

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 953**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)  
**A61K 31/423** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 31/06** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**C07D 277/62** (2006.01)  
**C07D 277/82** (2006.01)  
**C07D 263/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/EP2013/077565**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096300**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13814926 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2934498**

54 Título: **Compuestos antibacterianos**

30 Prioridad:

**21.12.2012 EP 12199026**

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

**20.03.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, JERÔME EMILE GEORGES;  
MOTTE, MAGALI MADELEINE SIMONE;  
KOUL, ANIL y  
LOUNIS, NACER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 659 953 T3

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

## DESCRIPCIÓN

## Compuestos antibacterianos

La presente invención se relaciona con derivados de benzazol sustituidos nuevos, que son sustituidos con una porción de urea unida a un grupo cicloalquilo con un puente como se definen en las reivindicaciones para uso en el tratamiento de enfermedades bacterianas, entre las que se incluyen, a modo no taxativo, las enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*, o estafilococos o estreptococos patógenos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

*Mycobacterium tuberculosis* es el agente causante de la tuberculosis (TB), una infección grave y potencialmente mortal distribuida por todo el mundo. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que más de 8 millones de personas contraen TB cada año y 2 millones de personas mueren de tuberculosis al año. En la última década, los casos de TB han aumentado un 20% a nivel mundial con la mayor carga de morbilidad en las comunidades más empobrecidas. Si estas tendencias continúan, la incidencia de la TB aumentará un 41% en los próximos veinte años. Cincuenta años después de la introducción de una quimioterapia eficaz, la TB sigue siendo, después del sida, la principal infección causante de mortalidad en adultos a nivel mundial. Entre las complicaciones de la epidemia de TB se encuentran la oleada creciente de cepas multirresistentes y la simbiosis letal con el VIH. Las personas que son seropositivas al VIH y están infectadas con TB son 30 veces más propensas a desarrollar TB activa que las personas que son seronegativas al VIH, y la tuberculosis es responsable de la muerte de una de cada tres personas con VIH/SIDA en todo el mundo.

Las estrategias existentes para tratar la tuberculosis implican todas ellas la combinación de múltiples agentes. Por ejemplo, el régimen recomendado por el Servicio de Salud Pública de EE. UU. es una combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguida de solamente isoniazida y rifampicina durante cuatro meses más. Los pacientes infectados por el VIH siguen tomando estos fármacos durante siete meses más. Para los pacientes infectados por cepas multirresistentes de *M. tuberculosis*, se añaden agentes tales como etambutol, estreptomina, kanamicina, ampicilina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ciprofloxacina y ofloxacina a las terapias combinadas. No existe ningún agente que sea eficaz por sí solo en el tratamiento clínico de la tuberculosis, ni tampoco ninguna combinación de agentes que ofrezca la posibilidad de una terapia con una duración inferior a seis meses.

Existe una gran necesidad médica de nuevos fármacos que mejoren el tratamiento actual mediante el suministro de regímenes que permitan propiciar la conformidad del paciente y los proveedores. Unos regímenes más cortos y aquellos que requieran menos supervisión suponen el mejor modo de conseguir este propósito. La mayoría de los beneficios del tratamiento se obtienen en los dos primeros meses, durante la fase intensiva o bactericida, cuando se administran cuatro fármacos a la vez; la carga de morbilidad bacteriana se reduce inmensamente y los pacientes dejan de ser infecciosos. Se requiere una fase de esterilización o continuación de 4 a 6 meses para eliminar los bacilos persistentes y para minimizar el riesgo de sufrir una recaída. Un fármaco esterilizante potente que reduzca el tratamiento a 2 meses o menos sería extremadamente beneficioso. También se necesitan fármacos que propicien la conformidad debido a que requieran menos supervisión intensiva. Obviamente, un compuesto que reduzca tanto la duración total del tratamiento como la frecuencia de la administración de fármacos proporcionaría el mayor beneficio.

Entre las complicaciones de la epidemia de TB se encuentra la incidencia cada vez mayor de cepas multirresistentes o TBMR. Hasta un cuatro por ciento de todos los casos a nivel mundial se consideran TBMR - aquellos resistentes a los fármacos más eficaces del tratamiento estándar con cuatro fármacos: isoniazida y rifampina. La TBMR es mortal cuando no se trata y no se puede tratar de forma adecuada mediante la terapia estándar, por lo que el tratamiento requiere la administración de fármacos de "segunda línea" durante hasta 2 años. Estos fármacos suelen ser tóxicos, costosos y marginalmente eficaces. Sin una terapia efectiva, los pacientes que padecen TBMR infecciosos continúan diseminando la enfermedad, produciendo nuevas infecciones por cepas de TBMR. Existe una gran necesidad médica de un nuevo fármaco con un nuevo mecanismo de acción, que sea probable que presente actividad contra cepas resistentes a fármacos, en particular cepas MR.

La expresión "resistente a fármacos", tal como se utiliza anteriormente o en lo sucesivo en la presente, es una expresión con la que estarán familiarizados los expertos en microbiología. Una micobacteria resistente a fármacos es una micobacteria que ya no es sensible a al menos un fármaco que antes era eficaz; la cual ha desarrollado la capacidad de resistir el ataque antibiótico de al menos un fármaco que antes era eficaz. Una cepa resistente a fármacos puede conferir dicha capacidad de resistencia a su progenie. Dicha resistencia se puede deber a mutaciones genéticas aleatorias en la célula bacteriana que alteran su sensibilidad a un único fármaco o a diferentes fármacos.

La tuberculosis MR es una forma específica de tuberculosis resistente a fármacos debida a una bacteria que es resistente a al menos isoniazida y rifampicina (con o sin resistencia a otros fármacos), que son en la actualidad los dos fármacos anti-TB más potentes. Por lo tanto, cuando se utilice anteriormente o en lo sucesivo en la presente, la expresión "resistente a fármacos" incluirá la multirresistencia.

Otro factor en el control de la epidemia de TB es el problema de la TB latente. A pesar de las décadas de programas de control de la tuberculosis (TB), aproximadamente 2000 millones de personas están infectadas por *M. tuberculosis*, aunque de manera asintomática. Aproximadamente un 10% de estos individuos corren el riesgo de desarrollar TB activa a lo largo de toda su vida. La epidemia mundial de TB se alimenta de la infección de los pacientes con VIH que sufren tuberculosis y el aumento de cepas de TB resistentes a fármacos múltiples (TB-MR). La reactivación de la TB latente es un factor de alto riesgo para desarrollar la enfermedad y es la responsable del 32% de muertes de individuos infectados por el VIH. Para controlar la epidemia de TB, es necesario descubrir nuevos fármacos que puedan destruir los bacilos latentes o inactivos. La TB inactiva se puede reactivar para provocar la enfermedad debido a varios factores tales como la supresión de la inmunidad del huésped mediante el uso de agentes inmunosupresores como anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  o interferón  $\gamma$ . En el caso de los pacientes seropositivos al VIH, el único tratamiento profiláctico disponible para la TB latente consiste en regímenes de rifampicina y pirazinamida durante 2-3 meses. Aún no resulta clara la eficacia del régimen de tratamiento y, además, la duración de los tratamientos es una limitación importante en entornos con recursos limitados. Por lo tanto, existe una necesidad imperiosa de identificar nuevos fármacos, que puedan actuar como agentes quimioprolácticos para los individuos que albergan bacilos de TB latentes.

Los bacilos de la tuberculosis entran en los individuos sanos por inhalación; los macrófagos alveolares de los pulmones los fagocitan. Esto provoca una respuesta inmunitaria potente y la formación de granulomas, que consisten en macrófagos infectados con *M. tuberculosis* rodeados por células T. Luego de un período de 6 a 8 semanas la respuesta inmunitaria del huésped causa la muerte de las células infectadas por necrosis y acumulación de material caseoso con ciertos bacilos extracelulares, rodeados por macrófagos, células epitelioideas y capas de tejido linfóide en la periferia. En el caso de los individuos sanos, la mayoría de las micobacterias son destruidas en estos entornos pero una pequeña porción de los bacilos sobrevive y se cree que existen en un estado hipermetabólico no replicante y son tolerantes a ser destruidos por fármacos anti-TB como la isoniazida. Estos bacilos pueden permanecer en los entornos fisiológicos alterados incluso durante toda la vida del individuo sin que este presente ningún síntoma clínico de la enfermedad. Sin embargo, en el 10% de los casos, estos bacilos latentes se pueden reactivar para provocar la enfermedad. Una de las hipótesis sobre el desarrollo de estas bacterias persistentes es el entorno patofisiológico en las lesiones humanas, concretamente, una tensión de oxígeno reducida, la limitación de nutrientes y el pH ácido. Se ha postulado que estos factores hacen que estas bacterias sean fenotípicamente tolerantes a la mayoría de los fármacos antimicobacterianos.

Además del control de la epidemia de TB, se encuentra el problema emergente de la resistencia a agentes antibióticos de primera línea. Algunos ejemplos importantes incluyen *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, enterococos resistentes a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, salmonelas multiresistentes.

Las consecuencias de la resistencia a agentes antibióticos son graves. Las infecciones provocadas por microbios resistentes no consiguen responder al tratamiento, lo cual resulta en una enfermedad más prolongada y un mayor riesgo de fallecimiento. Las fallas en el tratamiento también conducen a periodos de infectividad más prolongados que incrementan el número de personas infectadas que interactúan en la comunidad y, por lo tanto, la población general se ve expuesta al riesgo de contraer una infección por una cepa resistente.

Los hospitales son un componente crítico del problema de resistencia a agentes antimicrobianos a nivel mundial. La combinación de pacientes muy susceptibles, el uso intensivo y prolongado de agentes antimicrobianos, y la infección cruzada han dado como resultado infecciones por patógenos con una resistencia bacteriana muy alta.

