J = 4,3$ Hz, $J = 15,3$ Hz, 1H, H_4), 3,22 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 15,5$ Hz, 1H, H_4); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 202,8 (1C, C_2), 139,6 (1C, $\text{C}_{d,a,d',a''}$), 139,1 (1C, $\text{C}_{d,a,d',a''}$), 136,2 (1C, $\text{C}_{d,a,d',a''}$), 135,7 (1C, $\text{C}_{d,a,d',a''}$), 134,3 (1C, C_2), 132,8 (1C, C_a), 130,3 - 126,4 (16C, $\text{C}_{b,c,b',c',b'',c'',d',e,f,1'}$), 118,3 (1C, C_3), 56,9 (1C, C_3), 45,1 (1C, C_1), 24,3 (1C, C_4).

15

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-[4-(feniletinil)fenil] butan-2-ona (3a):

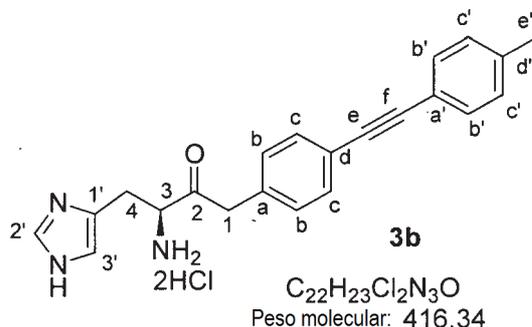


20

P. f. 194 °C (descomposición); SM (ESI $^+$ / ESI $^-$): m/z 330 (M + H) $^+$, 659 (2M + H) $^+$; 328 (M - H) $^-$, 364 (M + Cl) $^-$, 693 (2M + Cl) $^-$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,69 (s, 2H, NH_2^+), 9,11 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H, H_2), 8,63 (s, 3H, NH_3^+), 7,53 (m, 5H, $\text{H}_{b,c,b',c',d',3'}$), 7,43 (m, 2H, $\text{H}_{b,c,b',c',d'}$), 7,27 (m, 2H, $\text{H}_{b,c,b',c',d'}$), 4,72 (dd, $J = 4,2$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_3), 4,23 (s, 2H, H_1), 3,59 (dd, $J = 4,4$ Hz, $J = 15,4$ Hz, 1H, H_4), 3,23 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 15,8$ Hz, 1H, H_4); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 202,5 (1C, C_2), 134,2 (1C, C_2), 134,2 (1C, C_a), 132,1 (1C, $\text{C}_{b,c,b',c',d'}$), 131,3 (2C, $\text{C}_{b,c,b',c',d'}$), 131,2 (2C, $\text{C}_{b,c,b',c',d'}$), 130,3 (2C, $\text{C}_{b,c,b',c',d'}$), 128,7 (2C, $\text{C}_{b,c,b',c',d'}$), 126,5 (1C, C_1), 122,2 (1C, $\text{C}_{d,a'}$), 120,7 (1C, $\text{C}_{d,a'}$), 118,2 (1C, C_3), 89,2 (1C, $\text{C}_{e,f}$), 89,1 (1C, $\text{C}_{e,f}$), 56,9 (1C, C_3), 45,1 (1C, C_1), 24,1 (1C, C_4).

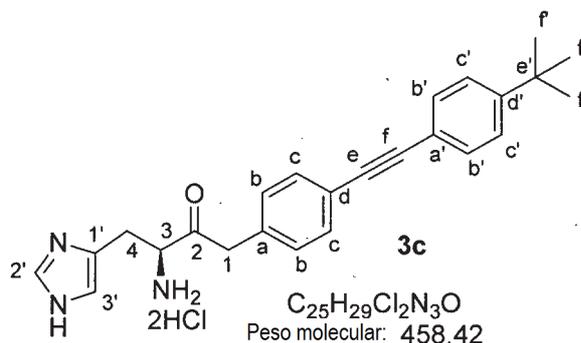
25

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(4-metilfenil)etini]fenil} butan-2-ona (3b):



