

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 973**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/56** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2012 PCT/CN2012/080753**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13029548**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2012 E 12827305 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2751083**

54 Título: **Compuesto de quinolona**

30 Prioridad:

**31.08.2011 WO PCT/CN2011/001477**  
**06.08.2012 WO PCT/CN2012/001044**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.03.2018**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku**  
**Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**ABUDUSAIMI, MAMUTI;**  
**YE, FANGGUO;**  
**SUN, JIANGQIN;**  
**MIYAMOTO, HISASHI;**  
**CHENG, JAY-FEI y**  
**OKA, DAISUKE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 660 973 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

Compuesto de quinolona

5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de quinolona y el uso farmacéutico de los mismos.

10 **Técnica anterior**

La infección por *Clostridium difficile* está asociada con el consumo de antibióticos que alteran la flora microbiana normal del intestino, permitiendo que *Clostridium difficile* se establezca y produzca una enfermedad. En la actualidad, únicamente se recomienda vancomicina o metronidazol para su tratamiento y muchos pacientes sufren de recaídas en la infección (Expert Opin. Ther. Patents (2010) 20(10), pág. 1389-1399).

El documento EP2177214 A1 describe el uso de ozenoxacina para *Clostridium difficile*.

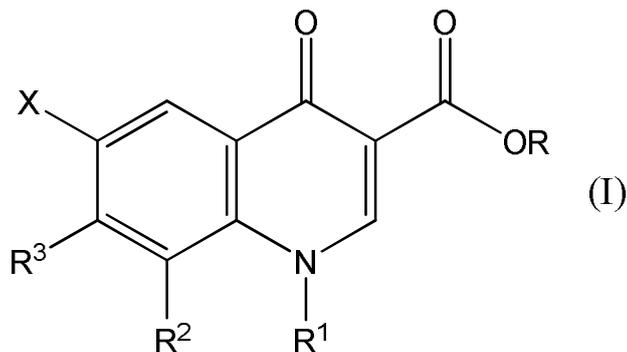
Algunos compuestos de quinolona útiles como agentes antibacterianos se divulgan en los documentos JP1-319463 A, WO99/51588, WO99/03465, JP3-66301 B y WO99/07682.

20 **Sumario de la invención**

El objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de quinolona novedoso que tiene una actividad antimicrobiana excelente, en particular una actividad antimicrobiana excelente contra *Clostridium difficile*. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga dicho compuesto de quinolona, que sea útil para la prevención o tratamiento de varias enfermedades infecciosas que incluyen diarrea asociada a antibióticos (AAD), tales como diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD). Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un método para prevenir o tratar una infección bacteriana que incluye AAD, tal como CDAD, que comprende la administración de dicho compuesto de quinolona a un ser humano o un animal.

La presente invención proporciona un compuesto de quinolona, una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, el uso de dicho compuesto, y un método para prevenir o tratar una infección bacteriana, de acuerdo con lo descrito en los Ítems 1 a 27 a continuación.

35 Ítem 1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



40 donde

X es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R es un átomo de hidrógeno o alquilo;

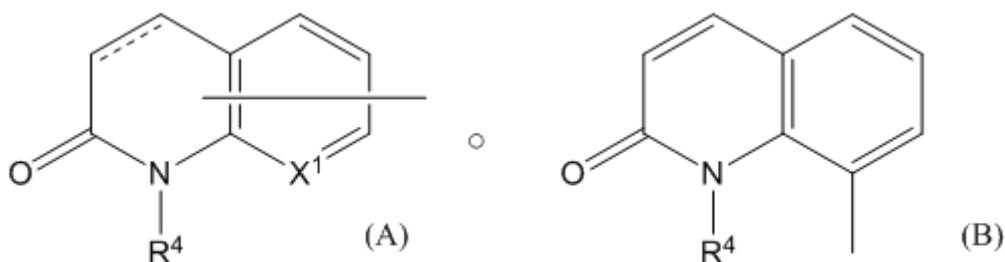
R<sup>1</sup> es (1) ciclopropilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno o (2) fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno;

45 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno; alquilo sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno e hidroxilo; alcoxi; haloalcoxi; un átomo de halógeno; ciano; ciclopropilo; nitro; amino; formilo; alquenoilo o alquinoilo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo;

R<sup>3</sup> es

50 (1) un grupo heterocíclico condensado de la fórmula



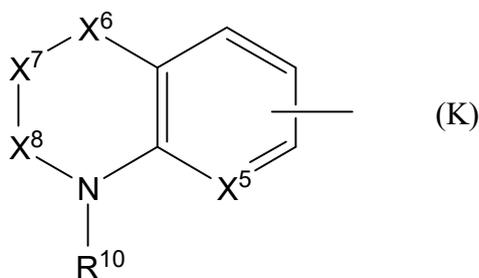
donde

5             $\text{-----}$  representa un enlace simple o un enlace doble,  
 $X^1$  es  $C(R^5)$  o N,  
 $R^4$  es un átomo de hidrógeno o alquilo, y  
 $R^5$  es (a) un átomo de hidrógeno,

- 10            (b) un átomo de halógeno,  
 (c) ciano,  
 (d) nitro,  
 (e) hidroxilo,  
 (f) alquilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno,  
 15            (g) alqueno o alquino,  
 (h) arilo, o  
 (i) alcoxi sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno,

20            cuando  $X^1$  es  $C(R^5)$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido  
 opcionalmente por oxo,  
 dicho grupo heterocíclico condensado está sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes  
 seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo y alquilo,

25            (2) un grupo de la fórmula



donde

30             $X^5$  es  $C(R^{11})$  o N,  
 $X^6$  es  $CH_2$ ,  $C(=O)$ , O, S,  $SO_2$  o  $N(R^{12})$ ,  
 $X^7$  es  $CH(R^{13})$ ,  $C(=O)$  o  $N(R^{14})$ ,  
 $X^8$  es  $CH(R^{15})$  o  $C(=O)$ ,  
 35             $R^{10}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{14}$  son cada uno en forma independiente,

- (a) un átomo de hidrógeno o  
 (b) alquilo, y

$R^{11}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{15}$  son cada uno en forma independiente,

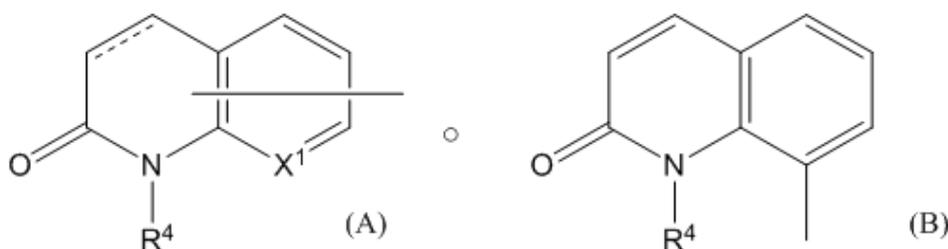
- 40            (a) un átomo de hidrógeno,  
 (b) un átomo de halógeno,  
 (c) ciano,  
 (d) nitro,  
 45            (e) amino,

- (f) alquilamino,
- (g) dialquilamino,
- (h) alquilo sustituido opcionalmente por hidroxilo, o
- (i) alqueno,

5 cuando  $X^5$  es  $C(R^{11})$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo u oxo, y cuando  $X^6$  es  $N(R^{12})$  y  $X^7$  es  $CH(R^{13})$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 o 6 miembros,

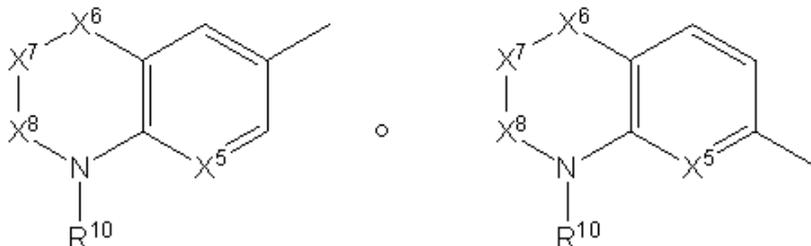
10 (3) isocromenilo  
o una sal del mismo.

15 Ítem 2. El compuesto del ítem 1, donde  $R^3$  es un grupo heterocíclico condensado de la fórmula



20 donde  $\text{-----}$ ,  $X^1$  y  $R^4$  son como se definen en el ítem 1, y dicho grupo heterocíclico condensado está sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo y alquilo o una sal del mismo.

Ítem 3. El compuesto del ítem 1, donde  $R^3$  es un grupo de la fórmula



25 donde  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  y  $R^{10}$  son como se definen en el ítem 1 o una sal del mismo.

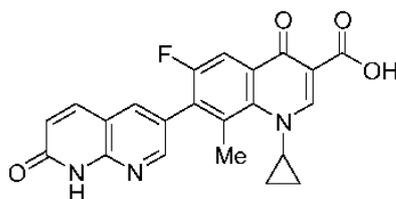
Ítem 4. El compuesto del ítem 1, donde  $R^3$  es isocromenilo o una sal del mismo.

30 Ítem 5. El compuesto del ítem 1, donde  $R$  es un átomo de hidrógeno o una sal del mismo.

Ítem 6. El compuesto del ítem 1, donde  $R^1$  es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo o una sal del mismo.

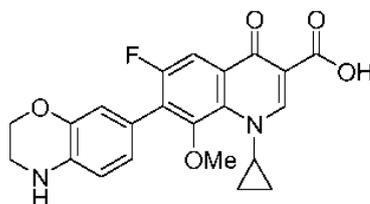
35 Ítem 7. El compuesto del ítem 1, donde  $R^2$  es metilo, metoxi o un átomo de cloro o una sal del mismo.

Ítem 8. El compuesto del ítem 1, que es un compuesto representado por la fórmula



40 o una sal del mismo.

Ítem 9. El compuesto del ítem 1, que es un compuesto representado por la fórmula



o una sal del mismo.

5 Ítem 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 9 o una sal del mismo o un portador farmacéuticamente aceptable.

Ítem 11. Un compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 9 o una sal del mismo para su uso como un medicamento.

10 Ítem 12. Un compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 9 o una sal del mismo para su uso como un agente antimicrobiano.

15 Ítem 13. Un compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 9 o una sal del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

Ítem 14. Un compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 9 o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

20 El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como el compuesto (I)) tiene una actividad antibacteriana excelente contra varias bacterias gram positivas y gram negativas, y es útil para la prevención o tratamiento de varias enfermedades infecciosas inducidas por varias bacterias en humano, otros animales y peces y también es útil como un agente antimicrobiano o desinfectante externo para instrumentos médicos o similares.

25 **Breve descripción de las figuras**

Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de los animales administrados con el compuesto 2-18 en Ejemplo Experimental 2.

30 Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados de los animales administrados con vancomicina en el Ejemplo Experimental 2.

### Descripción detallada de la invención

35 Los ejemplos específicos de los grupos en la fórmula (I) son como sigue a continuación.

Los ejemplos de "un átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

40 Los ejemplos de restos "alquilo" y "alquilo" en "alquilamino", "dialquilamino", "alquilcarbonilo", "cicloalquilalquilsulfonilo", "cicloalquilalquilo", "aminoalquilo" y "alquilsulfonilo" incluyen alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo, 3-metilpentilo, etc.

45 Los ejemplos de "alqueno" incluyen alqueno C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado, tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, etc.

Los ejemplos de "alquino" incluyen alquino C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado, tales como etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 2-hexinilo, etc.

50 Los ejemplos de "alcoxi" y resto "alcoxi" en "haloalcoxi", "alcoxycarbonilo" y "alcoxycarbonilamino" incluyen alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, *terc*-pentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, 3-metilpentiloxi, etc.

55 Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno. Los ejemplos de los mismos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 2-clorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi, 5-cloropentiloxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi, 6-clorohexiloxi, etc. Los ejemplos

preferidos de los mismos incluyen difluorometoxi.

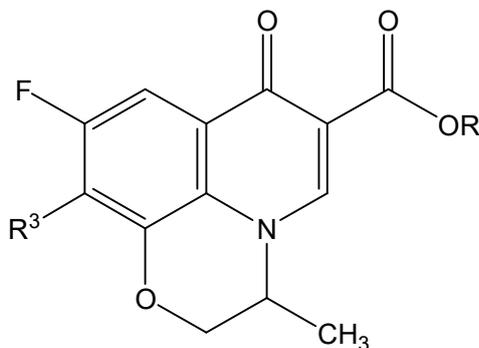
Los ejemplos de "alquilamino" incluyen alquilamino C<sub>1-6</sub>, tales como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, *terc*-butilamino, pentilamino, isopentilamino, neopentilamino, *terc*-pentilamino, hexilamino, etc.

Los ejemplos de "dialquilamino" incluyen di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, tales como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di(sec-butilo)amino, di(*terc*-butil)amino, dipentilamino, di(*terc*-pentil)amino, dihexilamino, etilmetilamino, etc.

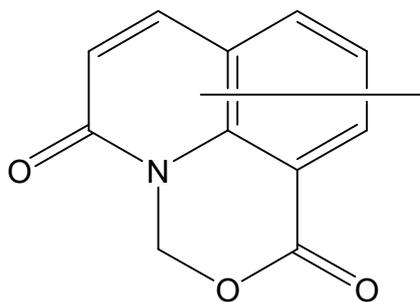
Los ejemplos de "ciclopropilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno" incluyen ciclopropilo sustituido opcionalmente por 1 átomo de flúor, tal como ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo, etc.

Los ejemplos de "fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno" incluyen fenilo sustituido por dos átomos de flúor, tales como 2,4-difluorofenilo, etc.

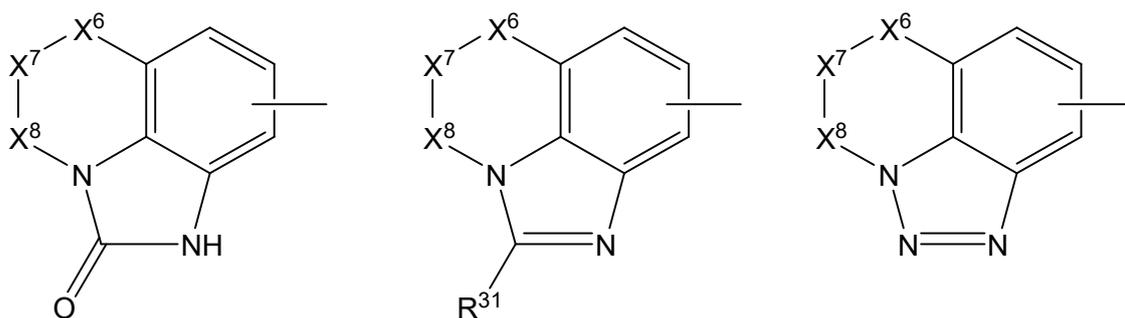
Los ejemplos de "anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo" formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> incluyen un anillo de 5 o 6 miembros (con preferencia de 6 miembros) que contiene un átomo de nitrógeno y en forma opcional además contiene un átomo de oxígeno, y dicho anillo está sustituido en forma opcional por alquilo. Con preferencia, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se unen en forma opcional para formar -O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- donde el átomo de oxígeno está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona como se muestra a continuación.