La automedicación con agentes antimicrobianos es otro factor importante que contribuye a la resistencia. Los agentes antimicrobianos administrados por automedicación puede que sean innecesarios, normalmente se administran en dosis que no son adecuadas o puede que no contengan las cantidades adecuadas de fármaco activo.

El cumplimiento del tratamiento recomendado por parte de los pacientes es otro problema grave. Los pacientes se olvidan de tomar la medicación, interrumpen su tratamiento cuando empiezan a sentirse mejor o puede que no puedan permitirse un curso completo, lo cual crea un entorno ideal para que los microbios se adapten en vez de ser destruidos.

Debido a la multiresistencia a antibióticos emergente, los médicos se enfrentan a infecciones para las cuales no existe una terapia eficaz. La morbilidad, la mortalidad y los costos financieros de tales infecciones imponen una carga cada vez mayor para los sistemas sanitarios a nivel mundial.

Por lo tanto, se necesitan con urgencia nuevos compuestos para tratar infecciones bacterianas, especialmente infecciones por micobacterias, incluidas las infecciones por micobacterias resistentes a fármacos y latentes, y también otras infecciones bacterianas especialmente las provocadas por cepas de bacterias resistentes.

La solicitud de patente internacional WO 2007/140439 divulga varios compuestos que pueden resultar útiles como ligandos de receptores de cannabinoides. Sin embargo, este documento solo divulga bicilos fusionados en los que la porción "azol" es no aromática.

La solicitud de patente internacional WO 2005/037845 divulga varios benzotiazoles, sustituidos con urea unida a un grupo adamantilo. Sin embargo, este documento solo describe compuestos como inhibidores de la ubiquitina ligasa.

La solicitud de patente internacional WO 2004/105755 divulga varios benzotiazoles, pero dichos compuestos solo se divulgan como útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina A2A. La

5 solicitud de patente internacional WO 2000/056725 divulga varios benzotiazoles, pero dichos compuestos solo se divulgan para uso como agentes antiinflamatorios y radiosensibilizadores. La solicitud de patente internacional WO 99/24035 divulga benzotiazoles, pero dichos compuestos solo se divulgan como inhibidores de la proteína tirosina quinasa. La solicitud de patente de Alemania DE 1970-2003841 (y equivalentes) describe determinados

10 bencimidazoles y triciclos; sin embargo, dichos compuestos solo se divulgan en el contexto de antivirales y vacunas para suprimir respuestas inmunitarias.

El artículo "Farmaco (1995), 50(5), 321-6", Da Settimo *et al* y la publicación Journal of Medicinal Chemistry (1969), 12(5), 1010-15 y 1016-18, Paget *et al* divulgan varios benimidazoles; sin embargo, dichos compuestos solo se describen en el contexto de estudios in vitro relacionados con el VIH y las actividades antitumorales (o, en general, con la inmunosupresión y la inhibición de virus).

15 La solicitud de patente internacional WO 2005/023818 describe la preparación de varios compuestos como agentes farmacéuticamente activos. Sin embargo, este documento no describe ningún benzazol.

El artículo *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19 (2011) 5585-5595, Brown *et al* divulga la relación estructura-actividad de los derivados de la urea. Sin embargo, este documento no divulga estructuras heteroaromáticas bicíclicas fusionadas, ni se relaciona con ellas.

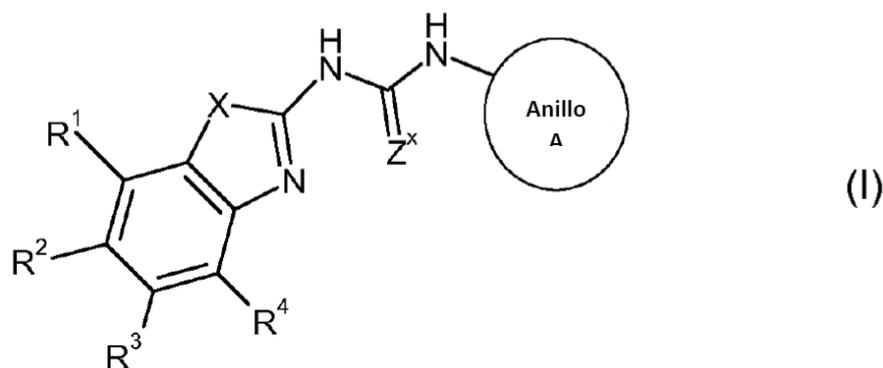
20 Al parecer, en la base de datos del registro CAS se divulgan varios otros compuestos, a los que no se les asignó ningún uso. Por ejemplo, los compuestos con registro No. 1045924-81-9 y 892821-81-7 son compuestos a los que no se les asignó ningún uso.

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para la inhibición del crecimiento bacteriano, especialmente de *Streptococcus*, *Staphylococcus* o micobacterias, y, por lo tanto, útiles para el tratamiento de

25 enfermedades bacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por bacterias patógenas tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis* (incluso la enfermedad latente y las cepas de *M. tuberculosis* *M. tuberculosis* resistentes a los fármacos), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*. Estos compuestos también pueden ser nuevos.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

30 A continuación se proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas (p. ej. una infección microbacteriana), donde el compuesto de fórmula (I) representa:



donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, halo, -CN, R<sup>t1</sup>, -O-R<sup>t2</sup>,

35 -C(O)N(R<sup>t3</sup>)(R<sup>t4</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>t5</sup>, -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>t6</sup>, -N(R<sup>t7</sup>)(R<sup>t8</sup>) o un grupo arilo o heterocíclico (los dos últimos grupos están ellos mismos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y alquilo C<sub>1-6</sub>);

R<sup>t1</sup>, R<sup>t2</sup>, R<sup>t3</sup>, R<sup>t4</sup>, R<sup>t5</sup>, R<sup>t6</sup>, R<sup>t7</sup> y R<sup>t8</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo, o, R<sup>t3</sup> y R<sup>t4</sup> y/o R<sup>t7</sup> y R<sup>t8</sup> pueden estar ligados con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros, que contiene, opcionalmente, de uno a tres (por ejemplo, uno)

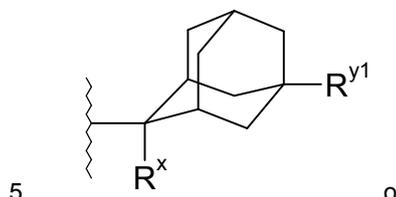
40 heteroátomo/s adicional/es y, opcionalmente, de uno a tres enlaces dobles;

Z<sup>x</sup> representa O o S;

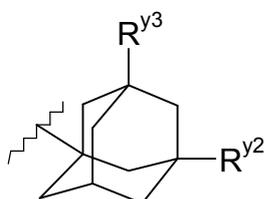
X representa S u O;

el anillo A representa:

(i)



(ii)



R<sup>x</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre fluoro, -CN, -OR<sup>x1</sup>, -C(O)R<sup>x2</sup> y -C(O)NR<sup>x3</sup>;

10 R<sup>x1</sup>, R<sup>x2</sup> y R<sup>x3</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>y1</sup>, R<sup>y2</sup> y R<sup>y3</sup> representan independientemente hidrógeno, halo (p. ej. fluoro), alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>y4</sup>,

-C(O)-R<sup>y5</sup> o -CH<sub>2</sub>-OR<sup>y6</sup>;

R<sup>y4</sup>, R<sup>y5</sup> y R<sup>y6</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

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

15 En la presente se puede hacer referencia a los compuestos mencionados anteriormente de fórmula (I) (o sus sales) como "compuestos de la invención". Dichos compuestos se describen como útiles para el tratamiento de una infección bacteriana. Sin embargo, algunos de los compuestos que se mencionan anteriormente también pueden ser útiles como medicamentos, y algunos pueden ser novedosos.

20 En consecuencia, en otra realización de la invención, hay un compuesto de fórmula I para uso como fármaco, conforme se define en la presente, pero en el que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, fluoro o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más sustituyentes de halo. Dichos compuestos también pueden formar parte de formulaciones/composiciones farmacéuticas.

25 En otra realización de la invención, se proporcionan compuestos nuevos *per se*. Al respecto, se proporciona un compuesto de fórmula I, conforme se define en la presente, pero en el que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, fluoro o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes de halo (aunque preferentemente el grupo alquilo es sustituido con uno o más átomos de halo);

por ejemplo, donde:

uno o dos de R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> representa fluoro, y el resto representa hidrógeno;

30 uno de R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> representa -CF<sub>3</sub>, y el resto representa hidrógeno.

En lo que respecta a la realización de la invención que se refiere a compuestos nuevos *per se*, se excluyen los siguientes compuestos del alcance, compuestos de fórmula I en los que X representa S, Z<sup>x</sup> representa O, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> representan H, R<sup>2</sup> representa -CH<sub>3</sub>, el anillo A representa el anillo (ii), en el que R<sup>y2</sup> y R<sup>y3</sup> representan hidrógeno, y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o -CH<sub>3</sub>.

Las realizaciones de la invención mencionadas anteriormente (para uso como fármacos, y los compuestos nuevos *per se*) se pueden combinar con otras características preferidas de la invención, por ejemplo, las que se describen a continuación.

5 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).  
10 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, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares.

20 A los efectos de esta invención, los solvatos, *N*-óxidos y estereoisómeros de los compuestos de la invención también se incluyen dentro del alcance de la invención.

El término "profármaco" de un compuesto relevante 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.

Los profármacos de los compuestos 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, en la medida en que están cubiertos por las reivindicaciones, 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 carbonilo libre, respectivamente.

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).

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).

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.

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 quirál"), mediante la reacción del material de partida adecuado con un "auxiliar quirál", 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 quirar o catalizador quirar adecuado en todas las condiciones conocidas por los expertos en la técnica.