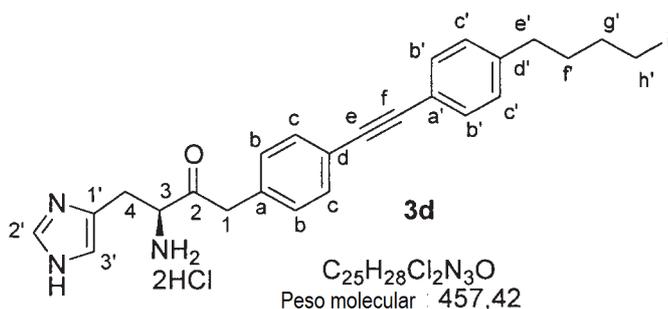
P. f. 181 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 344 (M + H)⁺, 687 (2M + H)⁺; 342 (M - H)⁻, 378 (M + Cl)⁻, 722 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14,53 (s, 2H, NH₂⁺), 9,13 (s, 1H, H₂), 8,64 (s, 3H, NH₃⁺), 7,46 (m, 5H, H_{b,c,b',c',d',3'}), 7,26 (d, 4H, H_{b,c,b',c',d'}), 4,72 (s grande, 1H, H₃), 4,22 (s, 2H, H₁), 3,59 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 15,4 Hz, 1H, H₄), 3,23 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 15,7 Hz, 1H, H₄), 2,33 (s, 3H, H_{e'}); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 202,6 (1C, C₂), 138,5 (1C, C_{d'}), 134,1 (1C, C_{2'}), 134,0 (1C, C_a), 131,2 (2C, C_{b,c,b',c'}), 131,1 (2C, C_{b,c,b',c'}), 130,3 (2C, C_{b,c,b',c'}), 129,3 (2C, C_{b,c,b',c'}), 126,5 (1C, C_{1'}), 120,9 (1C, C_{d,a}), 119,2 (1C, C_{d,a}), 118,3 (1C, C₃), 89,4 (1C, C_{e,f}), 88,5 (1C, C_{e,f}), 56,9 (1C, C₃), 45,1 (1C, C₁), 24,1 (1C, C₄), 20,9 (1C, C_e).

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-1-{4-[(4-terc-butilfenil)etini]fenil}-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona (3c):



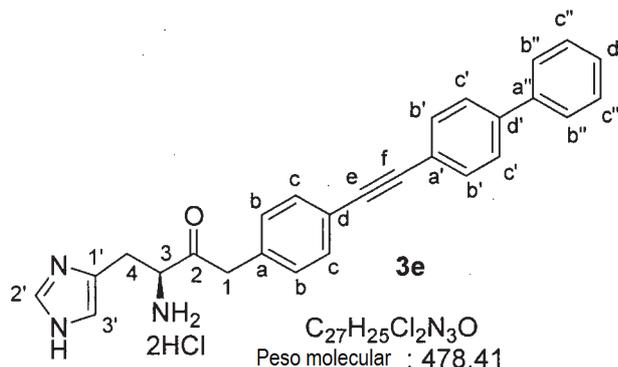
P. f. 197 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 386 (M + H)⁺, 771 (2M + H)⁺; 384 (M - H)⁻, 420 (M + Cl)⁻, 805 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,49 (s, 2H, NH₂⁺), 9,11 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, H₂), 8,59 (s, 3H, NH₃⁺), 7,48 (m, 7H, H_{c,b',c',3'}), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_b), 4,72 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J* = 8,8 Hz, 1H, H₃), 4,21 (s, 2H, H₁), 3,58 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄), 3,21 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄), 1,29 (s, 9H, H_f); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,5 (1C, C₂), 151,5 (1C, C_{d'}), 134,3 (1C, C_{2'}), 134,0 (1C, C_a), 131,1 (2C, C_{c,b',c'}), 131,0 (2C, C_{c,b',c'}), 130,3 (2C, C_b), 126,5 (1C, C_{1'}), 125,5 (2C, C_{c,b',c'}), 120,9 (1C, C_{d,a}), 119,3 (1C, C_{d,a}), 118,3 (1C, C₃), 89,4 (1C, C_{e,f}), 88,6 (1C, C_{e,f}), 56,9 (1C, C₃), 45,1 (1C, C₁), 34,5 (1C, C_e), 30,8 (3C, C_f), 24,2 (1C, C₄).