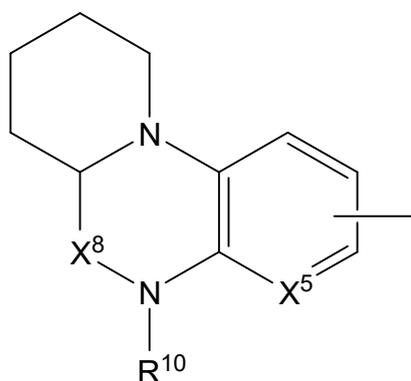
Los ejemplos de "anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por oxo" formado por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> incluyen un anillo de 5 o 6 miembros (preferentemente de 6 miembros) que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente además contiene un átomo de oxígeno, y dicho anillo está sustituido opcionalmente por oxo. Preferentemente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se unen opcionalmente para formar -CH<sub>2</sub>-O-(C=O)- donde el carbonilo está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona como se muestra a continuación.



Los ejemplos de "anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo u oxo" formado por R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> incluyen un anillo de 5 o 6 miembros (preferentemente de 5 miembros) que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno, y dicho anillo está sustituido opcionalmente por alquilo u oxo. Preferentemente, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se unen opcionalmente para formar -(C=O)-NH-, -C(R<sup>31</sup>)=N- o -N=N- donde R<sup>31</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo, y el átomo de nitrógeno está unido al anillo fenilo del anillo condensado, como se muestra a continuación.



5 Los ejemplos de "anillo de 5 o 6 miembros" formado por R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> incluyen un anillo de 5 o 6 miembros (preferentemente de 6 miembros) que contiene un átomo de nitrógeno. Preferentemente, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se unen opcionalmente para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- como se muestra a continuación.



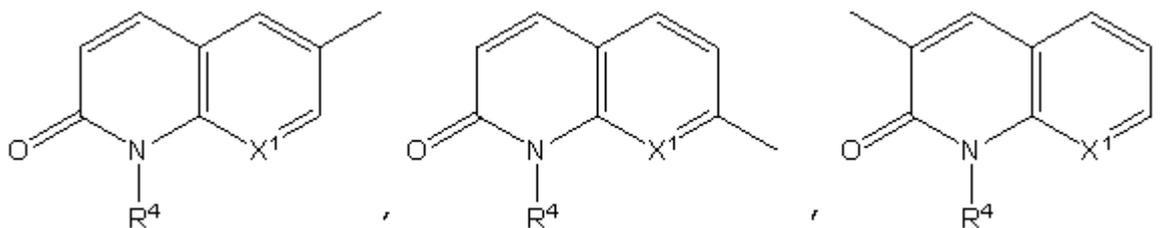
10 X es un átomo un átomo de flúor.

R es un átomo de hidrógeno o alquilo, preferentemente, un átomo de hidrógeno.

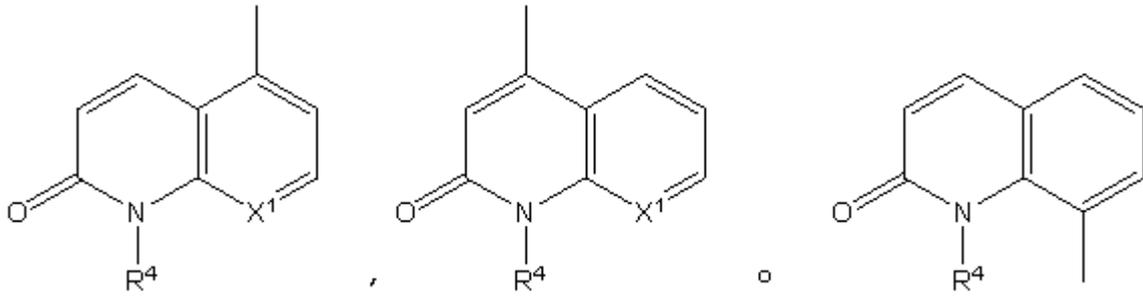
15 R<sup>1</sup> es (1) ciclopropilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno o (2) fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno, preferentemente, ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo.

20 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno; alquilo sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno e hidroxilo; alcoxi; haloalcoxi; un átomo de halógeno; ciano; ciclopropilo; nitro; amino; formilo; alquenilo o alquinilo, preferentemente, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, un átomo de cloro o ciano, con mayor preferencia, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de cloro o ciano, incluso con mayor preferencia, metilo, metoxi o un átomo de cloro.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico condensado de la fórmula (A) o (B) incluyen un grupo heterocíclico condensado de la fórmula

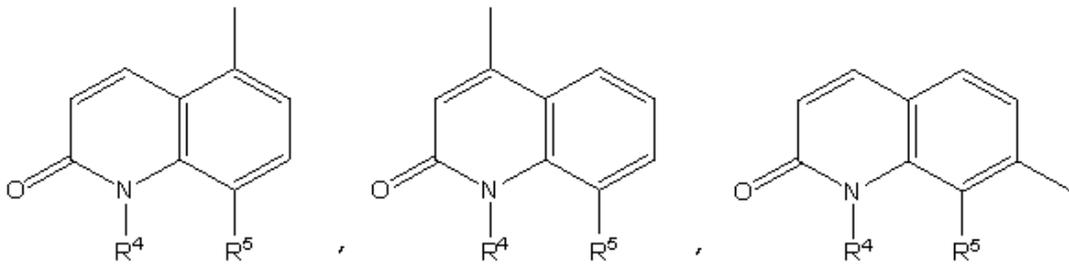
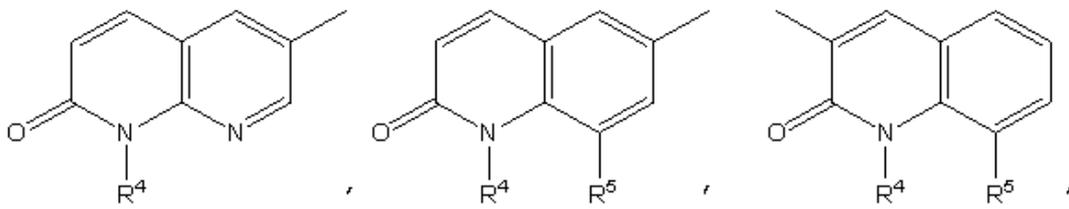


25



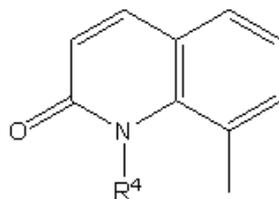
5 donde X<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen con anterioridad, y dicho grupo heterocíclico condensado está sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxí y alquilo.

Los ejemplos preferidos de un grupo heterocíclico condensado de la fórmula (A) o (B) incluyen un grupo heterocíclico condensado de la fórmula



10

o

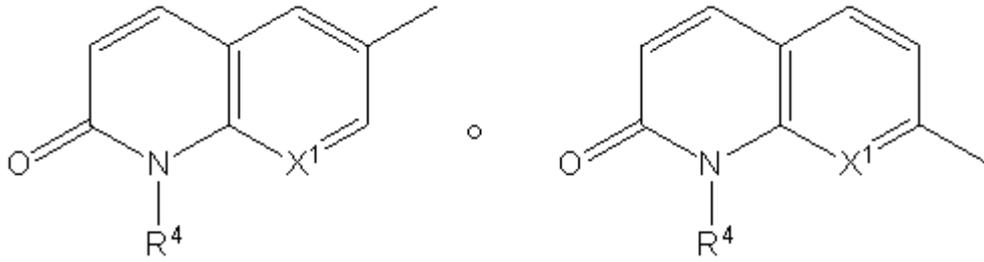


15

donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen con anterioridad, y dicho grupo heterocíclico condensado está sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxí y alquilo.

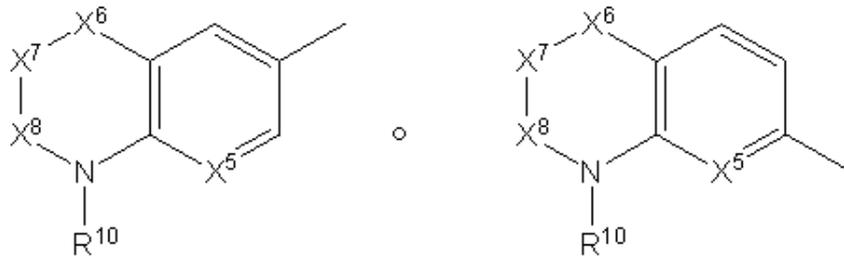
20

Otros ejemplos preferidos de un grupo heterocíclico condensado de la fórmula (A) o (B) incluyen un grupo heterocíclico condensado de la fórmula



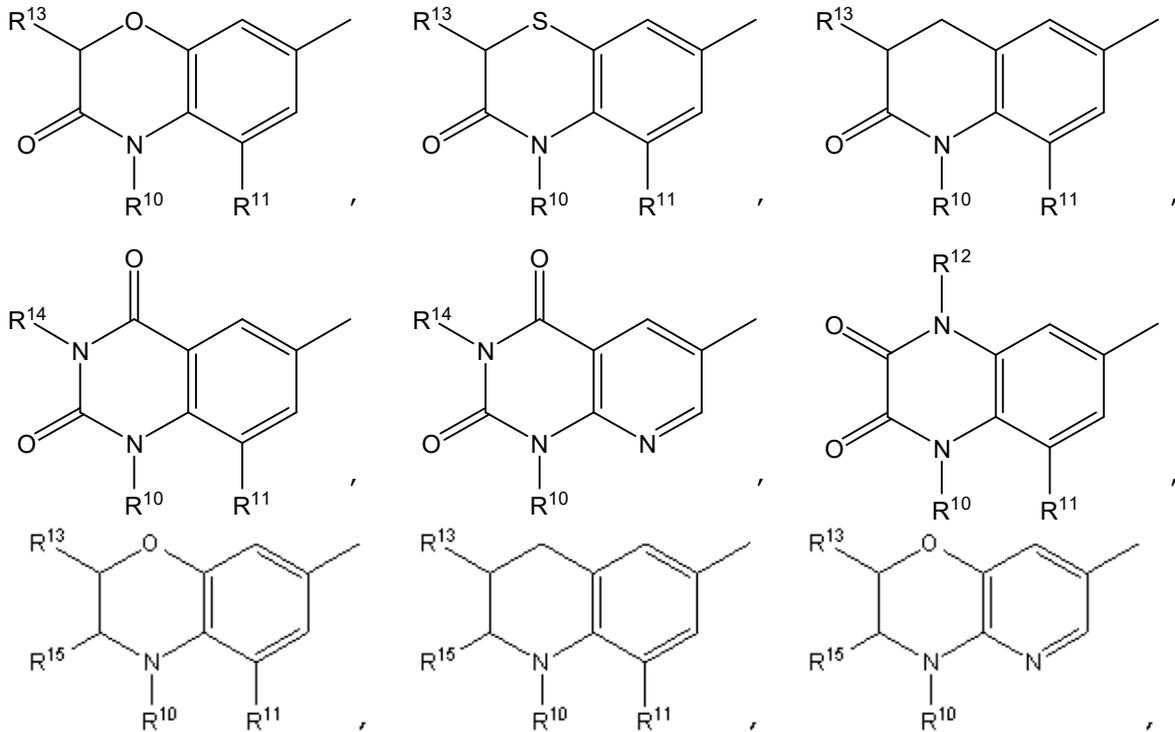
5 donde X<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen con anterioridad, y dicho grupo heterocíclico condensado está sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxí y alquilo.

Los ejemplos de un grupo de la fórmula (K) incluyen un grupo de la fórmula

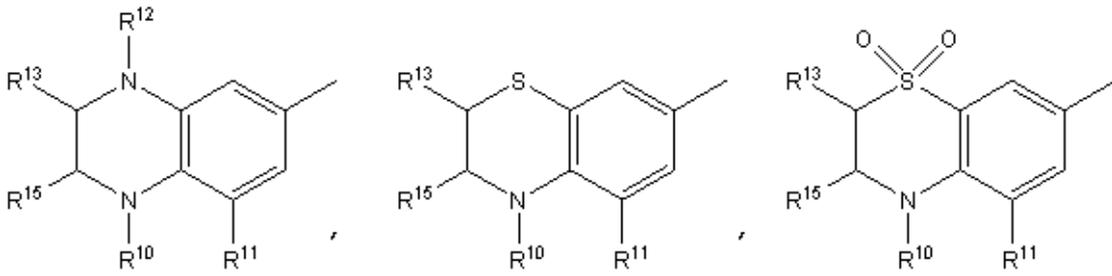


10 donde X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen con anterioridad.

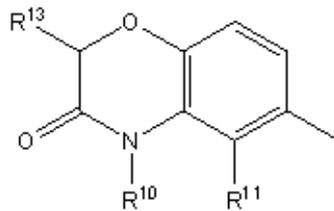
Los ejemplos preferidos de un grupo de la fórmula (K) incluyen un grupo de la fórmula



15



o

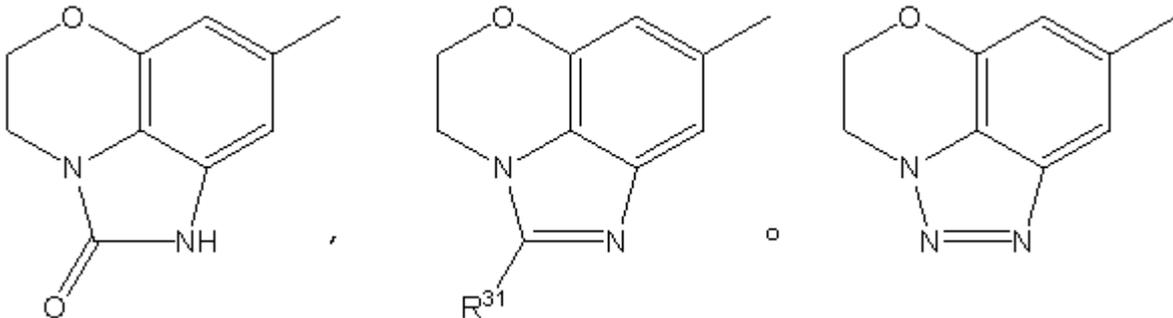


5

donde  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son como se definen con anterioridad.

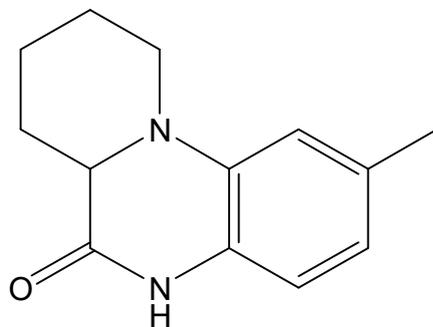
Cuando  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo u oxo, los ejemplos preferidos de un grupo de la fórmula (K) incluyen un grupo de la fórmula

10

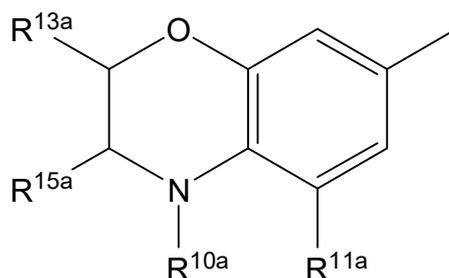


donde  $R^{31}$  es un átomo de hidrógeno o alquilo.