- 5 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.

En las estructuras que se muestran en la presente, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quirar 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.

10 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, y se pretende que la invención englobe las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

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  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (p. ej., aquellos marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en el compuesto y para ensayos de distribución del sustrato en los tejidos. Los isótopos de tritio ( $^3\text{H}$ ) y de carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ) son útiles porque se pueden preparar y detectar fácilmente. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) 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 tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son útiles para estudios de tomografía por emisión 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  $\text{C}_{1-q}$  (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- $\text{C}_{3-q}$ ). 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  $\text{C}_{2-q}$  o alquino  $\text{C}_{2-q}$ ).

Los grupos cicloalquilo  $\text{C}_{3-q}$  (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 heterocíclicos a los que se hace referencia en la presente pueden incluir grupos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, y, por lo tanto, abarcar heterocicloalquilo y heteroarilo.

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  $\text{C}_{2-q}$  (donde  $q$  es el límite superior del intervalo). Los grupos heterocicloalquilo  $\text{C}_{2-q}$  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, azetidino, dihidropirano, dihidropiridilo, dihidropirrolilo (que incluye 2,5-dihidropirrolilo), dioxolano (que incluye 1,3-dioxolano), dioxano (que incluye 1,3-dioxano y 1,4-dioxano), ditiano (que incluye 1,4-ditiano), ditiolano (que incluye 1,3-ditiolano), imidazolidino, imidazolino, morfolino, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 6-oxabicyclo[3.2.1]octano, oxetano, oxirano, piperazino, piperidino, pirano no aromático, pirazolidino, pirrolidinino, pirrolidino, pirrolino, quinuclidino, sulfano, 3-sulfenilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tiano, tiorano, tiolano, tiomorfolino, tritiano (que incluye 1,3,5-tritiano), tropano 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<sub>6-20</sub>, tales como C<sub>6-12</sub> (p. ej., C<sub>6-10</sub>). 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<sub>6-10</sub> 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*-isoquinolino, 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, acridino, bencimidazolilo, benzodioxano, benzodioxepino, benzodioxolilo (que incluye 1,3-benzodioxolilo), benzofurano, benzofurazano, benzotiadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazino (que incluye 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazino), benzoxazolilo, benzomorfolino, benzoselenadiazolilo (que incluye 2,1,3-benzoselenadiazolilo), benzotieno, carbazolilo, cromo, cinolino, furano, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, indazolilo, indolino, indolilo, isobenzofurano, isocromo, isoindolino, isoindolilo, isoquinolino, isotiazolilo, isotiocromo, isoxazolilo, naftiridino (que incluye 1,6-naftiridino o, preferentemente, 1,5-naftiridino y 1,8-naftiridino), oxadiazolilo (que incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), fenazino, fenotiazino, ftalazino, pteridino, purino, pirano, pirazino, pirazolilo, piridazino, piridilo, pirimidino, pirrolilo, quinazolino, quinolino, quinolinilo, quinoxalino, tetrahidroisoquinolino (que incluye 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolino), tetrahidroquinolino (que incluye 1,2,3,4-tetrahidroquinolino y 5,6,7,8-tetrahidroquinolino), tetrazolilo, tiadiazolilo (que incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromo, tiofenilo, 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 no dar lugar a dudas, cuando en la presente se hace referencia a que un grupo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (p. ej. seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>), dichos sustituyentes (p. ej. grupos alquilo) son

independientes entre sí. Es decir, dichos grupos pueden estar sustituidos con el mismo sustituyente (p. ej. El mismo sustituyente alquilo) o con sustituyentes diferentes (p. ej. alquilo).

5 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).

10 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.

Los compuestos de la invención (*per se* o para cualquiera de los usos a los que se hace referencia en la presente) que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que:

$R^2$  preferentemente no representa  $-O-R^{12}$ ;

$R^2$  representa preferentemente hidrógeno, halo,  $-CN$ ,  $R^{11}$ ,  $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,

15  $-N(H)SO_2R^{16}$ ,  $-N(R^{17})(R^{18})$  o un grupo arilo o heterocíclico (están ellos mismos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y  $C_{1-6}$  alquilo);

ni  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  representan  $-O-R^{12}$ ; y/o

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  preferiblemente representan independientemente hidrógeno, halo,  $-CN$ ,  $R^{11}$ ,

20  $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-N(H)SO_2R^{16}$ ,  $-N(R^{17})(R^{18})$  un grupo arilo o heterocíclico (están ellos mismos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y alquilo  $C_{1-6}$ ).

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

cuando  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  representan arilo, entonces ese grupo arilo es preferentemente naftilo o, en especial, fenilo (estos grupos son preferentemente no sustituidos);

25 cuando  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  representan un grupo heterocíclico, se trata preferentemente de un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros (p. ej. en el que el grupo heteroarilo o el heteroalquilo contiene uno o más heteroátomos, preferentemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y sulfuro, formando p. ej. furanilo, imidazolilo, y similares, y/o piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidínilo, y similares);

30 Cuando  $R^{13}$  y  $R^{14}$  y/o  $R^{17}$  y  $R^{18}$  están unidos, preferentemente forman un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional (p. ej. azufre o preferentemente oxígeno o nitrógeno) y que están preferentemente saturados (formando p. ej. piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y similares).

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

$R^{y3}$  representa hidrógeno;

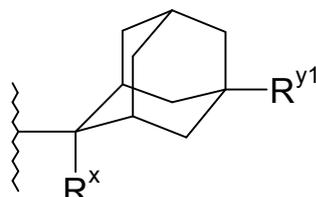
35  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan independientemente hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes de halo) o alquilo  $-OC_{1-6}$  (donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes halo);

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  representan independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  (p. ej.

$C_{1-3}$ ).

En una realización de la invención, el anillo A representa:

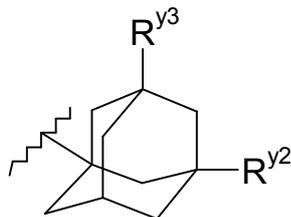
(i)



40

En otra realización de la invención (que puede preferirse en particular), el anillo A representa:

(ii)



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

5 R<sup>y1</sup> representa fluoro, cloro, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -C(O)R<sup>y5</sup> o -CH<sub>2</sub>-OR<sup>y6</sup>; y R<sup>y2</sup> representa -OH, C<sub>1-6</sub> alquilo (p. ej. metilo), -C(O)R<sup>y5</sup> o -CH<sub>2</sub>-OR<sup>y6</sup>).

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

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, halo, -C(O)(NR<sup>t3</sup>)(R<sup>t4</sup>), alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes de halo), por ejemplo, hidrógeno, halo, -CF<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>;

10 preferentemente hay al menos un sustituyente R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> (p. ej. R<sup>2</sup>) presente y preferiblemente un (p. ej. en la posición R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup>) o dos sustituyentes (p. ej. R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>);

Z<sup>x</sup> representa O;

X representa O o S;

R<sup>t3</sup> y R<sup>t4</sup> representan independientemente hidrógeno o preferentemente alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej. C<sub>1-3</sub>) (p. ej. metilo);

R<sup>x</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 R<sup>x1</sup> y R<sup>x2</sup> representan independientemente hidrógeno o metilo;

R<sup>y1</sup> y R<sup>y2</sup> representan independientemente hidrógeno, halo (p. ej. fluoro) o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>y4</sup>, R<sup>y5</sup> y R<sup>y6</sup> representan independientemente hidrógeno o metilo.

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

20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, halo (por ejemplo, fluoro o cloro), alquilo C<sub>1-2</sub> (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de fluoro; formando así, p.ej., CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>) o -C(O)N(alquilo C<sub>1-2</sub>)<sub>2</sub> (p.ej. -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

al menos dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno y los otros pueden representar hidrógeno o un sustituyente como se define en la presente (p.ej. -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub> o preferentemente halo y/o -CF<sub>3</sub>).

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

25 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, halo (p.ej., fluoro o cloro);

X representa O;

R<sup>x</sup> representa hidrógeno;

R<sup>x1</sup> y R<sup>x2</sup> representan independientemente hidrógeno;

R<sup>y1</sup> y R<sup>y2</sup> representan independientemente hidrógeno;

30 R<sup>y3</sup>, R<sup>y4</sup> y R<sup>y5</sup> representan independientemente hidrógeno.

#### FARMACOLOGÍA

35 Sorprendentemente, se ha demostrado que los compuestos de conformidad con la invención son adecuados para el tratamiento de una infección bacteriana, que incluye una infección micobacteriana, particularmente, aquellas enfermedades causadas por una micobacteria patógena, como *Mycobacterium tuberculosis* (que incluye su forma latente y resistente al fármaco), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. leprae* y *M. marinum*. La presente invención también se relaciona con compuestos de la invención como se define en la presente, sales farmacéuticamente aceptables de estos, los solvatos de estos o las formas N-óxido de estos, para uso como un medicamento, en

particular, para uso como un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana que incluye una infección micobacteriana.

5 Además, la presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de este, los solvatos de este o las formas *N*-óxido de este, así como cualquiera de sus composiciones farmacéuticas, como se describe en la presente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana que incluye una infección micobacteriana.

10 Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar a un paciente que padece o corre el riesgo de padecer una infección bacteriana, incluida una infección micobacteriana, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

15 Además de su actividad contra las micobacterias, los compuestos de acuerdo con la invención también son activos contra otras bacterias. En general, los patógenos bacterianos se pueden clasificar como patógenos grampositivos o gramnegativos. Por lo general, se considera que los compuestos antibióticos con actividad contra patógenos tanto grampositivos como gramnegativos presentan un amplio espectro de actividad. Se considera que los compuestos de la presente invención son activos contra patógenos bacterianos grampositivos y/o gramnegativos, en particular contra patógenos bacterianos grampositivos. En particular, los compuestos de la presente son activos contra al menos una bacteria grampositiva, preferentemente contra varias bacterias grampositivas, más preferentemente contra una o más bacterias grampositivas, y/o una o más bacterias gramnegativas.