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-4-(1H-imidazol-4-il)-1-{4-[(4-pentilfenil)etini]fenil} butan-2-ona (3d):



P. f. 184 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 400 (M + H)⁺, 799 (2M + H)⁺; 398 (M - H)⁻, 434 (M + Cl)⁻, 833 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,55 (s, 2H, NH₂⁺), 9,12 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, H₂), 8,62 (s, 3H, NH₃⁺), 7,50 (m, 5H, H_{b,c,b',c',3'}), 7,26 (m, 4H, H_{b,c,b',c'}), 4,72 (dd, *J* = 4,3 Hz, *J* = 8,2 Hz, 1H, H₃), 4,22 (s, 2H, H₁), 3,59 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1H, H₄), 3,22 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 15,5 Hz, H₄), 2,59 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H_e), 1,57 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 14,9 Hz, 2H, H_f), 1,27 (m, 4H, H_{g,h}), 0,85 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, H_i); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,5 (1C, C₂), 143,3 (1C, C_{d'}), 134,2 (1C, C_{2'}), 134,0 (1C, C_a), 131,2 (2C, C_{b,c,b',c'}), 131,1 (2C, C_{b,c,b',c'}), 130,3 (2C, C_{b,c,b',c'}), 128,6 (2C, C_{b,c,b',c'}), 126,5 (1C, C_{1'}), 120,9 (1C, C_{d,a}), 119,4 (1C, C_{d,a}), 118,3 (1C, C_{3'}), 89,4 (1C, C_{e,i}), 88,5 (1C, C_{e,i}), 56,9 (1C, C₃), 45,1 (1C, C₁), 34,9 (1C, C_e), 30,759 (1C, C_g), 30,3 (1C, C_f), 24,1 (1C, C₄), 21,8 (1C, C_h), 13,8 (1C, C_j)

Dihidroclorhidrato de (3S)-3-amino-1-[4-(bifenil-4-iletinil)fenil]-4-(1H-imidazol-4-il) butan-2-ona (3e):



P. f. 196 °C (descomposición); SM (ESI⁺ / ESI⁻): *m/z* 406 (M + H)⁺, 811 (2M + H)⁺; 404 (M - H)⁻, 440 (M + Cl)⁻, 845 (2M + Cl)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14,56 (s, 2H, NH₂⁺), 9,12 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, H₂), 8,61 (s, 3H, NH₃⁺), 7,73 (m, 4H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,64 (m, 2H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,56 (m, 2H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,52 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H, H₃), 7,49 (m, 2H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 7,40 (m, 1H, H_{d''}), 7,31 (m, 2H, H_{b,c,b',c',b'',c''}), 4,73 (dd, *J* = 4,3 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1H, H₃), 4,23 (s, 2H, H₁), 3,60 (dd, *J* = 4,3 Hz, *J* = 15,7 Hz, 1H, H₄), 3,22 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 15,6 Hz, 1H, H₄); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 202,5 (1C, C₂), 140,2 (1C, C_{d,a'}), 139,0 (1C, C_{d,a'}), 134,2 (1C, C_a), 134,2 (1C, C_{2'}), 131,9 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 131,2 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 130,3 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 129,0 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 127,9 (1C, C_{d'}), 126,9 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 126,6 (2C, C_{b,c,b',c',b'',c''}), 126,5 (1C, C_{1'}), 121,2 (1C, C_{d,a'}), 120,7 (1C, C_{d,a'}), 118,3 (1C, C_{3'}), 89,9 (1C, C_{e,i}), 89,2 (1C, C_{e,i}), 57,0 (1C, C₃), 45,1 (1C, C₁), 24,2 (1C, C₄)

Ejemplo 4: medición del efecto inhibitor de los diferentes compuestos de la invención sobre la deshidrogenasa de histidinol de *B. suis* purificada.