15 Cuando  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros, los ejemplos preferidos de un grupo de la fórmula (K) incluyen un grupo de la fórmula



20 Más ejemplos preferidos de un grupo de la fórmula (K) incluyen un grupo de la fórmula



donde R<sup>10a</sup> es

- 5 (a) un átomo de hidrógeno o  
(b) alquilo, y

R<sup>11a</sup>, R<sup>13a</sup> y R<sup>15a</sup> son cada uno en forma independiente,

- 10 (a) un átomo de hidrógeno,  
(b) un átomo de halógeno,  
(c) ciano,  
(d) nitro,  
(e) amino,  
15 (f) alquilamino,  
(g) dialquilamino,  
(h) alquilo sustituido opcionalmente por hidroxilo, o  
(i) alqueno,

- 20 R<sup>10a</sup> y R<sup>11a</sup> se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo u oxo, con la condición de que R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>13a</sup> y R<sup>15a</sup> no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) son como se describen a continuación.

25 [Compuesto I-1]

Un compuesto de la fórmula (I) donde

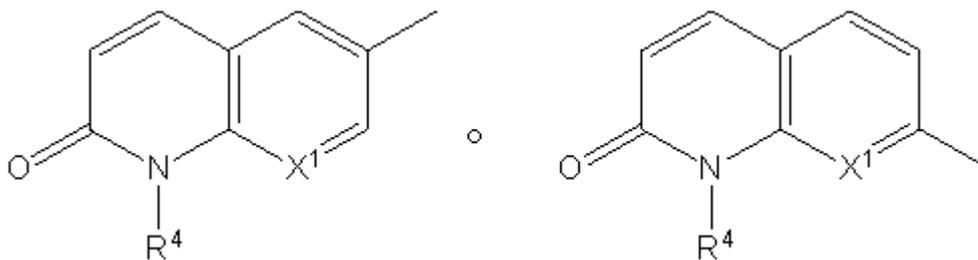
R es un átomo de hidrógeno;

R<sup>1</sup> es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

- 30 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ej., metilo), alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se unen opcionalmente para formar -O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- donde el átomo de oxígeno está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona; y

R<sup>3</sup> es un grupo heterocíclico condensado de la fórmula



35

donde

- 40 X<sup>1</sup> es C(R<sup>5</sup>) o N,  
R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, y  
R<sup>5</sup> es (a) un átomo de hidrógeno,

- 45 (b) un átomo de halógeno,  
(c) ciano,  
(d) nitro,  
(e) hidroxilo,  
(f) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno,  
(g) alqueno C<sub>2-6</sub>,

(h) arilo C<sub>6-14</sub>, o

(i) alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno,

5 cuando X<sup>1</sup> es C(R<sup>5</sup>), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se unen opcionalmente para formar -CH<sub>2</sub>-O-(C=O)- donde el carbonilo está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona, dicho grupo heterocíclico condensado está sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo y alquilo C<sub>1-6</sub>,

o una sal del mismo.

10

[Compuesto I-11]

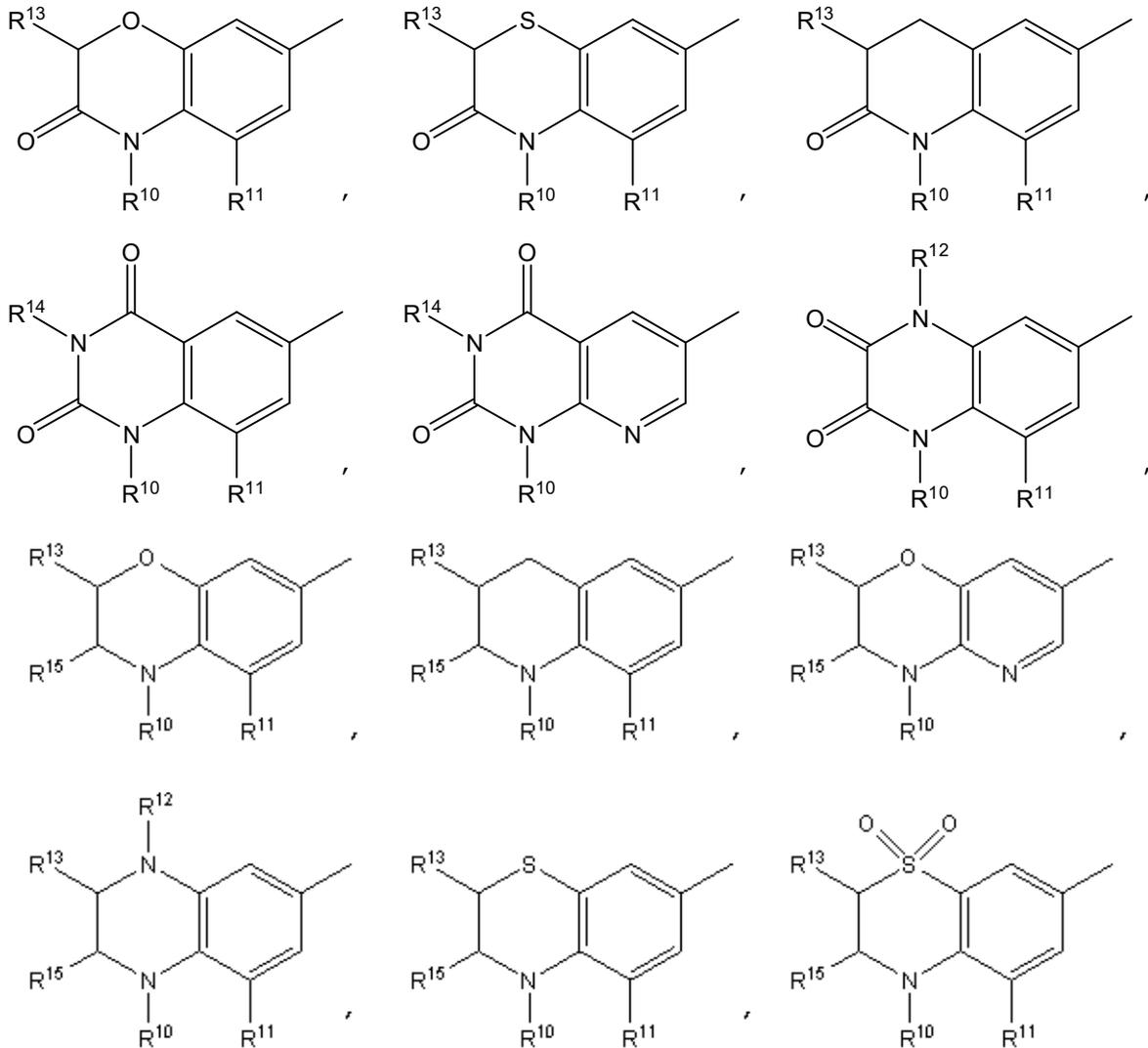
Un compuesto de la fórmula (I) donde

R es un átomo de hidrógeno;

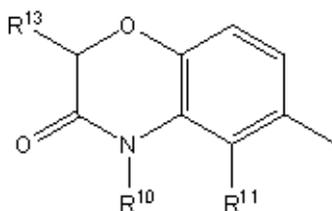
15 R<sup>1</sup> es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ej., metilo), alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R<sup>3</sup> es un grupo de la fórmula



o



donde

5  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{14}$  son cada uno en forma independiente,

- (a) un átomo de hidrógeno o
- (b) alquilo  $C_{1-6}$ , y

10  $R^{11}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{15}$  son cada uno en forma independiente,

- (a) un átomo de hidrógeno,
- (b) un átomo de halógeno,
- (c) ciano,
- (d) nitro,
- (e) amino,
- (f) alquilamino  $C_{1-6}$ ,
- (g) di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino,
- (h) alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente por hidroxilo, o
- (i) alqueno  $C_{2-6}$ , o

20  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se unen opcionalmente para formar  $-(C=O)-NH-$ ,  $-C(R^{31})=N-$  o  $-N=N-$  donde  $R^{31}$  es un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , y el átomo de nitrógeno está unido al anillo fenilo del anillo condensado, o  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se unen opcionalmente para formar  $-(CH_2)_4-$ ,

25 o una sal del mismo.

[Compuesto I-12]

30 Un compuesto de la fórmula (I) donde

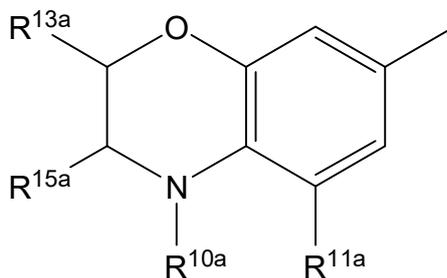
R es un átomo de hidrógeno;

$R^1$  es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

$R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  (por ej., metilo), alcoxi  $C_{1-6}$  (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

$R^3$  es un grupo de la fórmula

35



donde  $R^{10a}$  es

- 40
- (a) un átomo de hidrógeno o
  - (b) alquilo  $C_{1-6}$ , y

$R^{11a}$ ,  $R^{13a}$  y  $R^{15a}$  son cada uno en forma independiente,

- 45
- (a) un átomo de hidrógeno,
  - (b) un átomo de halógeno,
  - (c) ciano,
  - (d) nitro,
  - (e) amino,

- (f) alquilamino C<sub>1-6</sub>,
- (g) di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino,
- (h) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente por hidroxilo, o
- (i) alqueno C<sub>2-6</sub>, y

5 con la condición de que R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>13a</sup> y R<sup>15a</sup> no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

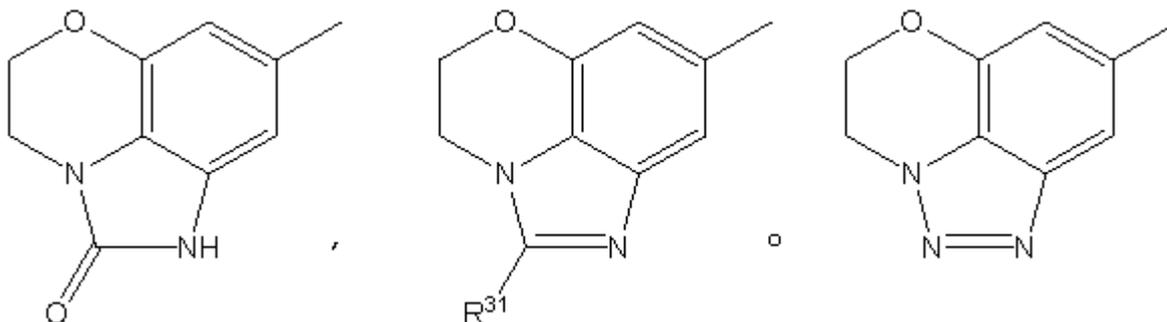
10 [Compuesto I-13]

Un compuesto de la fórmula (I) donde R es un átomo de hidrógeno;

R<sup>1</sup> es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

15 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ej., metilo), alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R<sup>3</sup> es un grupo de la fórmula

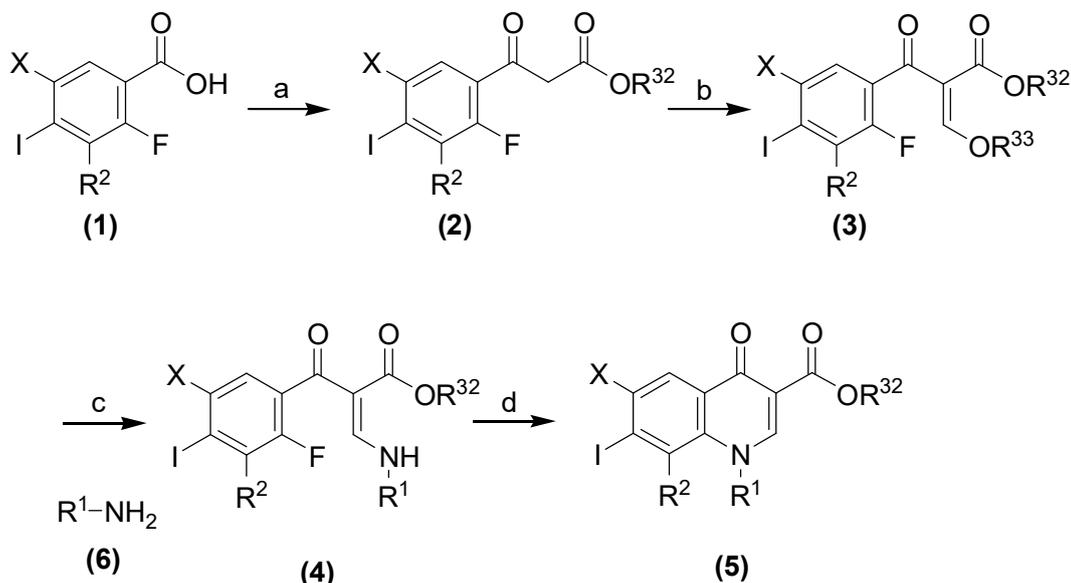


20 donde R<sup>31</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, o una sal del mismo.

Los ejemplos de sales del compuesto de la fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del compuesto de la fórmula (I) son sales convencionales no tóxicas e incluyen, por ejemplo, una sal con una base o una sal de adición de ácido, tal como una sal con una base inorgánica, por ejemplo, una sal de metal alcalino (por ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (por ej., sal de calcio, sal de magnesio, etc.), una sal de amonio; una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal de amina orgánica (por ej., sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilediamina, etc.); una sal de adición de un ácido inorgánico (por ej., clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, etc.); una sal de adición de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico (por ej., formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, citrato, fumarato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, etc.); y una sal con un aminoácido básico o ácido (por ej., arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.).

35 El compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, por medio de un método de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción.

## Esquema de Reacción I



5 donde X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen con anterioridad, R<sup>32</sup> es alquilo y R<sup>33</sup> es alquilo.

Paso a

10 El compuesto (1) se puede convertir en haluro de ácido haciendo reaccionar el compuesto (1) con un agente de halogenación en presencia o ausencia de un disolvente. El disolvente incluye hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano y dietil éter; N,N-dimetilformamida (DMF); dimetil sulfóxido (DMSO); y similares. El agente de halogenación puede ser cualquier agente de halogenación convencional que pueda convertir el hidroxilo de un grupo carboxi en un átomo de halógeno, e incluye, por ejemplo, cloruro de tionilo, oxiclorigenato de fósforo, oxibromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, y similares. Las cantidades del compuesto (1) y el agente de halogenación no están limitadas en particular, sino que, en caso de no utilizar disolvente, el agente de halogenación normalmente se utiliza con una gran cantidad en exceso, y en caso de utilizar un disolvente, el agente de halogenación normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, preferentemente 2 a 4 moles, por 1 mol del compuesto (1). La temperatura de reacción y el período de tiempo de reacción no están limitados en particular, sino que la reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas.