Los compuestos de la presente tienen actividad bactericida o bacteriostática.

20 Los ejemplos de bacterias aeróbicas y anaeróbicas grampositivas y/o gramnegativas incluyen estafilococos, por ejemplo *S. aureus*; enterococos, por ejemplo *E. faecalis*; estreptococos, por ejemplo *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; bacilos, por ejemplo *Bacillus subtilis*; Listeria, por ejemplo *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, por ejemplo *H. influenza*; Moraxella, por ejemplo *M. catarrhalis*; Pseudomonas, por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*; y Escherichia, por ejemplo *E. coli*.

25 Los patógenos grampositivos, por ejemplo, estafilococos, enterococos y estreptococos, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes, las cuales son a la vez difíciles de tratar y difíciles de erradicar, por ejemplo, de un entorno hospitalario una vez que se han establecido. Algunos ejemplos de tales cepas son *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina (SCNRM), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistente.

30 Los compuestos de la presente invención también presentan actividad contra cepas bacterianas resistentes.

Los compuestos de la presente invención son especialmente activos contra *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, que incluye *Staphylococcus aureus* resistente, como por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA).

35 Por lo tanto, la presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de este, los solvatos de este o las formas *N*-óxido de este, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas de este, como se describe en la presente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana que incluye una infección causada por estafilococos y/o estreptococos.

40 Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar a un paciente que padece o corre el riesgo de padecer una infección bacteriana, incluida una infección provocada por estafilococos y/o estreptococos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

45 Sin ceñirse a ninguna teoría, se cree que la actividad de los compuestos de la presente reside en la inhibición de la F1F0-ATP-sintasa, en particular la inhibición del complejo F0 de la F1F0-ATP-sintasa, más en particular la inhibición de la subunidad c del complejo F0 de la F1F0-ATP-sintasa, lo cual conduce a la destrucción de las bacterias por agotamiento de los niveles celulares de ATP de la bacteria. Por lo tanto, en particular, los compuestos de la presente invención son activos en aquellas bacterias cuya viabilidad depende del funcionamiento adecuado de la F1F0-ATP-sintasa.

50 Las infecciones bacterianas que se pueden tratar con los compuestos de la presente incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como la otitis agua media, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, encías y mucosas, infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones de las vías respiratorias bajas, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de los huesos y las articulaciones, infecciones de la piel y la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana quirúrgica y profilaxis antibacteriana en pacientes  
55 inmunodeprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer o pacientes que han sido sometidos a un trasplante de un órgano.

Siempre que se indique anteriormente o más adelante en la presente que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana, esto significa que los compuestos pueden tratar una infección provocada por una o más cepas bacterianas.

5 La invención también se refiere a una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse en varias formas farmacéuticas a efectos de su administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas adopten una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de unidad de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean los vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen las preparaciones sólidas, que tienen la finalidad de convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones líquidas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente de un 0.05 a un 99% en peso, más preferentemente de un 0.1 a un 70% en peso, incluso más preferentemente de un 0.1 a un 50% en peso del principio o los principios activos, y de un 1 a un 99.95% en peso, más preferentemente de un 30 a un 99.9% en peso, incluso más preferentemente de un 50 a un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica puede contener además otros ingredientes diversos conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizante, agente tamponante, agente emulsionante, agente regulador de la viscosidad, surfactante, conservante, saborizante o colorante.

35 Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a que se pueden administrar fácilmente. 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 dichas formas de dosificación por unidad incluyen comprimidos (que incluyen comprimidos con incisiones o revestidos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

40 La dosis diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará, obviamente, dependiendo del compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana indicada. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios cuando el compuesto de acuerdo con la invención se administre con una dosis diaria que no exceda 1 gramo, p. ej., que esté comprendida en el rango de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

Dado que los compuestos de fórmula (Ia) o fórmula (Ib) son activos contra infecciones bacterianas, los compuestos de la presente se pueden combinar con otros agentes antibacterianos para combatir de forma eficaz las infecciones bacterianas.

50 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes.

La presente invención también se refiere a una combinación de (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes, para su uso como medicamento.

55 La presente invención también se refiere al uso de una combinación o composición farmacéutica, como se acaba de definir, para el tratamiento de una infección bacteriana.

La presente invención también comprende una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes.

Un experto en la técnica podrá determinar la relación ponderal entre (a) el compuesto de acuerdo con la invención y (b) el o los otros agentes antibacterianos cuando se administren como una combinación. Dicha relación, la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes antibacterianos utilizados, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de la administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. La relación ponderal particular del presente compuesto de la invención y otro agente antibacteriano puede oscilar entre 1/10 y 10/1, más particularmente, entre 1/5 y 5/1, aún más particularmente entre 1/3 y 3/1.

Los compuestos de acuerdo con la invención y el o los otros agentes antibacterianos se pueden combinar en un único preparado o se pueden formular en preparados independientes de forma tal que se puedan administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente. Así pues, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes en forma de un preparado combinado para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

Los otros agentes antibacterianos que pueden combinarse con los compuestos de la invención son, por ejemplo, agentes antibacterianos conocidos en la técnica. Los otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo de los  $\beta$ -lactamas tales como las penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefems, ácidos clavulánicos, penems, carbapenems, nocardinas, monobactamas; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antraciclinas; aminoglicósidos; nucleósidos tales como *N*-nucleósidos, *C*-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blastidina S; macrólidos tales como macrólidos con anillos de 12 miembros, macrólidos con anillos de 14 miembros, macrólidos con anillos de 16 miembros; ansamicinas; péptidos tales como bleomicinas, gramicidinas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos peptídicos de anillos grandes que contienen conectores de tipo lactona, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduremicinas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enediinas.

Los antibióticos específicos que pueden combinarse con los compuestos presentes de la invención son, por ejemplo, bencilpenicilina (potasio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potasio), feneticilina potasio, propicilina, carbenicilina (disódica, fenilsódica, indanil sódica), sulbenicilina, ticarcilina disódica, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, sulbactam sódico, hidrocloreuro de talampicilina, hidrocloreuro de bacampicilina, pivampicilina, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxil, cefradina, cefroxadina, cefapirina sódica, cefalotina sódica, cefacetil sódico, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona sódica, cefamandol, hidrocloreuro de vefotiam, cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, hidrocloreuro de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftazidima, cefoxitina, cefmetazol, cefotetan, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, hidrocloreuro de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, hidrocloreuro de daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomomicina, dihidroestreptomomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, hidrocloreuro de espectinomicina, sulfato de astromicina, validamicina, kasugamicina, polioxina, blastidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, kitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanosulfonato sódico, enramicina, micamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocida, salinomicina, amfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, hidrocloreuro de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloramfenicol, palmitato de cloramfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamcina, tiamulina, siccanina.

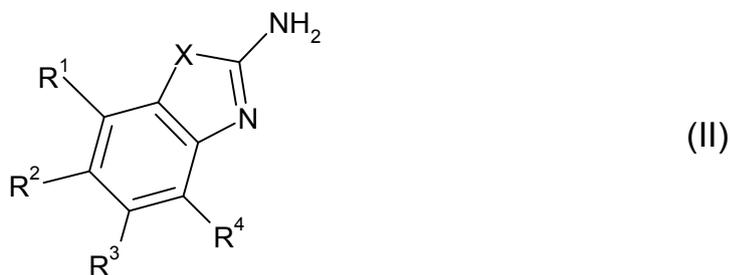
Otros agentes micobacterianos que pueden combinarse con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, rifampicina (=rifampin); isoniazida; pirazinamida; amikacina; etionamida; etambutol; estreptomomicina; ácido para-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas, como por ejemplo moxifloxacina, gatifloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrólidos, como por ejemplo claritromicina, clofazimina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina; los compuestos divulgados en WO2004/011436.

#### PREPARACIÓN GENERAL

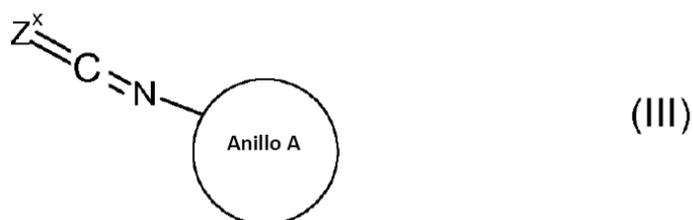
Los compuestos de acuerdo con la invención, por lo general, se pueden preparar mediante una sucesión de pasos, con cada uno de los cuales estará familiarizado un experto en la técnica.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante:

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



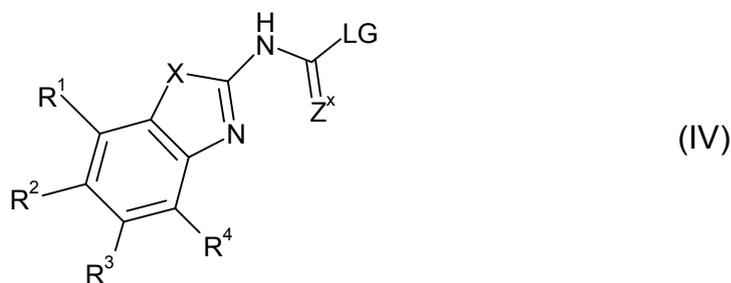
donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define en la presente, con un compuesto de fórmula (III),



5

donde los anillos A y Z<sup>x</sup> son como se definen en la presente, en condiciones de reacción estándar conocidas por los entendidos en la técnica, por ejemplo, en presencia de una base (p. ej., una base orgánica como una base amina, por ejemplo, Et<sub>3</sub>N) y un disolvente adecuado (p. ej., un disolvente aprótico polar, como THF);

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



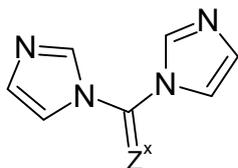
10

donde LG representa un grupo saliente adecuado, como un grupo imidazolilo o un grupo cloroformato adecuado (p. ej., 4-nitrofenilcloroformato) y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X y Z<sup>x</sup> son como se define en la presente, con un compuesto de fórmula (V),



15 donde el anillo A es como se define en la presente, en condiciones de reacción estándar, por ejemplo, condiciones de reacción de sustitución nucleofílica, que puede producirse en presencia de un disolvente adecuado (como diclorometano).