La actividad de la HDH frente a los diferentes compuestos se ha medido siguiendo la reducción de NAD⁺ a NADH directamente a 340 nm ($\epsilon_M = 6200 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) como se describe en la técnica anterior (*Loper, J. C.; Adams, E. J. Biol. Chem. 240 (1965): 788-795*). La actividad enzimática se ha estudiado a 30 °C en presencia de 0,5 mM de histidinol, 5 mM de NAD⁺ y 0,5 mM de MnCl₂ en un tampón de glicinato de sodio 50 mM a pH = 9,2.

Para los estudios cinéticos, los experimentos se han llevado a cabo con glicinato de sodio 150 mM (pH = 9,2) y NAD⁺ 2 mM.

La K_m para el sustrato se ha determinado modificando la concentración de histidinol de 10 a 50 μM. La actividad (1 U) se define como la cantidad de HDH que produce 1 μM de NADH por minuto en la reacción.

Para determinar las CI₅₀ de los diferentes inhibidores, estos últimos se han añadido a diferentes concentraciones que varían desde 1 hasta 200 nM, y se han preincubado durante 5 minutos a 30 °C con la solución de enzima antes del inicio de la reacción.

La concentración de enzima en el sistema es de $4 \cdot 10^{-11} \text{ M}$.

Los resultados obtenidos (CI₅₀) para los diferentes inhibidores se presentan en la siguiente tabla 1:

Tabla 1: CI₅₀ de los diferentes compuestos frente a la actividad catalítica de la deshidrogenasa de histidinol de *B. suis* (nd = no determinado)

Compuestos	HDH de <i>B. suis</i> CI ₅₀ (nM)	Compuestos	HDH de <i>B. suis</i> CI ₅₀ (nM)
2a	30	2k	40
2b	40	2l	65
2c	20	2m	30

(continuación)

Compuestos	HDH de <i>B. suis</i> CI50 (nM)	Compuestos	HDH de <i>B. suis</i> CI50 (nM)
2d	30	2n	nd
2e	nd	3a	3
2f	70	3b	40
2g	nd	3c	65
2h	30	3d	8.5
2i	13	3e	nd
2j	25		

La tabla 1 muestra que todos los compuestos de la invención ensayados tienen una afinidad elevada por la HDH (la CI₅₀ está comprendida entre 70 y 3 nM). El compuesto 3a posee una afinidad importante por la HDH.

- 5 En comparación con los compuestos publicados en Abdo *et al* [Abdo *et al. Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007): 4427-4433], los compuestos según la invención presentan una actividad inhibitora comparable del orden de nanomolar sobre la HDH purificada.

Se obtienen unos resultados similares sobre la HDH de *Mycobacterium*.

Ejemplo 5: efectos de los inhibidores de la HDH de *B. suis* sobre el crecimiento de *B. suis* en medio mínimo

- 10 Se realiza un cultivo en fase estacionaria de *B. suis* durante 24 h en caldo TS (soja triptica) a partir de una estría de la bacteria en gelosa. El sedimento bacteriano se recupera mediante una centrifugación, después se lava (PBS) y se resuspende en medio mínimo [Gerhardt *et al*, J Bacteriol 59 (1950): 777-782] en el volumen del cultivo de origen. Se utilizan 30 microlitros de esta suspensión bacteriana para sembrar 3 ml de medio mínimo. Típicamente, los inhibidores que se van a estudiar son añadidos a continuación a unas concentraciones de 10, de 50 o de 100 micromolar. Un cultivo de control no contiene inhibidor.