25 El haluro de ácido obtenido se hace reaccionar con sal de magnesio de monoalquil éster de ácido malónico para dar el compuesto (2). La sal de magnesio del monoalquil éster de ácido malónico se puede preparar in situ a partir de la sal de potasio de monoalquil éster de ácido malónico, tal como etilmalonato de potasio en presencia de cloruro de magnesio y un compuesto básico, tal como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado. El disolvente utilizado en la reacción puede ser cualquier disolvente convencional a menos que presente algún efecto no deseable en la reacción, e incluye, por ejemplo, ésteres, tales como acetato de etilo; éteres, tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, monoglicima y diglicima; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos, tales como n-hexano, heptano, ciclohexano y ligroína; aminas, tales como piridina y N,N-dimetilanilina; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes polares apróticos, tales como DMF, DMSO y triamida hexametilfosfórica (HMPA); y una mezcla de estos disolventes. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 120 °C, durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas. La sal de potasio de monoalquil éster de ácido malónico normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, preferentemente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (1). El cloruro de magnesio y el compuesto básico normalmente se utilizan en una cantidad de al menos 1 mol, preferentemente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (1).

Paso b

45 El compuesto (3) se puede preparar por medio de la reacción del compuesto (2) con ortoformato de trialquilo, tal como ortoformato de trimetilo y ortoformato de trietilo en anhídrido acético. La reacción normalmente se lleva a

cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 150 °C, durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas. El ortoformiato de trialquilo normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, preferentemente 1 a 10 moles, por 1 mol del compuesto (2).

5

#### Paso c

El compuesto (4) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (3) con el compuesto (6).

10 La reacción entre el compuesto (3) y el compuesto (6) se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado. El disolvente empleado en la reacción puede ser cualquier disolvente convencional a menos que presente algún efecto no deseable en la reacción, e incluye, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol y propanol; éteres, tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima y diglima; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos, tales como n-hexano, heptano, ciclohexano y ligroína; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono; disolventes polares apróticos, tales como DMF, DMSO y HMPA; y similares. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 100 °C, durante aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 horas. El compuesto (6) normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, preferentemente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (3).

20

#### Paso d

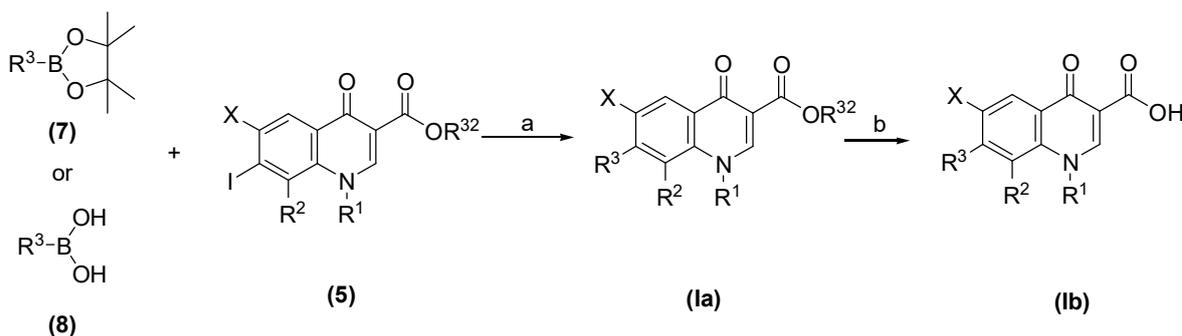
El compuesto (5) se puede preparar por medio de la ciclación del compuesto (4).

25

La ciclación del compuesto (4) se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia de un compuesto básico. El disolvente empleado en la reacción puede ser cualquier disolvente convencional a menos que presente algún efecto no deseable en la reacción, e incluye, por ejemplo, éteres, tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima y diglima; hidrocarburos alifáticos, tales como n-hexano, heptano y ligroína; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono; disolventes polares apróticos, tales como DMF, DMSO y HMPA; y similares. El compuesto básico empleado en la reacción incluye bases inorgánicas, tales como sodio metálico, potasio metálico, hidruro de sodio, amida de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, alcoholatos de metal, tales como metilato de sodio y etilato de sodio, bases orgánicas, tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), hidróxido de N-benciltrimetilamonio e hidróxido de tetrabutilamonio, y similares. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 150 °C, durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 horas. El compuesto básico normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, preferentemente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (4).

40

#### Esquema de Reacción II



45 donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>32</sup> son como se definen con anterioridad.

#### Paso a

50 El compuesto (1a) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (5) y el compuesto (7) o el compuesto (8) en un disolvente inerte o sin el uso de cualquier disolvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico, en presencia de un catalizador de paladio.

50

Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter y etilenglicol dimetil éter; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas, tales como acetona y metil etil

55

cetona; y disolventes polares apróticos, tales como DMF, DMSO, HMPA y acetonitrilo. Estos disolventes inertes se pueden utilizar por sí solos o en combinaciones de dos o más.

5 El catalizador de paladio que se utiliza en la reacción no está limitado en particular, sino que incluye, por ejemplo, catalizadores de paladio tetravalentes, tales como tetrahidrato de hexacloropadato de sodio (IV) y hexacloropadato de potasio (IV); catalizadores de paladio divalentes, tales como cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), acetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorotetramina paladio (II), dicloro(cicloocta-1,5-dieno)paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II), complejo de diclorometano (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); catalizadores de paladio cerovalentes, tales como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) complejo de cloroformo y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), etc. Estos catalizadores de paladio se utilizan por sí solos o en combinaciones de dos o más.

15 En la reacción, la cantidad del catalizador de paladio no está limitada en particular, sino que en forma típica está en el intervalo de 0,000001 a 20 moles en términos de paladio con relación a 1 mol del compuesto (5). La cantidad del catalizador de paladio preferentemente está en el intervalo de 0,0001 a 5 moles en términos de paladio con relación a 1 mol del compuesto (5).

20 Esta reacción procede en forma ventajosa en presencia de un ligando adecuado. Los ejemplos de ligandos del catalizador de paladio incluyen, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), tri-*o*-tolilfosfina, bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri-*t*-butilfosfina y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos). Estos ligandos se utilizan por sí solos o en combinaciones de dos o más.

25 La proporción del catalizador de paladio y el ligando no está limitada en particular. La cantidad del ligando es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 moles por 1 mol del catalizador de paladio, y preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 moles por 1 mol del catalizador de paladio.

30 Se pueden utilizar varias bases inorgánicas y orgánicas conocidas como compuestos básicos.

Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrógeno-carbonatos de metal alcalino, tales como hidrógeno-carbonato de litio, hidrógeno-carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de potasio; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; fosfatos, tales como fosfato de sodio y fosfato de potasio; amidas, tales como amida de sodio; e hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metal alcalino, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, *t*-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio y *t*-butóxido de potasio, y aminas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, *N*-etil-diisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, *N*-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

45 Tales compuestos básicos se pueden utilizar por sí solos o en combinaciones de dos o más. Los compuestos básicos más preferidos que se utilizan en la reacción incluyen carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio.

El compuesto básico normalmente se utiliza en una cantidad de 0,5 a 10 moles por 1 mol del compuesto (5), y preferentemente 0,5 a 6 moles por 1 mol del compuesto (5).

50 El compuesto (7) o el compuesto (8) normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto (5), y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por 1 mol del compuesto (5).

55 La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, bajo una atmósfera de gas inerte que incluye nitrógeno, argón, etc., o a presión aumentada.

La reacción procede normalmente desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 200 °C, y preferentemente desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 150 °C, y normalmente se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas. La reacción también se logra por medio del calentamiento a aproximadamente 100 °C a aproximadamente 200 °C durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 1 hora usando un reactor de microondas.

#### Paso b

65 El compuesto (Ib) se puede preparar por medio de hidrólisis del compuesto (Ia).



El n-butil-litio o la diisopropilamida de litio normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto (9), y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por 1 mol del compuesto (9).

5 La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 horas.

10 El compuesto (I) de la presente invención se puede convertir con facilidad en una sal del mismo por medio del tratamiento con un ácido o base aceptable para uso farmacéutico. El ácido incluye ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico y ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido metanosulfónico y ácido propiónico. La base incluye hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, y similares.

15 El compuesto obtenido de ese modo se puede aislar y purificar con facilidad por medio de métodos convencionales, tales como, por ejemplo, extracción con disolventes, método de dilución, recristalización, cromatografía de columna y cromatografía de capa fina preparativa.

20 El compuesto (I) muestra una actividad antimicrobiana excelente contra micoplasma, *Pseudomonas aeruginosa*, bacterias anaeróbicas, células resistentes contra varios antimicrobianos, bacterias aisladas clínicamente, y bacterias gram negativas y gram positivas, tales como *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus pyogenes* y por lo tanto es útil como un agente antimicrobiano para el tratamiento de enfermedades inducidas por estos microorganismos. El compuesto (I) también muestra una baja toxicidad y menos efectos secundarios y tiene como característica una buena absorbabilidad y una actividad sostenida.

25 Dado que el compuesto (I) muestra una actividad antimicrobiana excelente contra *Clostridium difficile*, es útil para la prevención o tratamiento de infecciones intestinales que incluyen diarrea asociada a antibióticos (AAD), tales como diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD).

30 Los compuestos de la presente invención normalmente se utilizan en la forma de una preparación farmacéutica normal. La preparación farmacéutica se puede preparar en una mezcla con diluyentes o portadores aceptables para uso farmacéutico convencionales, tales como agentes de relleno, agentes de carga, agentes aglutinantes, agentes humectantes, desintegradores, tensioactivos y agentes lubricantes. La preparación farmacéutica incluye varias preparaciones adecuadas para el tratamiento de las enfermedades, por ejemplo, comprimidos, pastillas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones, tales como soluciones y suspensiones, y similares. En la preparación de comprimidos, se puede utilizar cualquier portador convencional, por ejemplo, excipientes, tales como lactosa, azúcar blanco, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidones, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y silicato, agentes aglutinantes, tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetil celulosa, goma laca, metil celulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona, desintegradores, tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, laminarina en polvo, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietilén sorbitano, lauril sulfato de sodio, monoglicérido esteárico, almidones y lactosa, inhibidores de desintegración, tales como azúcar blanco, estearina, manteca de cacao y aceites hidrogenados, promotores de absorción, tales como sales de amonio cuaternarias, lauril sulfato de sodio, agentes humectantes, tales como glicerina y almidones, adsorbentes, tales como almidones, lactosa, caolín, bentonita y silicatos coloidales, lubricantes, tales como talco purificado, estearatos, polvo de ácido bórico y polietilenglicol, y similares. Los comprimidos también se pueden recubrir con agentes de recubrimiento convencionales, por ejemplo, pueden estar en la forma de un comprimido recubierto con azúcar, un comprimido recubierto con gelatina, un comprimido con recubrimiento entérico, un comprimido recubierto con película, o un comprimido con doble o múltiples capas. En la preparación de pastillas, se pueden utilizar portadores convencionales, que incluyen excipientes, tales como glucosa, lactosa, almidones, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín y talco, agentes aglutinantes, tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol, desintegradores, tales como laminarina y agar, y similares. En la preparación de supositorios, se pueden utilizar portadores convencionales, tales como, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintetizados. En la preparación de inyecciones, las soluciones, emulsiones o suspensiones de los compuestos están esterilizadas y preferentemente se vuelven isotónicos con el líquido corporal. Estas soluciones, emulsiones y suspensiones se preparan por medio de la mezcla del compuesto activo con un diluyente convencional, tales como agua, solución acuosa de ácido láctico, alcohol etílico, propilén glicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol polioxi-estearílico, o ésteres de ácido graso de polioxietilén sorbitano. Las preparaciones también se pueden incorporar con cloruro de sodio, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para volverlas isotónicas con el líquido corporal. Las preparaciones también se pueden incorporar con solubilizantes convencionales, agentes de tamponamiento, agentes anestésicos, y además, con agentes colorantes, conservantes, perfumes, saborizantes, agentes endulzantes, y otros medicamentos. Las preparaciones en la forma de una pasta, crema o gel se pueden preparar por el uso de diluyentes, tales como vaselina blanca, parafina, glicerina, derivados de celulosa, polioxietilenglicol, silicona, bentonita, o similares. Cuando el compuesto del ingrediente activo se precipita en la inyección, se puede agregar un ácido, tal como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido propiónico, ácido clorhídrico, ácido succínico o ácido láctico a la inyección de acuerdo con lo requerido para conservar la inyección en una solución estable.

65

El compuesto (I) puede estar contenido en cualquier cantidad en las preparaciones, y normalmente está contenido en una cantidad de 1 a 70 % en peso con base en el peso total de las preparaciones.

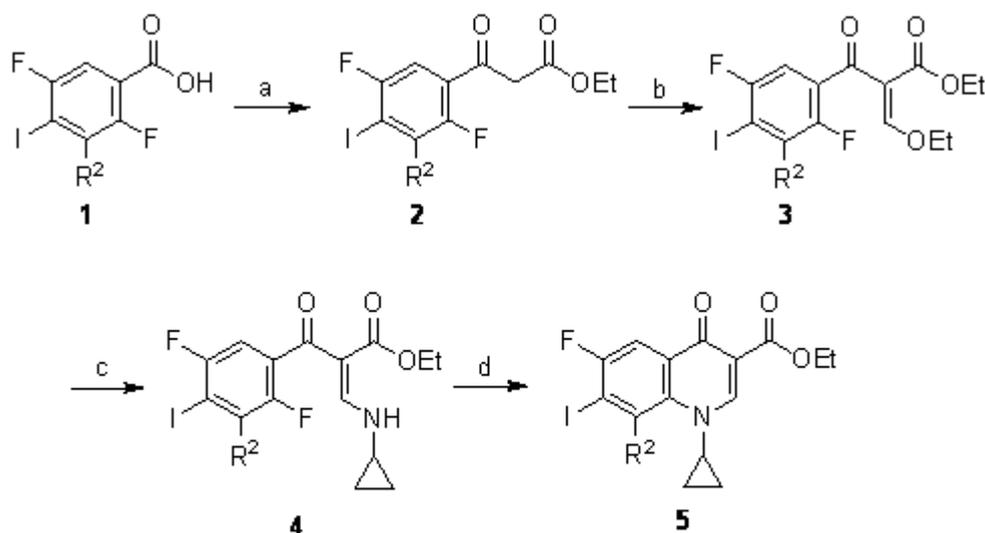
5 Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por medio de cualquier método. Los métodos adecuados para la administración se pueden seleccionar de acuerdo con la forma de preparación, edad y sexo de los pacientes, severidad de las enfermedades, y similares. Por ejemplo, los comprimidos, pastillas, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. En caso de inyección, se administra por vía intravenosa por sí sola o junto con un líquido auxiliar, tal como glucosa o solución de aminoácidos. Las inyecciones también se pueden administrar por vía intramuscular, intercutánea, subcutánea, o intraperitoneal. 10 Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

La dosificación de las preparaciones farmacéuticas de la presente invención puede variar de acuerdo con los métodos de administración, edad y sexo de los pacientes, severidad de las enfermedades, y similares, normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, con mayor preferencia normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg, del compuesto (I) por 1 kg de peso corporal del paciente por día. La preparación normalmente se administra por medio de la división en 2 a 4 veces por día. 15

La presente invención está ilustrada por medio de los siguientes Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Preparación. Se debe comprender que la presente invención no está limitada a estos Ejemplos, Ejemplos Experimentales o Ejemplos de Preparación y que se pueden llevar a cabo varios cambios y modificaciones sin alejarse del alcance y espíritu de la presente invención. 20

### Ejemplos

25 Esquema General I. Síntesis de intermedios



Reactivos y condiciones de reacción: a.  $\text{KO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; b.  $\text{HC}(\text{EtO})_3$ ,  $150^\circ\text{C}$ ; c. Ciclopropilamina; d.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $100^\circ\text{C}$

30 En este trabajo, se empleó el acoplamiento Suzuki como la reacción clave para construir los productos finales. Para el acoplamiento, los intermedios yodados correspondientes podrían prepararse a través de métodos muy conocidos que se utilizan ampliamente en la síntesis de quinolonas con anterioridad (Esquema General I).