Los compuestos de fórmula (IV), donde LG representa imidazolilo, pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (II), como se define en la presente, con un compuesto de fórmula (VI),

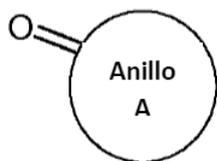


(VI)

o similar, donde  $Z^x$  es como se define en la presente.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse mediante:

- (i) aminación reductora de un compuesto de fórmula (VII),



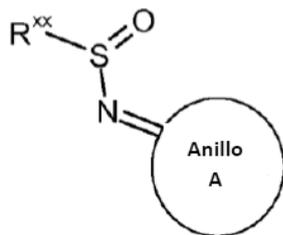
(VII)

5

donde el anillo A es como se define en la presente, en condiciones de aminación reductora estándar, en presencia de amoníaco o una forma de este, y una fuente de hidrógeno (p. ej., gas  $H_2$ ). Los reactivos que pueden emplearse para formar un compuesto de fórmula (V) de un compuesto de fórmula (VII) incluyen varios conocidos en la técnica anterior, como hidróxido de amonio, solución de amoníaco en metanol, formato de amonio, bencilamina o similar, y la preparación puede realizarse mediante la oxima (*J. Org. Chem*, 76(11), 4432-4433) o mediante  $N_3$ ;

10

- (ii) para compuestos en los que el anillo A representa un anillo (i), es decir, en donde  $R^x$  está presente, pero representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido (como se define en la presente), por conversión de un compuesto de fórmula (VIII),



(VIII)

- 15 donde  $R^{xx}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  (p. ej., *terc*-butilo) y el anillo A es como se define en la presente, con un compuesto de fórmula (IX),



20

donde  $T^x$  representa, p. ej., un organometal como litio (que puede generarse in situ) o similar y  $R^x$  es como se define en la presente, seguido de inactivación con una fuente de protones (p. ej., agua) y la remoción de una porción de  $-S(O)-R^{xx}$ , por ejemplo, mediante hidrólisis (p. ej., hidrólisis ácida acuosa) o similar.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (VII), como se define en la presente, con un compuesto de fórmula (X),



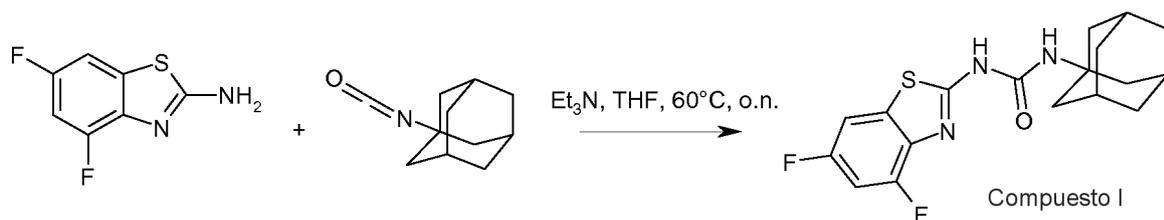
25

donde  $R^{xx}$  es como se define en la presente, con un compuesto de fórmula (V), como se define en la presente, por ejemplo, en condiciones de reacción de condensación conocidas por los entendidos en la técnica.

Los grupos funcionales también pueden convertirse en el otro, por ejemplo, el grupo  $-C(O)R^{y4}$  puede reducirse a un grupo  $-CH_2-R^{y5}$  (donde las porciones  $R^{y4}$  y  $R^{y5}$  son iguales, preferentemente el mismo grupo alquilo).

## PARTE EXPERIMENTAL

### Preparación del Compuesto 1

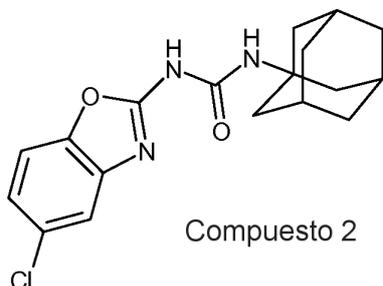


Una solución de 2-Amino-4,6-difluoro-1,3-benzotiazol (119256-40-5, 0.22 g, 1.18 mmol), 1-Adamantil isocianato (0.42 g, 2.36 mmol) y trietilamina (0.27 mL, 1.97 mmol) en THF (4 mL) se agitó y calentó durante la noche a 60°C. La solución se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se separó, se dejó secar en MgSO<sub>4</sub>, se separó por filtración y evaporó. El residuo se purificó mediante LC preparativa en (carga seca 25g+5g 15-40µm merck). Fase móvil (gradiente de un 90% de HEPTANO, un 10% de AcOEt en un 70% de HEPTANO, un 30% de AcOEt). Las fracciones puras se recolectaron y evaporaron para fórmular un polvo blanco, 0.125 g. Este compuesto se purificó posteriormente mediante SFC quiral en (DIETILAMINOPROPILO 5µm 150x21.2mm). Fase móvil (un 75% de CO<sub>2</sub>, un 25% de MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y evaporaron en un polvo blanco, 0.09 g.

El residuo se cristalizó en DIPE, se separó por filtración y secó al vacío a 60°C para obtener del Compuesto 1 un polvo blanco, 0.084 g, un 20%, m.p.>260°C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.67 (br. s., 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.57 - 1.90 (m, 14H)

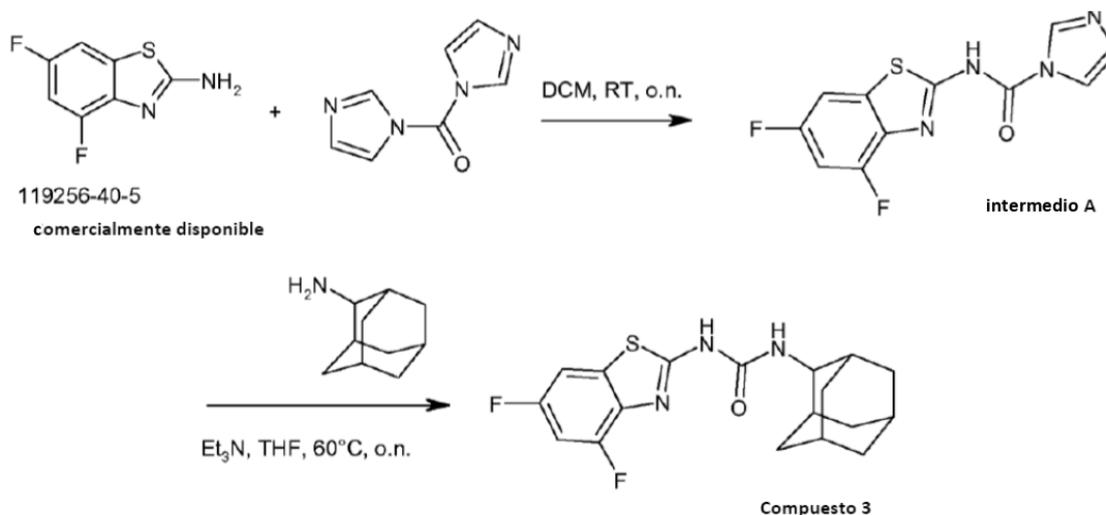
#### 15 Preparación del Compuesto 2



El Compuesto 2 se preparó de la misma manera que el compuesto 1 de 2-amino-5-clorobenzoxazol (61-80-3, 0.2 g, 1.19 mmol) produciendo el Compuesto 2 esperado, 0.161 g, un 39%, m.p.>250°C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98 (br. s., 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.48 - 7.61 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 1.95 - 2.15 (m, 9H), 1.66 (br. s., 6H)

#### Preparación del Compuesto 3

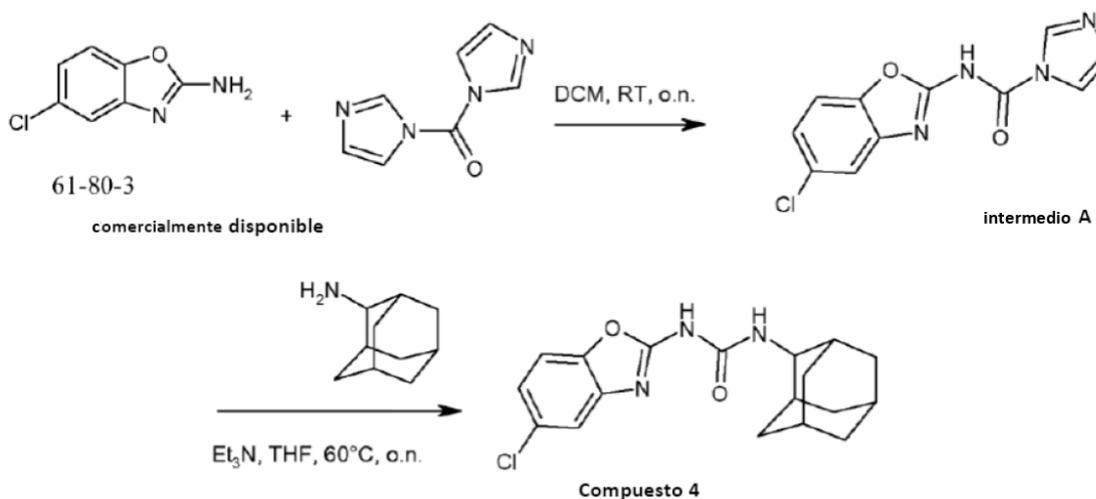


5 Se agitó una solución de 2-Amino-4,6-difluoro-1,3-benzotiazol (3 g, 16.11 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (2.87 g, 17.72 mmol) en diclorometano (60 mL) durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó al vacío a 60°C para obtener del Intermedio A un polvo blanco, 2.49 g, un 55%, y se utilizó como tal para la siguiente etapa.