Los cultivos se agitan a 37 °C y el crecimiento se sigue mediante la medición de la DO (600 nm) a las 48, las 72 y las 96 h.

Los resultados correspondientes al porcentaje de inhibición del crecimiento bacteriano en medio mínimo se presentan en la siguiente tabla 2:

- 20 **Tabla 2:** inhibición del crecimiento bacteriano en medio líquido de las bacterias *B. suis* en presencia de 100 µM o de 50 µM.

Compuestos	Inhibición de la HDH de <i>B. suis</i> CI ₅₀ (nM)	Efectos sobre el crecimiento de <i>B. suis</i> (%) 7 días en medio mínimo	
		100 µM	50 µM
2a	30	40	30
2b	40	60	50
2c	20	60	30
2d	30	90	70
2f	70	90	70
2h	30	100	100
2k	40	100	100
3a	3	100	100
3c	65	30	30
3d	8.5	30	30

Los resultados indican que los compuestos 2h, 2k y particularmente 3a, inhiben completamente el crecimiento de las bacterias en medio líquido, a partir de una concentración de 50 µM.

- 25 Estos resultados demuestran igualmente que los inhibidores son capaces de alcanzar su objetivo en el patógeno intacto y vivo, confirmando así su capacidad de atravesar las membranas procarionas.

Ejemplo 6: efectos de los inhibidores de la HDH de *B. suis* sobre el crecimiento de *B. suis* en el macrófago

Se siembran células diferenciadas de la línea de macrófagos transformados humanos THP-1 a una concentración de 500.000 células/ml/pocillo en placas de 24 pocillos, y se incuban durante 24 h a 37 °C/5% de CO₂ en medio

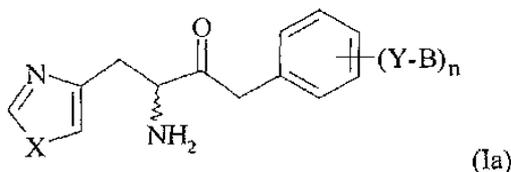
5 RPMI/10% de SVF. La infección de las células se realiza con una multiplicidad de infección (MOI) de 20. Para ello se recoge la cantidad apropiada de un cultivo estacionario de *B. suis* (10^{10} bacterias/ml) en 100 microlitros de RPMI por pocillo de células y se añade sobre las células THP-1. Después de una incubación durante 45 min, las células se lavan 2 veces con PBS y se incuban con 1 ml de RPMI/10% de SVF por pocillo que contiene gentamicina (30 microgramos/ml). Después de 1 h de incubación, las células de la primera serie de pocillos se lavan 1 vez con PBS, se lisan con triton X-100 (0,2 %) y se extienden en gelosa TS. El número de bacterias intracelulares se cuenta después de una incubación a 37 °C durante 3 días. Los pocillos restantes son seleccionados como pocillos no tratados (de control) y pocillos tratados con el inhibidor de interés (típicamente a entre 10 y 25 μ M en RPMI). Las lisis y las extensiones (véase más arriba) se llevan a cabo 4 h, 7 h y 24 h después de la infección. Los experimentos se realizan por triplicado.

10 Los resultados de la proliferación de *B. suis* intracelular tratados con el compuesto 3a se presentan en la figura 1.

15 Los resultados experimentales demuestran que el compuesto 3a es capaz de penetrar en las células THP-1 infectadas por *B. suis*. Igualmente, los resultados demuestran que el compuesto 3a inhibe eficazmente (aproximadamente 1.000 veces) la proliferación intracelular de las bacterias cuando están en el macrófago. Por lo tanto, este compuesto es activo no solamente sobre las bacterias aisladas en medio mínimo, sino igualmente sobre el patógeno en el estado intracelular. El inhibidor facilitará por lo tanto por consiguiente la eliminación del patógeno por parte del sistema inmunitario del hospedador.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la siguiente fórmula general (Ia):