Ejemplo 1: Síntesis de Intermedio 5a ( $\text{R}^2 = \text{Me}$ )

35 1.1 Compuesto 2: Una mezcla del compuesto 1 (2 g, 6,71 mmol) y cloruro de tionilo (9,8 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, y después se concentró para dar cloruro de ácido. Se añadió EtOAc seco (10 ml) al residuo y después se concentró la mezcla.

40 Se agitó una mezcla de etilmalonato de potasio (1,6 g, 9,40 mmol) y  $\text{MgCl}_2$  (1,91 g, 20,13 mmol) en EtOAc seco durante 30 minutos por debajo de  $50^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,83 ml, 20,13 mmol) a la mezcla por debajo de  $50^\circ\text{C}$ . Después, se calentó a reflujo la mezcla durante 1 h. Se añadió una solución del cloruro de ácido en EtOAc seco (10 ml) gota a gota a la mezcla a  $50\text{-}70^\circ\text{C}$  y después se calentó a reflujo la mezcla durante 1,5 h. Se añadieron agua (30 ml) y  $\text{HCl}$  5 N (30 ml) a la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo. La solución de EtOAc se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el compuesto 2 como un aceite amarillo, que se utilizó en el paso

siguiente sin purificación.

1.2. Compuesto 3: Se calentó una mezcla del compuesto 2 (11 g, 29,88 mmol), ortoformiato de trietilo (7,47 ml, 44,82 mmol) y anhídrido acético (6,77 ml, 71,72 mmol) a 150 °C durante 1 h, y después se concentró para dar el compuesto 3, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

1.3. Compuesto 4: Se añadieron EtOH (50 ml) y ciclopropilamina (2,48 ml, 35,86 mmol) al compuesto 3 (obtenido con anterioridad). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró para dar el compuesto 4, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

1.4. Intermedio 5a: Se disolvió el compuesto 4 (obtenido con anterioridad) en DMSO seco (100 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,52 g, 119,53 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Cuando la TLC (EtOAc/dipropil éter=1/1) indicó que la reacción estaba completa, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un sólido amarillo que se recrystalizó a partir de EtOAc. El intermedio 5a se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento general del 75 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,29 – 4,14 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,87 – 0,76 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el Esquema General I.

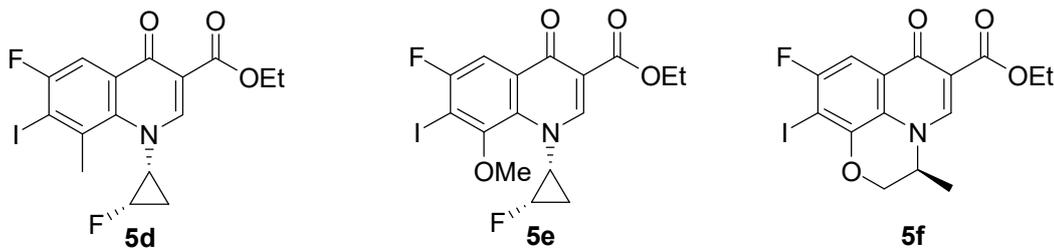
Ejemplo 2: Intermedio 5b (R<sup>2</sup> = OMe): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 14,0, 6,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,97 (m, 2H).

Ejemplo 3: Intermedio 5c (R<sup>2</sup> = Cl): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,23 (m, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,21 – 1,08 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 2H), 0,99 – 0,92 (m, 2H).

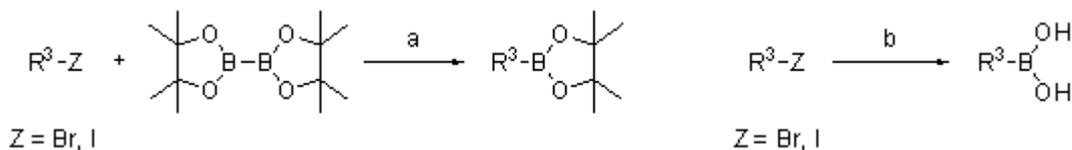
Ejemplo 4: Intermedio 5d: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 – 8,51 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,98 – 4,73 (dddd, J = 62,9, 6,3, 4,9, 3,4 Hz, 1H), 4,44 – 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 – 3,83 (dt, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 2,95 – 2,88 (s, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 – 1,18 (m, 1H).

Ejemplo 5: Intermedio 5e: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 – 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 – 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,90 – 4,65 (dddd, J = 62,7, 6,0, 5,1, 3,3 Hz, 1H), 4,37 – 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 – 3,76 (s, 3H), 3,75 – 3,69 (dt, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 1,46 – 1,30 (m, 4H).

Ejemplo 6: Intermedio 5f: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 4,79 (q, J = 6,65 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 1,82, 11,36 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 2,20, 11,36 Hz, 1H), 4,23 (cd, J = 2,95, 7,09 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,65 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,09 Hz, 3H).



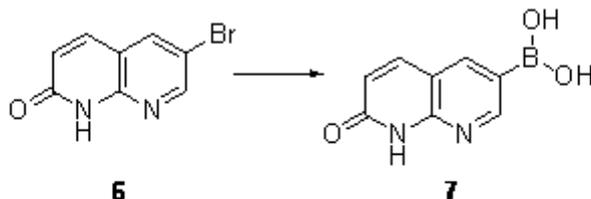
Esquema General II. Preparación de boronato y ácido borónico



Reactivos y condiciones de reacción: a. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5% mol), KOAc, dioxano, 80° C; b. nBuLi (or LDA), B(OiPr)<sub>3</sub>, THF

El Esquema General II esbozó la preparación de los ácidos borónicos y boronatos requeridos. Éstos se pueden preparar con facilidad a través de métodos generales.

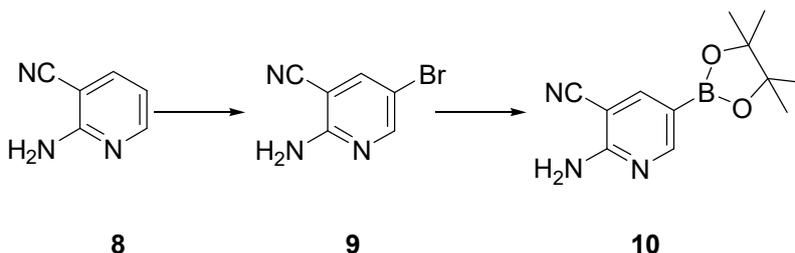
## Ejemplo 7 Síntesis de ácido borónico 7



Reactivos y condiciones de reacción: a. 1) NaH, THF, r.t.; 2) nBuLi, B(OiPr)<sub>3</sub>, -70 °C a 0 °C

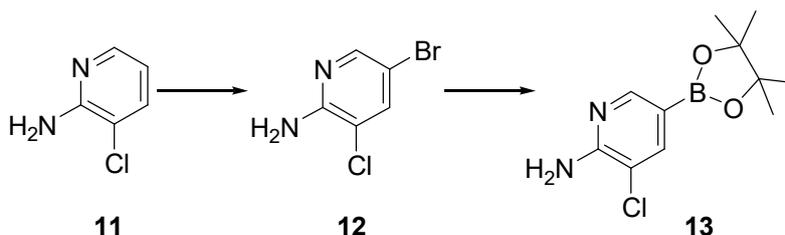
- 5 7.1 Ácido borónico 7: Se añadió hidruro de sodio (2 g, 66,66 mmol, 80 % de dispersión) a una solución del compuesto 6 (10 g, 44,44 mmol) en tetrahidrofurano seco (350 ml) a 0 °C. Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se enfrió por debajo de -60 °C en un baño de hielo seco/acetona, y se añadió n-butil litio (70 ml, 112 mmol, 1,6 M en hexano) durante 30 minutos. La mezcla se mantuvo en agitación durante otros 30 minutos, después se añadió borato de triisopropilo (40 ml, 177 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y después se calentó a 0 °C lentamente en un baño de hielo. Se añadió HCl (5 N) a la mezcla para ajustar el pH = 3-4, y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se añadió NaOH ac. a la mezcla para ajustar el pH = 10. Después de la filtración, se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/THF (4/1; 2 x 120 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se ajustó a un pH = 5-6 con HCl. El precipitado formado de ese modo se recolectó por medio de filtración y se secó para dar ácido borónico 7 (3,5 g, 41 %) como un sólido blanco.

## Ejemplo 8 Síntesis de boronato 10



- 20 8.1 Compuesto 9: Se disolvió 2-aminonicotinonitrilo 8 (100 g, 0,839 mol) en HOAc (800 ml). Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (88,97 g, 0,839 mol) a la solución. Después, se añadió Br<sub>2</sub> (46,4 ml, 0,923 mol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió agua (600 ml) a la mezcla. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C. El precipitado formado de ese modo se recolectó por medio de filtración y se secó para dar el compuesto 9 (207 g, 96 %).
- 25 8.2 Boronato 10: Se cargaron el compuesto 9 (50 g, 0,224 mol), bis(pinacolato)diboro (85,6 g, 0,337 mol), KOAc (44,1 g, 0,449 mol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,77 g, 3,4 mmol) en un matraz. Se añadió dioxano (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en Ar. Cuando la CL-EM indicó que la reacción estaba completa, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de diatomita, se concentró, se diluyó con una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción de 3/1 (1000 ml), se filtró a través de gel de sílice (300-400 mesh), se concentró, se cristalizó y se secó para dar boronato 10 (32 g, 66 %) como un sólido blanco.

## Ejemplo 9 Síntesis de boronato 13



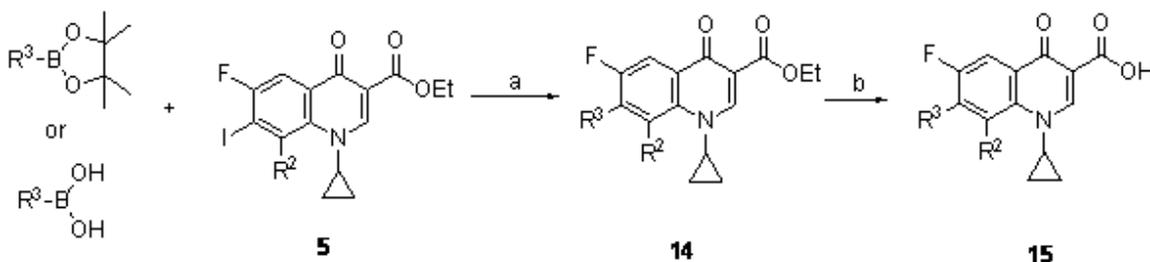
- 35 9.1 Compuesto 12: Se disolvió 3-cloropiridin-2-amina (100 g, 0,778 mol) en ácido acético (1200 ml). Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (82,4 g, 0,778 mol) a la solución. Después, se añadió Br<sub>2</sub> (39,1 ml, 0,856 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (800 ml) a

40

la mezcla. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C. El sólido resultante se recolectó por medio de filtración y se secó para dar el compuesto 12 (147 g, 91 %) como un sólido blanco.

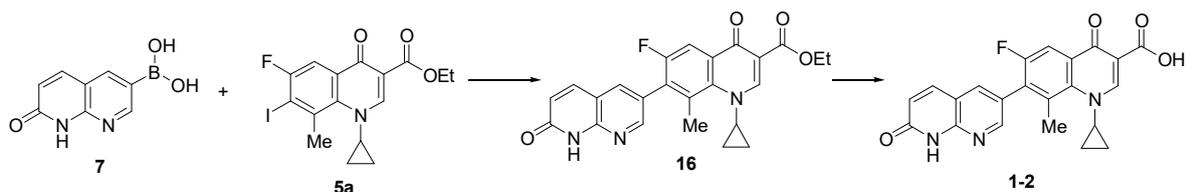
9.2 Boronato 13: Se cargaron el Compuesto 12 (4 g, 17,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,79 g, 18,8 mmol), KOAc (3,37 g, 34,2 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,210 g, 0,25 mmol) en un matraz. Se añadió dioxano (80 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h en Ar. Cuando la CL-EM indicó que la reacción estaba completa, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de diatomita, se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y hexano (3/1, 100 ml), se filtró a través de un gel de sílice (300-400 mesh), se concentró, y se cristalizó por medio de n-hexano para dar boronato 13 (3,4 g, 78 %) como un sólido blanco.

### 10 Esquema General III



Reactivos y condiciones de reacción: a. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5% mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano, 80°C; b. NaOH, EtOH

### 15 Ejemplo 10 Síntesis del compuesto 1-2

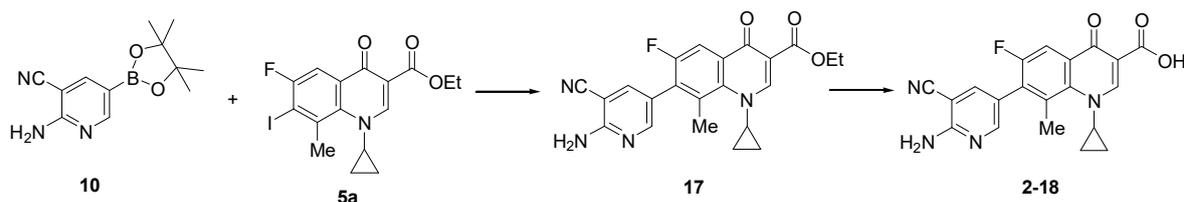


10.1 Compuesto 16: Se cargaron el intermedio 5a (30 g, 65 mmol), ácido borónico 7 (17 g, 71,6 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27, 195 mmol) en un matraz. Se añadieron dioxano (600 ml) y agua (60 ml). La solución se desoxigenó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,8 g, 3,24 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C hasta el día siguiente. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se disolvió en agua, se filtró, se trituró con EtOH, se filtró y se secó para dar el compuesto 16 (16 g, 57 %) como un sólido blancuzco. El compuesto obtenido era lo suficientemente puro para el uso.

El filtrado orgánico se concentró. Se añadieron agua, diclorometano y EtOAc al residuo. El precipitado formado de ese modo se recolectó por medio de filtración y se disolvió en HCl (5 N). Después de la filtración para eliminar el residuo de Pd, el filtrado se basificó con NaOH ac. (pH = 7-8). El precipitado se recolectó por medio de filtración y se secó para dar el compuesto 16 (3 g, 11 %) como un sólido blancuzco.