10 Se agitó una solución de Intermedio A (1.99 g, 7.1 mmol), hidrocloreuro de 2-Aminoadamantano (1.47 g, 7.81 mmol) y trietilamina (1.57 mL, 11.36 mmol) en THF (20 mL) a 60°C durante la noche. La solución se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se separó por filtración y evaporó. El residuo se purificó mediante LC preparativo (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40µm 300g MERCK), Fase móvil: un 80% de HEPTANO, un 20% de AcOEt). Las fracciones puras se recolectaron y el disolvente se evaporó para producir un polvo blanco, 0.33 g. El compuesto se cristalizó en DIPE, se separó por filtración y secó al vacío a 60°C para obtener del Compuesto 3 un polvo blanco, 0.271 g, un 10%, m.p.=272°C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.56 (br. s., 1H), 7.68 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.05 (br. s., 3H), 1.95 (br. s., 6H), 1.64 (br. s., 6H)

#### 15 Preparación del Compuesto 4



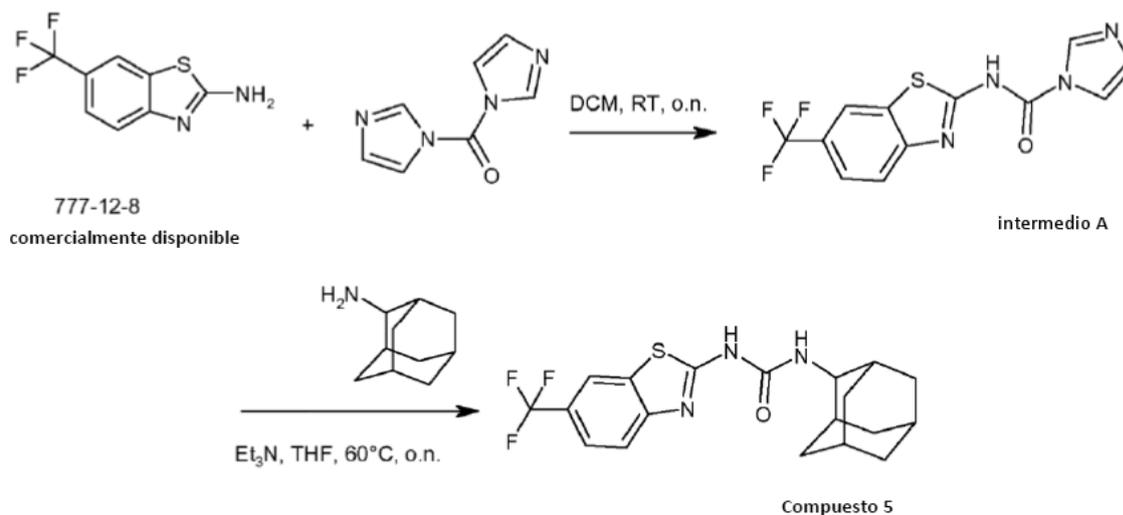
20 Se agitó una solución de 2- amino-5-clorobenzoxazol (61-80-3, 0.3 g, 1.78 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0.32 g, 1.96 mmol) en diclorometano (6 mL) durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó al vacío a 60°C para obtener del Intermedio A un polvo blanco, 0.19 g, un 40%, y se utilizó como tal para la siguiente etapa.

Se agitó una solución de Intermedio A (0.19 g, 0.72 mmol), hidrocloreuro de 2-Aminoadamantano (0.15 g, 0.79 mmol) y trietilamina (0.16 mL, 1.15 mmol) en THF (4 mL) a 60°C durante la noche. La solución se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se separó, se dejó secar en MgSO<sub>4</sub>, se separó

por filtración y evaporó. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (40 g, 15-40 $\mu$ m, Heptano/EtOAc de 90/10 a 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se eliminó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE, se separó por filtración y secó al vacío a 60°C produciendo el Compuesto 4 como polvo blanco, 0.081 g, un 33%, m.p.>250°C

- 5  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.24 (br. s., 1H), 8.81 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 2H), 7.25 (dd,  $J$  = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 3.91 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 1.58 - 1.99 (m, 14H)

#### Preparación del Compuesto 5

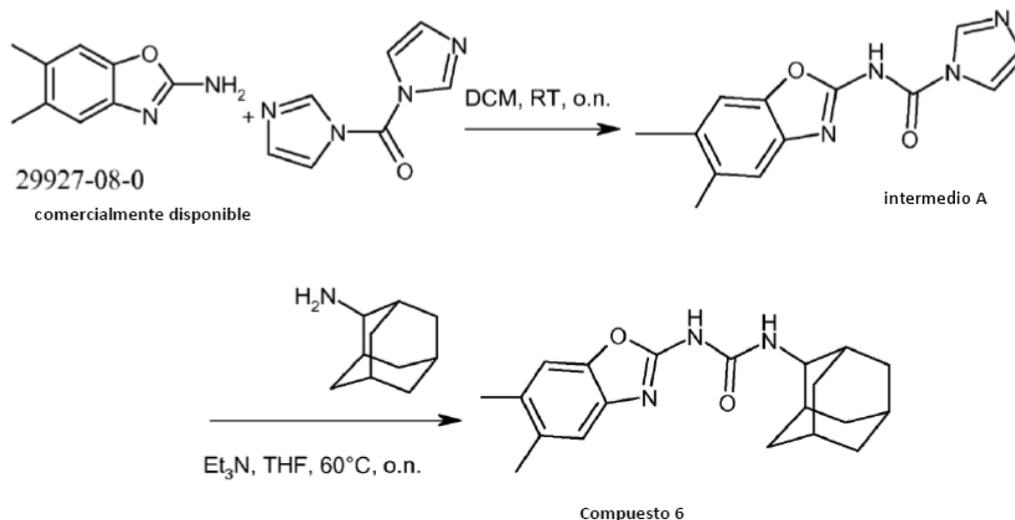


- 10 Se agitó una solución de 2-Amino-6-(trifluorometil)-benzotiazol (777-12-8, 0.3 g, 1.39 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0.25 g, 1.53 mmol) en diclorometano (6 mL) durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó al vacío a 60°C para obtener del Intermedio A un polvo blanco, 0.231 g, un 53%, y se utilizó como tal para la próxima etapa.

- 15 Se agitó una solución de Intermedio A (0.231 g, 0.74 mmol), hidrocloreuro de 2-Aminoadamantano (0.15 g, 0.81 mmol) y trietilamina (0.16 mL, 1.18 mmol) en THF (8 mL) a 60°C durante la noche. La solución se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se separó, se dejó secar en MgSO<sub>4</sub>, se separó por filtración y evaporó. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (40 g, 15-40 $\mu$ m, Heptano/EtOAc de 80/20 a 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se eliminó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE, se separó por filtración y secó al vacío a 60°C para obtener del Compuesto 5 un polvo blanco, 0.141 g, un 48%, m.p.>250°C

- 20  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.69 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 1.69 - 1.91 (m, 13H), 1.55 - 1.64 (m, 1H)

#### Preparación del Compuesto 6

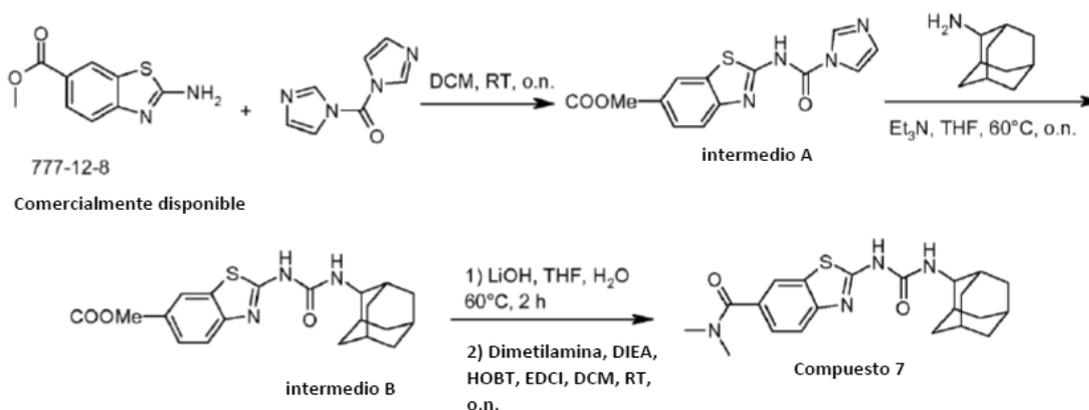


5 Se agitó una solución de 2 -Amino- 5,6-dimetil - benzotiazol (29927-08-0, 0.25 g, 1.39 mmol ) y 1,1'-carbonildiimidazol ( 0.25 g, 1.53 mmol ) en diclorometano ( 6 ml ) durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó al vacío a 60°C, para obtener del intermedio A un polvo blanco, de 0.351 g, 93 %, que se utilizó como tal para la siguiente etapa.