5 en la que X representa un N
caracterizados porque

- el grupo fenilo está sustituido por n grupo(s) Y-B, variando n de 1 a 5, siendo dicho grupo Y-B tal que:
- Y representa un grupo alquileo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, y
- B representa un grupo elegido entre:

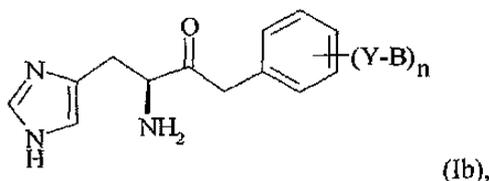
10 - un grupo arilo o heteroarilo, particularmente un grupo fenilo o naftilo
 - un grupo heterocíclico C₅-C₁₀, preferiblemente C₅-C₆, que comprende de 1 a 6 heteroátomos elegidos entre los elementos de la familia de los calcógenos y de los pnictógenos, y
 - un grupo cicloalquilo C₃-C₆,

15 estando dicho grupo B sustituido por uno o varios sustituyente(s), preferiblemente por un sustituyente, eligiéndose dichos(s) sustituyente(s) entre el grupo que comprende:

- o un átomo de halógeno,
- o un grupo alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono,
- o un grupo ariloxi, particularmente un grupo feniloxi
- o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos, y
- o un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo, eventualmente sustituido por un alquilo C₁-C₄,
- o un grupo hidroxilo,
- o un grupo tiol,
- o un grupo amina,
- o un grupo amida,
- o un grupo ácido carboxílico,
- o un grupo ciano,
- o un grupo azida, y
- o un grupo nitro,

estando dichos compuestos en forma de un racemato, de uno cualquiera de sus enantiómeros o de uno cualquiera de los diferentes tautómeros correspondientes a dichos racematos y enantiómeros, así como en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, de la siguiente fórmula general (Ib):



35 en la que n varía de 1 a 5, siendo dicho grupo Y-B tal como el definido en la reivindicación 1.

3. Compuestos según la reivindicación 2, **caracterizados porque** dichos compuestos están monosustituidos por el grupo Y-B, siendo dicho grupo Y-B tal que:

- 40 - Y representa un alquileo C₁-C₃, un alquenileno C₂-C₃ o un alquinileno C₂-C₃, y
- B representa un grupo arilo o heteroarilo, preferiblemente un grupo fenilo, sustituido por:
 - o un átomo de halógeno,
 - o un grupo alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono,
 - o un grupo ariloxi, particularmente un grupo feniloxi
 - o un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 6 átomos de

carbono, de preferencia de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos, y

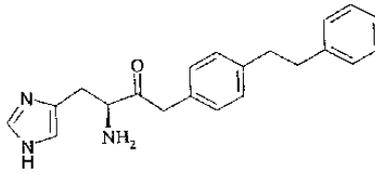
- o un grupo arilo, preferiblemente un grupo fenilo, eventualmente sustituido por un alquilo C₁-C₄.
- o un grupo hidroxilo,
- o un grupo tiol,
- o un grupo amina, primaria, secundaria o terciaria
- o un grupo amida,
- o un grupo ácido carboxílico,
- o un grupo ciano,
- o un grupo azida, y
- o un grupo nitro.

5

10

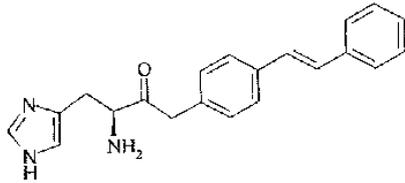
4. Compuestos según la reivindicación 2 o 3, en los cuales Y-B está en posición para del grupo fenilo.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, eligiéndose dichos compuestos entre los siguientes compuestos:

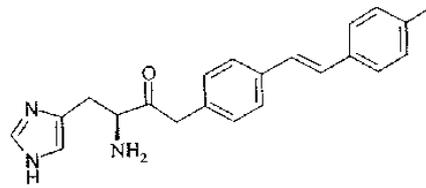


(Ib.2i)