10.2 Compuesto 1-2: Se suspendió el compuesto 16 (33 g, 76,1 mmol) en EtOH (300 ml). Se añadió NaOH ac. (4 N, 100 ml) a la suspensión, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se evaporaron 200 ml de EtOH a presión reducida. Se añadió HCl (5 N) al residuo para ajustar el pH = 4. El precipitado resultante se filtró, se trituró con EtOH, se filtró y se secó para dar el compuesto 1-2 (30 g, 97 %) como un sólido blancuzco. p.f. > 300 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 6,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,12 – 1,03 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 176,92, 165,25, 162,85, 158,16, 155,72, 152,71, 150,92, 149,62, 139,29, 138,79, 137,62, 133,70, 133,52, 131,80, 127,47, 127,38, 123,75, 123,42, 113,89, 108,05, 107,81, 107,29, 41,29, 20,64, 20,62, 10,62. HPCL-EM m/z 406 (MH<sup>+</sup>). Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,18, H, 3,98, N, 10,37. Encontrado: C, 63,50, H, 4,00, N, 9,91.

## Ejemplo 11 (Referencia) Síntesis del compuesto 2-18

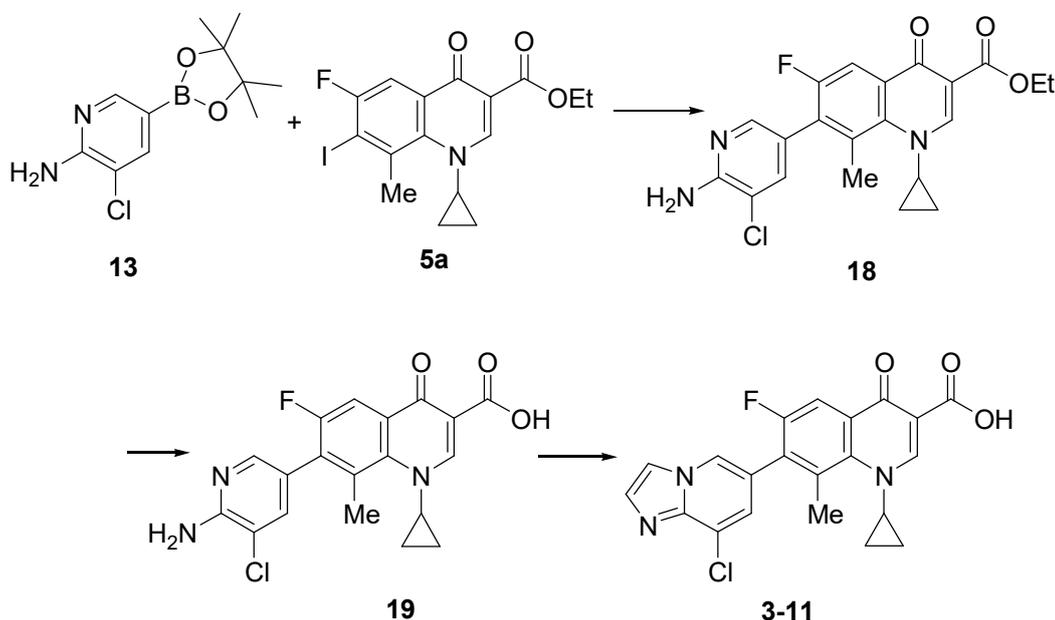


5 11.1 Compuesto 17: Se cargaron el boronato 10 (14 g, 56,1 mmol), el intermedio 5a (20 g, 46,7 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,22 g, 46,7 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,98 g, 1,2 mmol) en un matraz. Se añadieron dioxano (500 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a 110 °C hasta el día siguiente en Ar. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con dioxano y acetato de etilo. El sólido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> caliente (1200 ml), y la solución se filtró a través de diatomita. La operación se repitió dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Se añadió acetato de etilo (200 ml) al residuo. El sólido se recolectó por medio de filtración, se lavó con acetato de etilo (60 ml) y se secó para dar el compuesto 17 (17,6 g, 90 %) como un sólido blanco.

10 11.2 Compuesto 2-18: Se disolvió el compuesto 17 (43 g, 0,101 mol) en THF y EtOH (1/1, 500 ml). Se añadió NaOH (60 ml, 4 N) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió HCl (63 ml, 4 N) para acidificar la mezcla (pH = 3-4). El sólido se recolectó por medio de filtración, se lavó con EtOH (100 ml) y se secó para dar el compuesto 2-18 (35,7 g, 99 %) como un sólido blanco. p.f. > 300 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,32 – 8,23 (m, 1H), 8,08 (d, J = 2,09 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,87 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,40 (tt, J = 3,74, 7,17 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,31 – 1,19 (m, 2H), 1,10 – 0,99 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 176,95, 176,92, 165,32, 159,60, 158,29, 155,86, 154,07, 152,67, 143,59, 139,32, 133,39, 133,22, 131,73, 127,13, 127,05, 116,93, 116,52, 107,96, 107,71, 107,27, 89,15, 41,32, 20,64, 20,62, 10,65. HPCL-EM *m/z* 379 (MH<sup>+</sup>). Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 63,49, H, 4,00, N, 14,81. Encontrado: C, 62,04, H, 4,20, N, 13,97.

## Ejemplo 12 (Referencia) Síntesis del compuesto 3-11

25



30 12.1 Compuesto 18: Se cargaron el boronato 13 (20 g, 75,4 mmol), el intermedio 5a (24,1 g, 58,03 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26,5 g, 81,2 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,42 g, 1,7 mmol) en un matraz. Se añadieron dioxano (400 ml) y agua (4 ml). La mezcla se agitó a 100 °C hasta el día siguiente en Ar. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con dioxano y acetato de etilo. El sólido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> caliente (1200 ml), y la solución se filtró a través de diatomita. La operación se repitió dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Se añadió acetato de etilo (200 ml) al residuo. El sólido se recolectó por medio de filtración, se lavó con acetato de etilo (60 ml) y se secó para dar el compuesto 18 (21 g, 85 %) como un sólido blanco.

35 12.2 Compuesto 19: Se disolvió el compuesto 18 (39 g, 91,91 mmol) en THF y EtOH (1/1, 600 ml). Se añadió NaOH (4 N, 60 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió HCl (4 N, 62 ml) para acidificar la solución (pH = 3-4). El sólido se recolectó por medio de filtración, se lavó con EtOH (100 ml)

y se secó para dar el compuesto 19 (34 g, 98 %) como un sólido blanco.

12.3 Compuesto 3-11: Se añadió cloroacetaldehído (40 % en agua, 80 ml) a una solución del compuesto 19 (34 g, 91,9 mmol) en EtOH (600 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Cuando la CL-EM indicó que la reacción estaba completa, la mezcla se enfrió a 5 °C y se filtró. El sólido se secó para dar el compuesto 3-11 (21 g). El líquido madre se basificó (pH=7-8) con NaOH ac. El precipitado se recolectó por medio de filtración, se lavó con EtOH y se secó para dar el compuesto 3-11 (11,5 g) como un sólido blanco. En total, se obtuvieron 32,5 g del compuesto 3-11 en un rendimiento de 93 %. p.f.: 307 – 311 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 14,53 (s, 1H), 8,98 – 8,84 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 1,16 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,83 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 0,89 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,43 (tt, *J* = 3,70, 7,10 Hz, 1H), 3,50 – 3,36 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,80 Hz, 2H), 1,07 (d, *J* = 18,24 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 176,91, 176,88, 165,23, 158,22, 155,77, 152,84, 139,98, 139,17, 139,16, 132,44, 132,15, 131,98, 131,54, 127,86, 127,78, 127,38, 120,72, 118,97, 116,37, 108,15, 107,91, 107,37, 41,38, 20,54, 20,52, 10,72. HPCL-EM: *m/z* 412 (MH<sup>+</sup>). Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 61,25, H, 3,67, N, 10,20. Encontrado: C, 58,59, H, 3,86, N, 9,76.

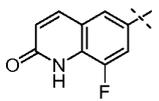
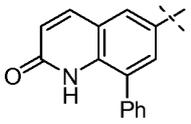
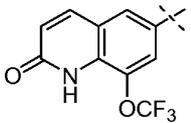
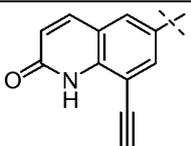
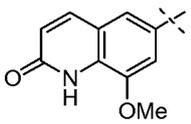
15 Los compuestos enumerados en las siguientes Tablas se sintetizaron de acuerdo con el Esquema General III.

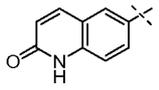
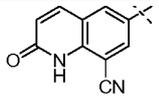
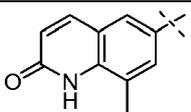
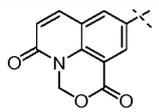
Tabla 1

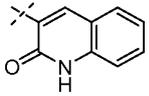
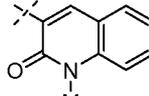
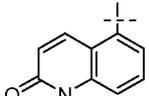
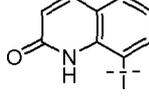
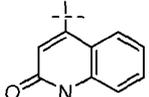
Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
1-1		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, <i>J</i> = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,19 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 4H).	422	98 %
1-2		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 6,67 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,27 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,12 -1,03 (m, 2H).	406	98 %
1-3		OMe		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,49 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,77 - 6,54 (m, 1H), 5,24 - 4,97 (m, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,89-1,59 (m, 2H).	440	98 %

Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
1-4		Me		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,50 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 6,74 - 6,61 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 64,3, 3,1 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,84-1,50 (m, 2H).	424	98 %
1-5		Cl	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,22 (s, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,51 - 4,34 (m, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 2H), 1,17 - 1,05 (m, 2H).	426	98 %
1-7		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,30 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	439	98 %
1-8		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,29 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,15 - 0,94 (m, 2H).	423	98 %
1-9		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,15 - 8,03 (m, 1H), 8,00 - 7,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,93 - 7,80 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 6,79 - 6,51 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 3,51 - 3,38 (s, 3H), 1,31 - 1,09 (m, 4H).	455	93 %

ES 2 660 973 T3

Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
1-10		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,69 - 14,59 (s, 1H), 12,08 - 11,94 (s, 1H), 8,90 - 8,74 (s, 1H), 8,13 - 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,71 - 6,62 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,17 (ddd, J = 11,2, 7,5, 4,7 Hz, 1H), 3,47 - 3,39 (s, 3H), 1,22 - 1,11 (m, 4H).	439	95 %
1-11		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 4H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,65 - 4,23 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	481	98 %
1-12		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,70 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,07 (d, J = 12,5 Hz, 2H).	489	98 %
1-13		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	429	90 %
1-14		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,05 - 7,87 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 7,0, 3,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	435	90 %

Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
1-15		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,28 - 8,06 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	473	90 %
1-16		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	405	98 %
1-17		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,07 (m, 2H).	482; 484	96 %
1-18		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,16 (m, 3H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).	430	96 %
1-19		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,97 (t, J = 9,04 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,59 (d, J = 9,48 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 3,29, 6,75 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,45 Hz, 2H), 1,06 (s, 2H).	419	96 %
1-20		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,41 (m, 2H), 2,65 (s, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,10 (m, 2H).	461	90 %

Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
1-21		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,05 (s, 2H).	405	98 %
1-22		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,05 (s, 2H).	419	95 %
1-23		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,16 (m, 4H).	405	96 %
1-24		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,82 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20 - 7,94 (m, 2H), 7,86 (d, J = 30,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,47-0,92 (m, 4H).	405	90 %
1-25		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 12,12 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,28-1,04 (m, 4H).	405	90 %

Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
1-26		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,24 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	405	94 %
1-27		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,80 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,30 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,13 (s, 2H).	421	98 %
1-28		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	466	96 %
1-29		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,10 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,18 (m, 4H).	421	98 %
1-30		Cl	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,41 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,10 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).	425	96 %

Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
1-31		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 - 7,90 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 1H), 3,41 (s, 4H), 1,18 (m, 4H).	421	90 %
1-32		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,77 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,28 - 1,21 (m, 2H), 1,12 - 1,02 (m, 2H).	419	96 %
1-33		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,62 (s, 1H), 13,15 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,74 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,97 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,86 Hz, 1H), 4,42 (tt, J = 3,74, 7,15 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,25 (c, J = 6,85 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	431	96 %
1-34		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,86 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,44 (tt, J = 3,64, 7,02 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,83 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	420	95 %
1-35		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,75 - 14,55 (m, 1H), 9,83 - 9,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,89 - 8,73 (s, 1H), 7,96 - 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (s, 1H), 4,30 - 4,14 (tt, J = 7,3, 4,5 Hz, 1H), 3,52 - 3,39 (s, 3H), 3,11 - 2,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 - 2,56 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 2H), 1,21 - 1,12 (m, 4H).	457	99 %

Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
1-36		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 14,52 - 14,39 (s, 1H), 8,87 - 8,82 (s, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (s, 1H), 7,39 - 7,34 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,18 (s, 1H), 6,79 - 6,69 (dd, J = 17,3, 11,0 Hz, 1H), 5,70 - 5,62 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,54 - 5,44 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,45 - 3,36 (s, 3H), 3,03 - 2,95 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 2,68 - 2,59 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 2H), 1,26 - 1,21 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 2H), 1,11 - 1,03 (dt, J = 4,0, 1,9 Hz, 2H).	449	85 %
1-37		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,73 - 14,60 (s, 1H), 10,38 - 10,26 (s, 1H), 8,84 - 8,76 (s, 1H), 7,96 - 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (s, 1H), 4,29 - 4,18 (ddd, J = 11,3, 7,3, 4,4 Hz, 1H), 3,47 - 3,43 (s, 3H), 3,07 - 2,99 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,60 - 2,53 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 1,21 - 1,08 (d, J = 5,3 Hz, 4H).	441	85 %
1-38		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,39 - 4,16 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,54 (m, 5H), 1,16 (m, 4H).	436	99 %
1-39		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 15,13 - 14,27 (m, 1H), 10,76 - 10,64 (s, 5H), 8,98 - 8,88 (s, 1H), 8,19 - 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,32 (tt, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,69 - 2,64 (s, 3H), 2,62 - 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 1,09 - 1,03 (m, 2H).	408	90 %

Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
1-40		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,60 (s, 1H), 12,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9,75 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,54 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	406	96 %
1-42		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 15,01- 14,88 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,95 - 8,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,05 - 7,94 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,77 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,40 (m, 3H), 6,33 - 6,21 (s, 1H), 5,59 - 5,49 (s, 2H), 4,48 - 4,35 (s, 1H), 2,86 - 2,76 (s, 3H), 1,30 - 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,00 - 0,88 (s, 2H).	392	100 %
1-64				RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,96 (s, 1H), 12,35 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,53 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,70 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,45 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,68 Hz, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 4,46 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,71 Hz, 3H).	408	96 %

Tabla 2 (Referencia)