10 Se agitó una solución del intermedio A ( 0.351 g, 1.29 mmol ), hidrocloreto de 2 - aminoadamantano ( 0.27 g, 1.42 mmol ) y trietilamina ( 0.29 ml, 2.06 mmol ) en THF ( 8 ml ) a 60 °C durante la noche. La solución se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se separó, dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub>, se separó por filtración y evaporó. La purificación se llevó a cabo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g, 15-40µm, heptano / EtOAc desde 90/10 a 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se eliminó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE, se separó por filtración y se secó al vacío a 60°C, para obtener del Compuesto 6 un polvo blanco, de 0.038 g, 8 %, m.p. > 260°C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.36 (br. s., 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 3.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 1.54 - 1.89 (m, 14H)

### 15 Preparación del Compuesto 7



20 Se agitó una solución de éster metílico del ácido 2 -amino- benzotiazol - 6 - carboxílico (0.3 g, 1.46 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0.26 g, 1.6 mmol) en diclorometano (6 ml) durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó al vacío a 60°C, para obtener del intermedio A un polvo blanco, de 0.426 g, 97 %, que se utilizó como tal para la siguiente etapa.

Se agitó una solución del intermedio A (0.426 g, 1.41 mmol), hidrocloreto de 2 - aminoadamantano ( 0.29 g, 1.55 mmol ) y trietilamina (0,31 ml, 2,25 mmol) en THF (8 ml) a 60°C durante la noche. La solución se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente. Se agregaron agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se separó, dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub>, se separó por filtración y evaporó. El residuo se purificó por SFC quiral (Fase estacionaria: DIETILAMINOPROPIL

150x21.2mm 5µm), Fase móvil: Un 85 % de CO<sub>2</sub>, 15 % de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener del intermedio B un polvo blanco, de 0.23 g, 42%.

5 El monohidrato de hidróxido de litio (0.22 g, 2.88 mmol) se añadió en porciones a una solución del intermedio B (0.222 g, 0.58 mmol) en THF (3 ml) y agua (0.3 ml). La solución se agitó y se calentó a 60°C durante 2 horas. El THF se evaporó y la mezcla se acidificó con HCl 3N. Se agregó AcoEt y la capa orgánica se separó, dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar 0.085 g, 40%.

10 Se agitó una solución de este intermedio (0.085 g, 0.23 mmol), hidrocloreto de dimetilamina (0.028 g, 0.34 mmol), 1 - hidroxibenzotriazol (0.037 g, 0.27 mmol), 1- (3 - Dimetilaminopropoil) -3-etilcarbodiimida (0.053 g, 0.27 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0.082 ml, 0.46 mmol) durante la noche a temperatura ambiente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Se agregaron agua y 2Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se extrajo, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó.

La purificación se llevó a cabo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40µm, 24 g, CMA de 100/0/0 a 97/3/0.1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener del Compuesto 7 un polvo blanco, de 0.036 g, 39%, m.p.=224°C.

15 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.56 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.97 (br. s., 6H), 1.54 - 1.91 (m, 14H)

#### Métodos analíticos

##### LCMS

La masa de algunos compuestos se registró con LCMS (cromatografía líquida combinada con espectrometría de masas). Los métodos utilizados se describen a continuación.

##### 20 Procedimiento general A

La medición por HPLC se realizó utilizando el 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 especifique más adelante en los métodos respectivos; la columna se mantiene a una temperatura de 30°C. El flujo procedente de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3.15 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 110°C en el ZQ™ (espectrómetro de masas simple cuadrupolo Zspray™ de Waters). Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

##### 30 Procedimiento general B

La medición por LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador para la columna (fijado a 55 °C), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifique más adelante en los métodos respectivos. El flujo procedente de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se obtuvieron por barrido de 100 a 1000 en 0.18 segundos utilizando un tiempo de residencia de 0.02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

##### 35 Procedimiento general C

La medición por HPLC se realizó utilizando el sistema de cromatografía líquida Agilent serie 1100 que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector UV y una columna según se especifique más adelante en los métodos respectivos. El flujo procedente de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV, la temperatura del cuadrupolo se mantuvo a 100°C y la de evaporación de disolvente fue de 300°C. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Agilent ChemStation.

##### 40 Procedimiento general D

La medición por LC se realizó utilizando el sistema Acquity de UPCL (Cromatografía Líquida de Alta Eficacia) (Waters) que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifique más adelante en los métodos respectivos; la columna se mantiene 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 fue 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.

#### Método 1

5 Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Sunfire (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una tasa de flujo inicial de 0.8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% de acetato de amonio 6.5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 mL/L); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente de un 100% de A (se mantuvo durante 1 minuto) a un 100% de B en 4 minutos, se mantuvo a un 100% de B con un flujo de 1.2 mL/min durante 4 minutos y se restauraron las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 10 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.

#### Método 2

15 Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Sunfire (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una tasa de flujo inicial de 0.8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 25% de acetato de amonio de 7 mM + 50% de acetonitrilo + 25% de ácido fórmico (2 mL/L); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente de un 100% de A (se mantuvo durante 1 minuto) a un 100% de B en 4 minutos, se mantuvo a un 100% de B con un flujo de 1.2 ml/min durante 4 minutos y se restauraron las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 10 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.

#### Método 3

25 Además del procedimiento general B: La UPLC (cromatografía de líquidos de ultrarresolución) en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1.7 µm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con un flujo de 0.8 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 0.1% de ácido fórmico en 95/5 de H<sub>2</sub>O/metanol; fase móvil B: metanol) para realizar un análisis con unas condiciones de gradiente de un 95% de A y un 5% de B a un 5% de A y un 95% de B en 1.3 minutos, y se mantuvieron estas condiciones durante 0.2 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 0.5 µL. El voltaje del cono fue de 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo negativo.

#### Método 4

30 Además del procedimiento general C: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 YMC-Pack ODS-AQ (4.6 x 50 mm) con una tasa de flujo de 2.6 ml/min. Se utilizó una gradiente desde un 95 % de agua y un 5 % de acetonitrilo a un 95 % de acetonitrilo en 7.30 minutos y se mantuvo por 1.20 minutos. Los espectros de masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000. El volumen de inyección fue de 10 µL. La temperatura de la columna fue de 35 °C.

#### Método 5

35 Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Sunfire (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una tasa de flujo inicial de 0.8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 35% de acetato de amonio 6.5 mM + 30% de acetonitrilo + 35% de ácido fórmico (2 mL/L); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente de un 100% de A (se mantuvo durante 1 minuto) a un 100% de B en 4 minutos, se mantuvo a un 100% de B con un flujo de 1.2 mL/min durante 4 minutos y se restauraron las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 10 µL. Se utilizó un modo de ionización positivo con cuatro voltajes del cono diferentes (20, 40, 50, 55 V). Los espectros de masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000 en 0.4 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.1 segundos.

#### Método 6

45 Además del procedimiento general D: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Waters Acquity con sustrato BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice con puente) (3.5 µm, 4.6 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. Los voltajes del cono fueron de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positivo. 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 7

Además del procedimiento general D: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Thermo Hypersil Gold (1.9  $\mu\text{m}$ , 2.1 x 100 mm) con un flujo de 0.40 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 72% de A y un 28% 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  $\mu\text{L}$ . Los voltajes del cono fueron de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positivo. 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 8

Además del procedimiento general D: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Waters Acquity con sustrato BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice con puente) (1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.35 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 75% de A y un 25% 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 durante 2 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2  $\mu\text{L}$ . Los voltajes del cono fueron de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positivo. 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 9

Además del procedimiento general D: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Thermo Hypersil Gold (1.9  $\mu\text{m}$ , 2.1 x 100 mm) con un flujo de 0.50 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 40% de A y un 60% de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) hasta un 5% de A y un 95% 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  $\mu\text{L}$ . Los voltajes del cono fueron de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positivo. 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 10

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna de Definilo Varian Pursuit (5  $\mu\text{m}$ , 4 x 100 mm) con un 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, un 20% de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) hasta un 90% de B en 4.5 minutos, 90% de B por 4 minutos y se restauraron las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 10  $\mu\text{L}$ . Los voltajes del cono fueron de 20, 40, 50, 55 V para el modo de ionización positivo. Los espectros de masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000 en 0.3 segundos con un tiempo de espera entre barridos de 0.05 segundos.

Cuando un compuesto es una mezcla de isómeros que proporcionan picos diferentes en el método de LCMS, en la tabla de LCMS se proporciona únicamente el tiempo de retención del componente principal.

#### D. Ejemplos farmacológicos

##### Determinación de $\text{MIC}_{90}$ para probar compuestos contra *M. tuberculosis*.

Las placas de microtitulación plásticas de 96 pocillos estériles, de fondo plano, se llenaron con 100  $\mu\text{l}$  de caldo Middlebrook (1x) 7H9. Posteriormente, se añadieron 100  $\mu\text{l}$  adicionales a la columna 2. Las soluciones madre (200 x concentración de ensayo final) de los compuestos se añadieron en volúmenes de 2  $\mu\text{l}$  a una serie de pocillos duplicados en la columna 2 a fin para evaluar sus efectos sobre el crecimiento bacteriano. Se prepararon diluciones seriadas duplicadas desde la columna 2 a la 11 directamente en las placas de microtitulación, usando una multipipeta. Las puntas de las pipetas se cambiaron cada 3 diluciones para minimizar los errores debidos al pipeteado con compuestos muy hidrófobos. En cada placa de microtitulación, se incluyeron muestras de control no tratadas con (columna 1) y sin (columna 12) inóculo. Se agregó aproximadamente 10000 CFU por pocillo de *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV), en un volumen de 100  $\mu\text{l}$  en caldo Middlebrook (1x) 7H9 a las filas A a H, excepto la columna 12. Se añadió el mismo volumen de medio de caldo sin inóculo a la columna 12 en las filas A a H. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 7 días en una atmósfera humidificada (incubadora con válvula de aire abierta y ventilación continua). El día 7 se comprobó el crecimiento bacteriano visualmente.