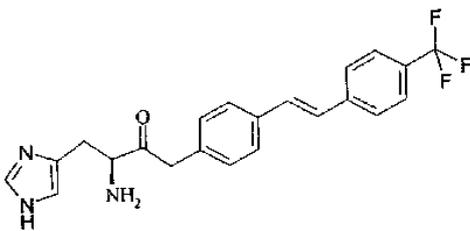
15



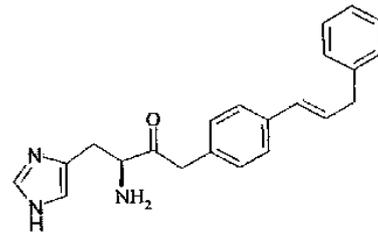
(Ib.2j)



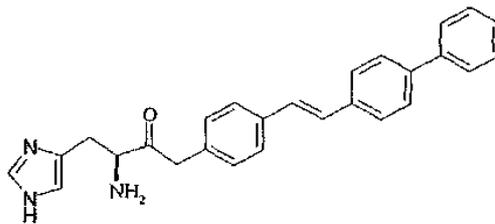
(Ib.2k)



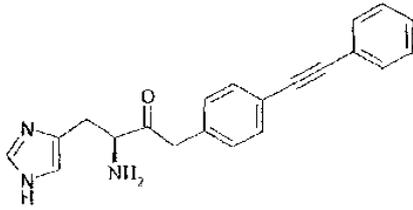
(Ib.2l)



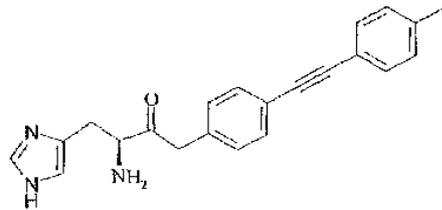
(Ib.2m)



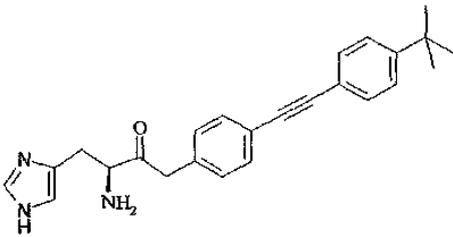
(Ib.2n)



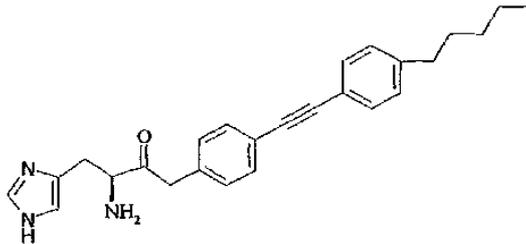
(Ib.3a)



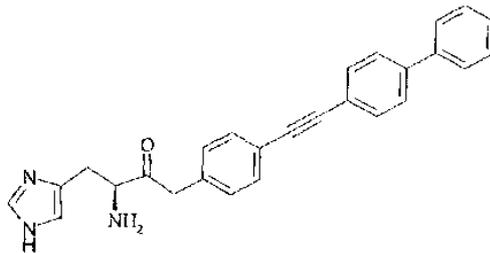
(Ib.3b)



(Ib.3c)



(Ib.3d)



(Ib.3e)

5

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, como medicamento.

7. Composiciones farmacéuticas que comprenden como sustancia activa al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o composiciones farmacéuticas según la reivindicación 7, para su utilización en el tratamiento o la prevención de infecciones causadas por microorganismos.

9. Compuestos o composiciones farmacéuticas para su uso según la reivindicación 8, en los que dichos microorganismos son microorganismos que expresan la enzima deshidrogenasa de histidinol.

10. Compuestos o composiciones farmacéuticas para su uso la reivindicación 8 o 9, en los que dichos microorganismos son bacterias, particularmente bacterias de los géneros *Brucella* o *Mycobacterium*

15

Figura 1:
Proliferación intracelular de
Brucella suis