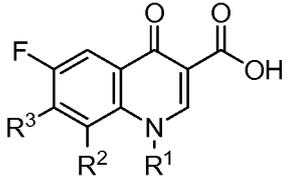
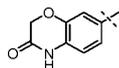
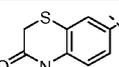
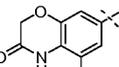
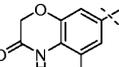
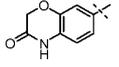
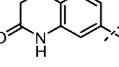
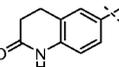
Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
2-18		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (t, J = 6,62 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,87 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,40 (tt, J = 3,75, 7,16 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,31 - 1,19 (m, 2H), 1,10 - 1,00 (m, 2H).	379	99 %
2-31		Me		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,21 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,40 (td, J = 3,75, 7,19 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,78 - 2,61 (m, 3H), 1,23 (c, J = 7,19 Hz, 2H), 1,16 - 0,97 (m, 2H).	406	99 %

Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
2-38		OMe		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,55 (s, 1H), 8,82 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 36,97 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,24 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,10 (ddd, J = 5,43, 8,45, 64,08 Hz, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 1H), 1,93 - 1,53 (m, 2H).	422	98 %
2-46		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,94 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,24 (d, J = 5,31 Hz, 2H), 1,03 (s, 2H).	354	99 %
2-49		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,96 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,24 (d, J = 22,01 Hz, 6H), 2,70 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,03 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 7,73 Hz, 2H).	383	98 %

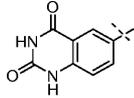
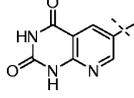
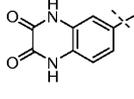
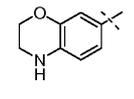
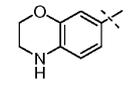
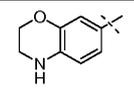
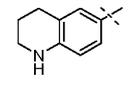
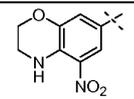
Tabla 3 (Referencia)

Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
3-11		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,42 (tt, J = 7,2, 3,8 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 20,2 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H).	412	99 %
3-21		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,60 (s, 1H), 9,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (tt, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 17,8 Hz, 3H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H).	413	98 %
3-30		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,58 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,20 (d, J = 5,4 Hz, 4H).	429	96 %

Tabla 5

						
Compuesto n.º	R <sup>3</sup> =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
5-1		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,13 - 6,90 (m, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,38 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (d, J = 5,80 Hz, 2H), 1,04 (s, 2H).	409	97 %
5-2		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,17 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,14 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	425	98 %
5-3		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,15 (s, 2H).	454	97 %
5-4		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (d, J = 5,26 Hz, 2H), 1,06 (s, 2H).	434	98 %
5-5		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,11 (d, J = 26,18 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 1,15 (s, 4H).	425	98 %
5-6		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,04 (s, 2H).	409	98 %
5-9		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,74 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,04 (s, 2H).	407	85 %

## ES 2 660 973 T3

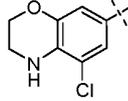
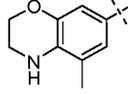
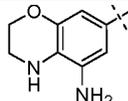
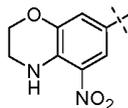
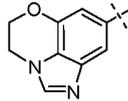
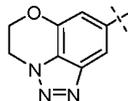
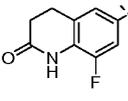
Compuesto n.º	R3 =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
5-10		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,49 (d, J = 87,04 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,08 (s, 3H).	422	98 %
5-11		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,65 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,61 (d, J = 29,62 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 5,11 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	423	99 %
5-12		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 12,44 - 11,74 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 7,53 - 7,03 (m, 3H), 4,39 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,20 (d, J = 26,27 Hz, 3H), 1,05 (s, 2H).	422	96 %
5-13		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,83 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,70 (s, 3H), 4,27 (d, J = 77,51 Hz, 4H), 2,60 (d, J = 25,07 Hz, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,02 (s, 2H).	395	98 %
5-14		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,18 Hz, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 6,70 (d, J = 7,26 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 22,26 Hz, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,50 (s, 7H).	411	96 %
5-15		8-N	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,55 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (d, J = 11,38 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,26 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 1,15 - 0,91 (m, 5H).	382	94 %
5-16		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,90 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 7,73 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,30 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	393	94 %
5-17		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,24 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	440	97 %

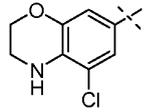
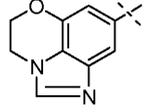
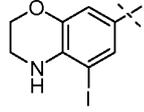
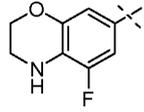
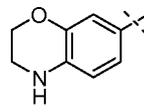
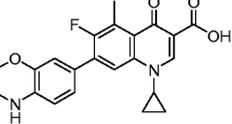
Compuesto n.º	R3 =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
5-18		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,23 (d, J = 5,42 Hz, 3H), 1,03 (s, 2H).	424	97 %
5-19		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 2,65 (d, J = 16,81 Hz, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,03 (s, 2H).	424	97 %
5-20		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,26 Hz, 1H), 7,85 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,40 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,30 (d, J = 5,75 Hz, 2H), 1,11 (s, 2H).	396	98 %
5-21		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 8,85 (d, J = 23,76 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 19,93 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,99 (d, J = 9,29 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,07 (d, J = 23,80 Hz, 2H).	420	95 %
5-22		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,24 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 10,63 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,00 (dd, J = 7,56, 15,22 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 14,05 Hz, 4H).	436	98 %
5-24		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,25 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,32-1,05 (m, 8H).	412	96 %
5-25		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,82 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,98 (t, J = 12,31 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,89 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,12 (s, 2H).	394	98 %
5-26		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,41 Hz, 3H), 4,29 (s, 1H), 1,23 (s, 4H).	410	98 %
5-27		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,17 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	411	98 %

## ES 2 660 973 T3

Compuesto n.º	R3 =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
5-28		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,74 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,57 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	443	98 %
5-29		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,65 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,16 (s, 2H), 1,00 (s, 2H).	436	98 %
5-30		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 14,51 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 4,51 Hz, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,96 (t, J = 4,53 Hz, 2H), 1,17 (d, J = 7,20 Hz, 4H).	452	99 %
5-31		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,62 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,23, 14,68 Hz, 3H), 4,43 (s, 1H), 4,23 (d, J = 10,57 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 10,42 Hz, 1H), 3,60 - 3,41 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (d, J = 5,98 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	425	99 %
5-33		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,76 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 6,59 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,27 (d, J = 11,94 Hz, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,18 (t, J = 8,54 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 5,48 Hz, 2H), 0,91 (s, 2H).	409	98 %
5-34		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,62 Hz, 1H), 6,54 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,03 (d, J = 10,38 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 8,97 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,07 (d, J = 5,70 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 4,88 Hz, 3H), 0,86 (s, 2H).	409	98 %
5-35		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 52,24 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,76 (d, J = 12,76 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,58 - 1,37 (m, 3H), 1,23 (d, J = 6,52 Hz, 2H), 1,06 (s, 2H).	462	98 %
5-36		Cl	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 10,92 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,04 (d, J = 22,18 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 10,90 Hz, 2H), 4,52 - 4,28 (m, 3H), 4,01 - 3,82 (m, 2H), 1,20 (t, J = 10,03 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 3,28 Hz, 2H).	456	97 %

Compuesto n.º	R3 =	R2 =	R1 =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
5-37		8-Me		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,85 (d, J = 3,12 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 5,48 Hz, 3H), 5,23 (d, J = 3,10 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (ddd, J = 8,97, 14,93, 17,91 Hz, 1H), 1,62-1,45 (m, 1H).	413	98 %
5-38		8-Me		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,44 (d, J = 137,56 Hz, 2H), 10,82 (d, J = 68,59 Hz, 1H), 8,85 (t, J = 9,38 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 10,51 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 40,40 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 4,54 Hz, 3H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,64 (m, 2H).	454	98 %
5-39		Cl	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,22 (d, J = 6,34 Hz, 2H), 1,11 (s, 2H).	416	98 %
5-40		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,68 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 4,64 Hz, 2H), 4,40 (dd, J = 3,32, 6,77 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,14 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	434	98 %
5-41		8-OMe		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,59 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 14,28 Hz, 2H), 5,08 (d, J = 64,31 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 1,80 (d, J = 26,47 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 7,14, 16,55 Hz, 1H).	470	98 %
5-42		8-OMe		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,34 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 5,18 - 4,96 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 1,84-1,58 (m, 2H).	429	98 %
5-43		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,75 - 14,70 (s, 1H), 8,80 - 8,76 (s, 1H), 7,89 - 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,86 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,73 (s, 1H), 6,16 - 6,10 (s, 1H), 4,27 - 4,15 (s, 3H), 3,47 - 3,41 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (c, J = 3,6 Hz, 2H), 1,20 - 1,09 (dd, J = 14,4, 5,5 Hz, 4H).	429	90 %

Compuesto n.º	R3 =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
5-44		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,77 - 14,65 (s, 1H), 8,80 - 8,76 (s, 1H), 7,89 - 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,19 - 6,10 (s, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 3H), 3,48-3,39 (s, 5H), 1,20-1,09 (ddd, J = 10,6, 5,5, 3,0 Hz, 4H).	445	100 %
5-45		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,80 - 8,74 (s, 1H), 7,88 - 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,81 - 6,71 (dd, J = 17,1, 2,1 Hz, 2H), 4,28 - 4,18 (tt, J = 7,2, 4,3 Hz, 1H), 4,18 - 4,12 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,44-3,35 (m, 5H), 2,16-2,10 (s, 3H), 1,20-1,08 (m, 4H).	425	100 %
5-46		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,79 - 8,75 (s, 1H), 7,87 - 7,81 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,55 - 6,49 (s, 1H), 6,43 - 6,39 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (s, 1H), 4,16 - 4,10 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,33-3,5 (s, 2H), 2,57 - 2,52 (s, 3H), 1,20 - 1,09 (m, 4H).	426	96 %
5-47		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,83 - 14,56 (s, 1H), 8,81 - 8,77 (s, 1H), 8,66 - 8,59 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (s, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 3H), 3,67 - 3,60 (c, J = 3,8 Hz, 2H), 3,52 - 3,44 (s, 3H), 1,20 - 1,12 (td, J = 6,5, 5,8, 2,7 Hz, 4H).	456	100 %
5-48		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 15,22 - 14,17 (m, 1H), 8,97 - 8,90 (s, 1H), 8,84 - 8,80 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51- 7,47 (s, 1H), 7,07 - 7,02 (s, 1H), 4,69 - 4,57 (s, 4H), 4,28 - 4,18 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 3,42 - 3,35 (s, 3H), 1,21 - 1,12 (d, J = 5,6 Hz, 4H).	436	100 %
5-49		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,70 - 14,66 (s, 1H), 8,84 - 8,80 (s, 1H), 7,97 - 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (s, 1H), 7,08 - 7,04 (s, 1H), 5,00 - 4,94 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,82 - 4,74 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,27 - 4,18 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 3,43 - 3,38 (s, 3H), 1,21 - 1,13 (d, J = 5,6 Hz, 4H).	437	85 %
5-50		OMe	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,21 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 1,31 - 0,94 (m, 4H).	429	90 %

Compuesto n.º	R3 =	R <sup>2</sup> =	R <sup>1</sup> =	RMN	EM (MH <sup>+</sup> )	HPLC
5-51		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,70 - 2,56 (m, 3H), 1,24 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 1,04 (s, 2H).	429	98 %
5-52		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,5 (a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,63 (s, 4H), 4,39 (mz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,24 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	420	98 %
5-53		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,04 (s, 2H).	521	97 %
5-54		Me	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).	413	97 %
5-55		Cl	Ciclopropilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,49 (m, 3H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,19 (t, J = 15,1 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	415	98 %
5-56				RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,00 Hz, 1H), 7,24 - 7,02 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 2H), 4,05 - 3,86 (m, 1H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 2,90 (d, J = 2,66 Hz, 3H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,28 - 1,17 (m, 2H).	395	98 %

## Ejemplo Experimental 1

Actividad Antibacteriana *In Vitro*

5 Todos los compuestos se disolvieron en dimetil sulfóxido (DMSO, Merck, pureza >99,9%) para lograr las concentraciones finales de 1 mg/ml deseadas.

10 Se determinaron las MIC (concentraciones inhibitorias mínimas) por medio de la técnica de microdilución en caldo con placas de microdilución de 96 pocillos. Los antimicrobianos se probaron por el uso de los siguientes intervalos de MIC: 0,008 a 8 µg/ml. Las placas se llenaron con 100 µl de un medio clostridial reforzado (Oxoid; Unipath Ltd., Basingstoke, Reino Unido) por pocillo que contiene las concentraciones de antibiótico finales. Las placas se descongelaron y se preincubaron durante 3 horas en una cámara anaeróbica (Thermal, EE. UU.) que contiene una atmósfera de N<sub>2</sub> al 80 %, CO<sub>2</sub> al 15 % y H<sub>2</sub> al 5 %. Los inóculos bacterianos se prepararon por medio de la

15 suspensión del crecimiento de cultivos de 48 horas en un medio clostridial reforzado. El inóculo final fue de aproximadamente 1,0 x 10<sup>5-6</sup> UFC/pocillo. Las placas se incubaron durante 48 horas a 37 °C en una cámara anaeróbica. La MIC se definió en la concentración de antibiótico más baja que inhibió el crecimiento visible. Se utilizaron ciprofloxacina, vancomicina y metronidazol como un control positivo. Los resultados se muestran en la

20 Tabla 10.

**Tabla 10: MIC de compuestos representativos contra *C. difficile* (µg/ml)**

Compuesto n.º	<i>C.difficile</i> ATCC43255	<i>C.difficile</i> ATCC700057	<i>C.difficile</i> ATCC70092	<i>C.difficile</i> IQCC23903
2-18*	0,016-0,063	0,016-0,063	≤0,008-0,063	0,032-0,063
2-46*	0,032-0,125	0,032-0,25	0,063-0,25	0,125-0,25
5-14	0,125-0,25	0,125-0,5	0,125-0,25	0,125-0,5
2-49*	0,063-0,25	0,063-0,25	0,063-0,5	0,063-0,25
3-11*	≤0,008-0,032	0,016-0,032	≤0,008-0,032	≤0,008-0,063
2-31*	≤0,008-0,032	0,016-0,032	0,016-0,032	0,016-0,063
1-2	0,032-0,125	0,032-0,125	0,032-0,125	0,063-0,25
3-21*	0,016-0,032	0,016-0,063	0,016-0,063	0,032-0,063
2-38*	0,016-0,032	0,016-0,032	0,032-0,063	0,016-0,032
3-30*	0,032-0,063	0,063-0,125	0,063-0,125	0,063-0,25
Ejemplos de referencia				

Ejemplo Experimental 2

5 Eficacia Antibacteriana *In Vivo*

Se evaluó la eficacia *in vivo* en un modelo de tratamiento de infección intestinal en hámsteres. Se adquirieron hámsteres sirios dorados machos de Charles River Laboratories (Kingston, NY, Estados Unidos) que tenían aproximadamente 6 semanas de edad, con pesos que oscilaban entre 80 y 100 g en el inicio del estudio. Los animales se albergaron en forma individual en cajas de tipo de zapatos de policarbonato filtrado equipadas con botellas de agua, y estaba disponible una Dieta Global Harlan Teklab 2016 *ad libitum* a través de dispensadores de alimento. Los hámsteres se pretrataron con clindamicina (1 mg/kg, p.o.) y vancomicina (50 mg/kg, p.o.), formulada en goma arábica, en el Día 0. En el Día 7, cada hámster se inoculó a través de alimentación oral por sonda con 0,5 ml de una suspensión de *C. difficile* ATCC 43255 (10<sup>5</sup> UFC/cuerpo, p.o.). Para preparar este inóculo, se cultivó *C. difficile* en agar GAM (Japón) durante 5 días a 37 °C, y las bacterias se cosecharon por medio de centrifugación, se enjuagaron dos veces con goma arábica, se volvieron a suspender en goma arábica y se determinó la densidad de bacterias exacta por el uso del método de recuento de placas por dilución. Se comenzó con la dosificación oral de los compuestos, pulverizados y formulados en goma arábica al día siguiente (Día 8). Los tratamientos se administraron una vez por día durante 5 días consecutivos en dosis especificadas (10, 2, y 0,4 mg/kg), con cinco hámsteres por grupo. Los controles incluyeron un grupo no infectado y un grupo infectado pero no tratado, y se utilizó vancomicina como un control positivo. Los hámsteres se observaron a diario para registrar los signos clínicos (duración, tiempo de inicio, tiempo de recuperación o muerte), y los animales en un estado letárgico, claramente en estado moribundo, fueron eutanizados. Se llevó a cabo una autopsia en los animales que se hallaron muertos o que se eutanizaron al final del estudio (37 días). Los resultados se muestran en la Fig. 1 y la Fig. 2.