Se determina la concentración inhibitoria mínima del 90% ( $\text{MIC}_{90}$ ) como la concentración del crecimiento bacteriano no visible.

#### Ensayos de curva de letalidad

La actividad bactericida o bacteriostática de los compuestos se puede determinar en un ensayo de curva de letalidad utilizando el método de dilución en caldo. En un ensayo de curva de letalidad sobre *Mycobacterium tuberculosis*

5 (cepa H37RV), el inóculo inicial de *M. tuberculosis* es  $10^6$  CFU / ml en caldo Middlebrook (1x) 7H9. Los compuestos antibacterianos se utilizaron a una concentración de 0.1 a 10 veces la MIC  $<555_{90}$ . Los tubos que no reciben un agente antibacteriano constituyen el control de crecimiento de cultivo. Los tubos que contienen el microorganismo y los compuestos de pruebas se cultivaron a 37°C. Luego de 0, 1, 4, 7, 14 y 21 días de incubación se retiraron muestras para determinar un recuento viable mediante dilución en serie ( $10^{-1}$  a  $10^{-6}$ ) en un medio Middlebrook 7H9 y cubriendo la placa con  $m \mu$  (100  $\mu$ l) de Middlebrook 7H11 agar. Las placas se incuban a 37 °C durante 21 días y se determina la cantidad de colonias. Las curvas de letalidad se pueden construir representando en una gráfica el  $\log_{10}$ UFC por mL frente al tiempo. Normalmente, se define un efecto bactericida como una reducción de  $3\text{-log}_{10}$  en el número de UFC por mL en comparación con un inóculo no tratado. El posible efecto de arrastre de los fármacos se elimina mediante diluciones en serie y contando las colonias en la dilución más elevada utilizada al colocarlas en las placas.

**Valores MIC**

MIC90 ( $\mu$ g/ml)				
LV12076			LV12086	
Compuesto	No contiene suero humano	10% de suero humano	No contiene suero humano	20% de suero humano
Compuesto 1	0.5	1	0.25	1
	0.5	1	0.25	1
Compuesto 3	0.06	0.25	0.03	0.25
	0.06	0.25	0.03	0.25
Isoniazida	0.03	0.03	0.03	0.03
	0.03	0.03	0.03	0.03

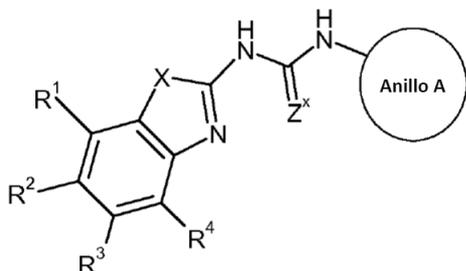
Este experimento se realizó en microplacas, a partir de polvo seco.

15 **Cinética de Letalidad**

cepa	compuesto	log CFU/ml (y días)					
		0	1	4	7	14	21
H37RV	Control	6.35	6.52	6.84	8.00	7.96	9.19
	Compuesto 1 - 0.5 $\mu$ g/ml	6.35	5.57	2.00	2.00	2.00	2.00
	Compuesto 1 - 5 $\mu$ g/ml	6.35	6.15	3.08	2.00	2.00	2.00
	Compuesto 3 - 0.06 $\mu$ g/ml	6.35	5.64	2.60	2.00	2.00	2.00
	Compuesto 3 0.6 $\mu$ g/ml	6.35	5.40	3.32	2.00	2.00	2.00
	Isoniazida 1 $\mu$ g/ml	6.35	3.57	2.00	2.00	2.00	2.00

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de infección bacteriana, donde el compuesto de la fórmula (I) representa:



5 (I)

donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, halo, -CN, R<sup>t1</sup>, -O-R<sup>t2</sup>,

-C(O)N(R<sup>t3</sup>)(R<sup>t4</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>t5</sup>, -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>t6</sup>, -N(R<sup>t7</sup>)(R<sup>t8</sup>) o un grupo arilo o heterocíclico (los últimos dos grupos son en sí mismos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halo y alquilo C<sub>1-6</sub>);

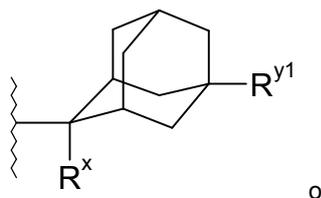
10 R<sup>t1</sup>, R<sup>t2</sup>, R<sup>t3</sup>, R<sup>t4</sup>, R<sup>t5</sup>, R<sup>t6</sup>, R<sup>t7</sup> y R<sup>t8</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halo, o, R<sup>t3</sup> y R<sup>t4</sup> y/o R<sup>t7</sup> y R<sup>t8</sup> pueden estar ligados con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros, que contiene, opcionalmente, de uno a tres (por ejemplo, un) heteroátomo/s adicional/es y, opcionalmente, contiene de uno a tres dobles enlaces;

Z<sup>x</sup> representa O o S;

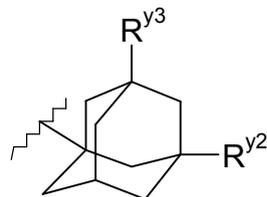
15 X representa S u O;

el anillo A representa:

(i)



(ii)



20 R<sup>x</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, -CN, -OR<sup>x1</sup>, -C(O)R<sup>x2</sup> y -C(O)NR<sup>x3</sup>;

R<sup>x1</sup>, R<sup>x2</sup> y R<sup>x3</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

25 R<sup>y1</sup>, R<sup>y2</sup> y R<sup>y3</sup> representan independientemente hidrógeno, halo (por ejemplo, fluoro), alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>y4</sup>, -C(O)-R<sup>y5</sup> o -CH<sub>2</sub>-OR<sup>y6</sup>;

R<sup>y4</sup>, R<sup>y5</sup> y R<sup>y6</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

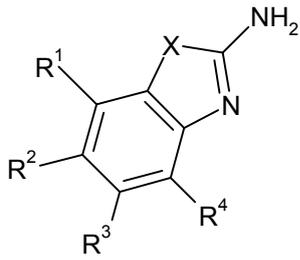
o una de sus sales (p. ej., sales de adición de ácido) farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 1, donde el anillo A representa:

(ii)

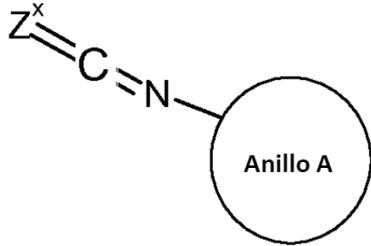


- 5 3. Un compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>y1</sup> representa fluoro, cloro, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -C(O)R<sup>y5</sup> o -CH<sub>2</sub>-OR<sup>y6</sup>; y R<sup>y2</sup> representa -OH, alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), -C(O)R<sup>y5</sup> o -CH<sub>2</sub>-OR<sup>y6</sup>).
4. Un compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno;
- 10 Z<sup>x</sup> representa O;  
X representa O o S; y/o  
R<sup>x</sup> representa hidrógeno.
5. Un compuesto de fórmula I para uso como medicamento, donde el compuesto es como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, pero donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, fluoro o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más sustituyentes de halo.
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto definido como en la reivindicación 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto de fórmula I, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, pero en el que:  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, fluoro o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes de halo (pero preferiblemente no sustituido);
- 20 por ejemplo, en el cual:  
uno o dos de R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> representa/n fluoro, y los restantes representan hidrógeno;  
uno de R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> representa -CF<sub>3</sub>, y los restantes representan hidrógeno,  
siempre que se excluyan los siguientes compuestos de fórmula I:
- 25 aquellos en los cuales X represente S, Z<sup>x</sup> represente O, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> representen H, R<sup>2</sup> represente -CH<sub>3</sub>, el anillo A represente un anillo (ii) en el que R<sup>y2</sup> y R<sup>y3</sup> ambos representen hidrógeno, y R<sup>3</sup> represente hidrógeno o -CH<sub>3</sub>.
8. Una combinación para uso en el tratamiento de una infección bacteriana, donde la combinación comprende: (i) un compuesto definido como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y (ii) otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una infección bacteriana.
- 30 9. Un compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o de una combinación para uso como se reivindica en la reivindicación 8, donde la infección bacteriana es una infección micobacteriana.
10. Un compuesto o una combinación para uso como se reivindica en la reivindicación 9, donde la infección micobacteriana es *Mycobacterium tuberculosis*.
- 35 11. Un proceso para preparar una composición como se reivindica en la reivindicación 6, donde una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 5 se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. Un proceso para la preparación de un compuesto como se define en la reivindicación 7, el proceso comprende:  
(i) la reacción de un compuesto de fórmula (II),



(II)

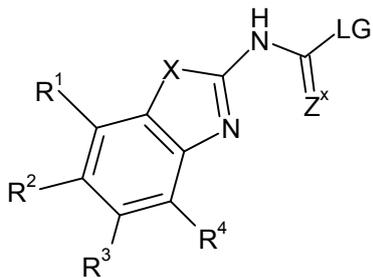
donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III),



(III)

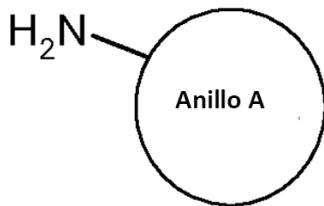
donde los anillos A y Z<sup>x</sup> son como se define en la reivindicación 1;

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



(IV)

donde LG representa un grupo saliente adecuado, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X y Z<sup>x</sup> son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V),



(V)

10 donde el anillo A es como se define en la reivindicación 1.