Ejemplo de Preparación 1

Se prepara una preparación inyectable a partir de los siguientes componentes.

Componentes	Cantidad
Compuesto	1-2200 mg
Glucosa	250 mg
Agua destilada para inyección	c.s.p.
Total	5 ml

El compuesto 1-2 y glucosa se disuelven en agua destilada para inyección, y la solución se agrega a una ampolla de 5 ml, que se purga con gas nitrógeno y después se somete a esterilización a 121 °C durante 15 minutos para dar una preparación inyectable.

Ejemplo de Preparación 2

Se preparan comprimidos recubiertos con película a partir de los siguientes componentes.

Componentes	Cantidad
Compuesto 2-18	100 g
Avicel (marca registrada)	40 g
Almidón de Maíz	30 g
Estearato de magnesio	2 g

## ES 2 660 973 T3

Componentes	Cantidad
TC-5(marca registrada)	10 g
Polietilenglicol 6000	3 g
Aceite de Ricino	40 g
Etanol	40 g

- 5 Se mezclan y amasan el Compuesto 2-18, Avicel (marca registrada de celulosa microcristalina, fabricada por Asahi Kasei Corporation, Japón), almidón de maíz y estearato de magnesio, y la mezcla se comprime por el uso de una comprimidora convencional (R 10 mm) para recubrimiento con azúcar (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., Japón). Los comprimidos obtenidos de ese modo se recubren con un agente de recubrimiento con película que consiste en TC-5 (marca registrada de hidroxipropil metilcelulosa, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japón), polietilenglicol 6000, aceite de ricino y etanol para dar comprimidos recubiertos con película.

### 10 Ejemplo de Preparación 3

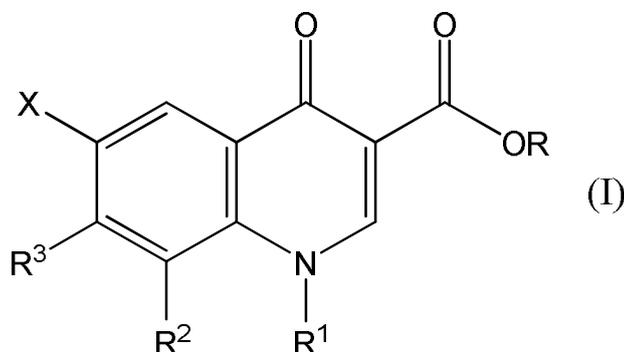
Se prepara un ungüento a partir de los siguientes componentes.

Componente	Cantidad
Compuesto 3-11	2 g
Lanolina purificada	5 g
Cera de abejas decolorada	5 g
Vaselina blanca	88 g
Total	100 g

- 15 La cera de abejas decolorada se vuelve líquida por medio de calentamiento, y a la misma se agregan el compuesto 3-11, lanolina purificada y vaselina blanca, y la mezcla se calienta hasta que se vuelve líquida. La mezcla se agita hasta que se solidifica para dar un ungüento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



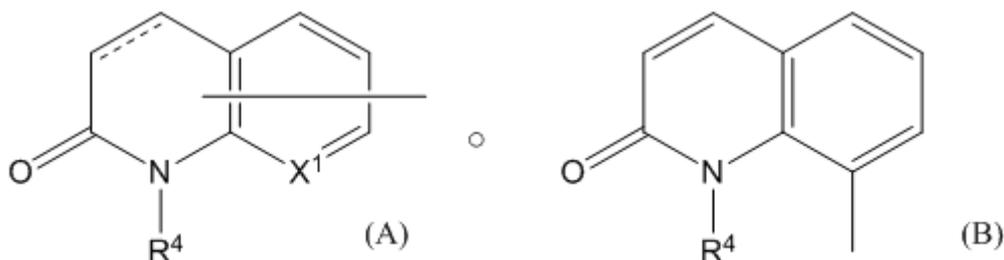
5

donde

- 10 X es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;  
 R es un átomo de hidrógeno o alquilo;  
 R<sup>1</sup> es (1) ciclopropilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno o (2) fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno;  
 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno; alquilo sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno e hidroxilo; alcoxi; haloalcoxi; un átomo de halógeno; ciano; ciclopropilo; nitro; amino; formilo; alquenilo o alquinilo; o  
 15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo;  
 R<sup>3</sup> es

20

(1) un grupo heterocíclico condensado de la fórmula



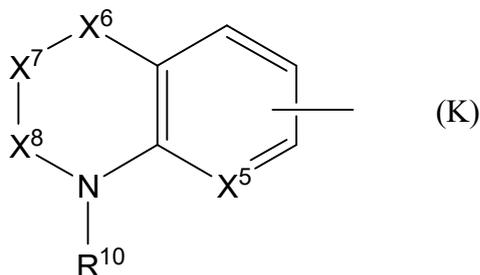
donde

- 25 representa un enlace simple o un enlace doble,  
 X<sup>1</sup> es C(R<sup>5</sup>) o N,  
 R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo, y  
 R<sup>5</sup> es (a) un átomo de hidrógeno,  
 30 (b) un átomo de halógeno,  
 (c) ciano,  
 (d) nitro,  
 (e) hidroxilo,  
 (f) alquilo sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno,  
 35 (g) alquenilo o alquinilo,  
 (h) arilo, o  
 (i) alcoxi sustituido opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno,

40

cuando X<sup>1</sup> es C(R<sup>5</sup>), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por oxo, dicho grupo heterocíclico condensado está sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo y alquilo,

(2) un grupo de la fórmula



5 donde

$X^5$  es  $C(R^{11})$  o  $N$ ,  
 $X^6$  es  $CH_2$ ,  $C(=O)$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $SO_2$  o  $N(R^{12})$ ,  
 $X^7$  es  $CH(R^{13})$ ,  $C(=O)$  o  $N(R^{14})$ ,  
 $X^8$  es  $CH(R^{15})$  o  $C(=O)$ ,  
 $R^{10}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{14}$  son cada uno en forma independiente,

- (a) un átomo de hidrógeno o  
 (b) alquilo, y

$R^{11}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{15}$  son cada uno en forma independiente,

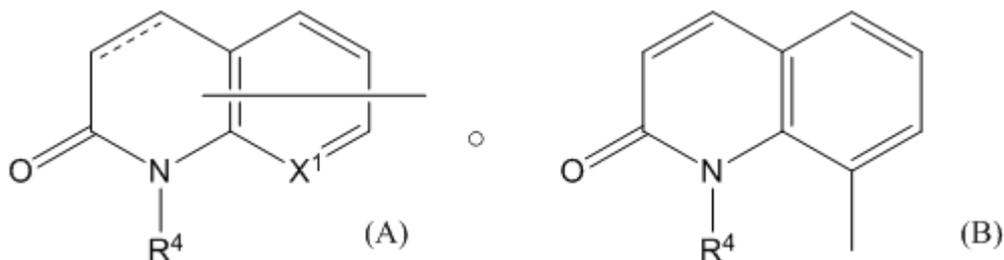
- (a) un átomo de hidrógeno,  
 (b) un átomo de halógeno,  
 (c) ciano,  
 (d) nitro,  
 (e) amino,  
 (f) alquilamino,  
 (g) dialquilamino,  
 (h) alquilo sustituido opcionalmente por hidroxilo, o  
 (i) alqueno,

cuando  $X^5$  es  $C(R^{11})$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo u oxo, y cuando  $X^6$  es  $N(R^{12})$  y  $X^7$  es  $CH(R^{13})$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 o 6 miembros, o

(3) isocromenilo,

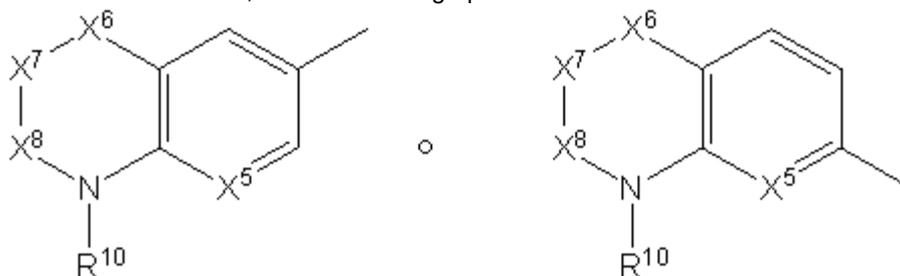
o una sal del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $R^3$  es un grupo heterocíclico condensado de la fórmula



40 donde -----,  $X^1$  y  $R^4$  son como se definen en la reivindicación 1, y dicho grupo heterocíclico condensado está sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo y alquilo o una sal del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>3</sup> es un grupo de la fórmula



donde X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen en la reivindicación 1 o una sal del mismo.

5

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>3</sup> es isocromenilo o una sal del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

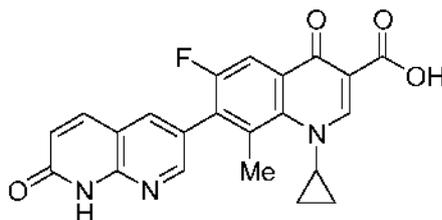
10

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo o una sal del mismo.

15

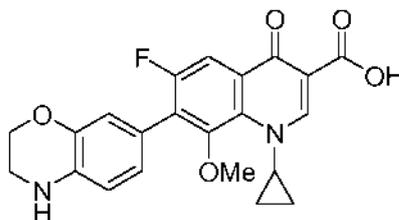
7. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>2</sup> es metilo, metoxi o un átomo de cloro o una sal del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula



20 o una sal del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula



25 o una sal del mismo.

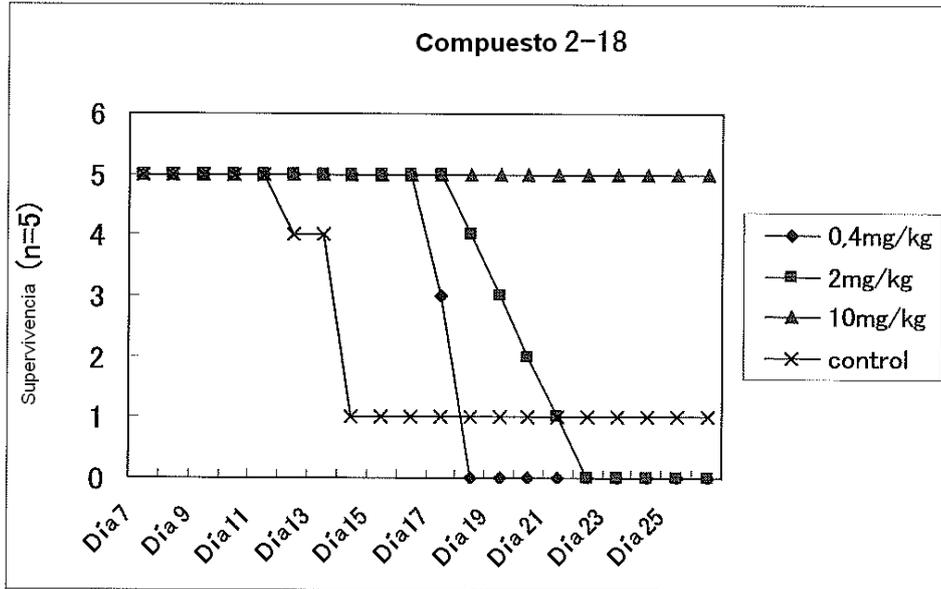
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

30

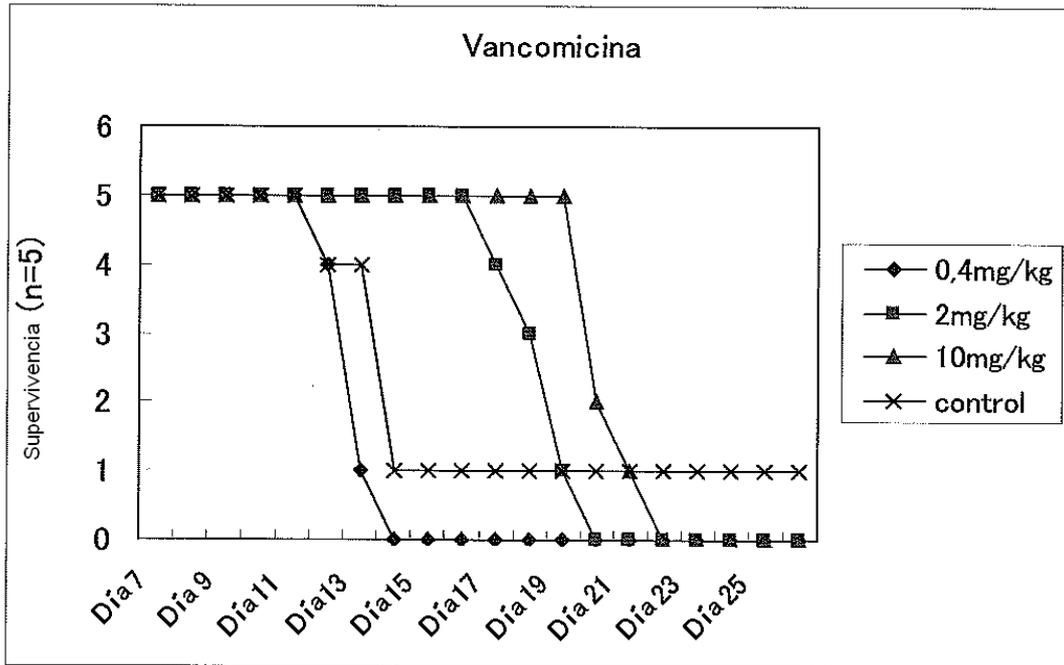
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo para usar como un medicamento, para usar como un agente antimicrobiano, o para usar en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

35

12. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.



**Fig. 1**



**Fig. 2**